T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA QUERCETİN'İN ANTİOKSİDAN SİSTEM VE BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Gökmen KILINÇARSLAN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Nurcan DÖNMEZ

KONYA-2015

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA QUERCETİN'İN ANTİOKSİDAN SİSTEM VE BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Gökmen KILINÇARSLAN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Nurcan DÖNMEZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14202025 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2015

ÖNSÖZ

"Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Anioksidan Sistem ve Bazı Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi" isimli doktora tez çalışmasında; başta danışmanım Prof.Dr. Nurcan DÖNMEZ'e, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Zafer DURGUN'a, çalışmalarım boyunca her zaman destek veren ve katkıda bulunan Prof.Dr. Ercan KESKİN'e ve laboratuar çalışmalarında yardımlarını gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerine, S.Ü. Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr. Oktay ÇAKMAKÇI ve Arş. Gör. Bekir MEHTAP'a, tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli eşime ve maddi olarak destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

1. GİRİŞ **1**

1.1. Diabetes Mellitus 5

1.1.1. Tanım 5

1.1.2. Tarihçe 5

1.1.3. Sınıflandırması 6

1.1.4. Belirtileri ve Tanısı 10

1.2. Karaciğer 11

1.2.1. Yapısı 11

1.2.2. Fonksiyonları 13

1.2.3. Enzimleri 14

1.3. İnsülin Sentez, Salınımı ve Etkileri 15

1.3.1. Kan Glikoz Düzeyinin Korunması 19

1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres 21

1.4.1. Serbest Radikaller 21

1.4.2. Oksidatif Stres 23

1.4.3. Diabetes Mellitus, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres 24

1.5. Antioksidanlar 25

1.5.1 Enzimatik Antioksidanlar 27

1.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar 28

1.6. Flavonoidler 31

1.6.1. Quercetin 33

1.6.2. Diabetes Mellitus ve Flavonoidler 36

1.7. Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Streptozotosin (STZ).....38

1.7.1. Streptozotosin 38

2. GEREÇ VE YÖNTEM 41

2.1. Gereç 41

2.2. Yöntem.....41

2.3. Plazma Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi.....42

2.4. Serum Antioksidan Düzeylerinin Belirlenmesi 42

2.5. İstatistiksel Analizler.....42

3. BULGULAR.....43

4. TARTIŞMA 46

5. SONUÇ VE ÖNERİLER 57

6. KAYNAKLAR 58

7. EKLER 70

EK A: Etik Kurul Onayı.....70

8. ÖZGEÇMİŞ 71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

CAT: Katalaz

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz

GLUT: Glikoz Transport Molekülleri

GPx: Glutatyon Peroksidaz

GSH: Glutatyon

GST: Glutatyon-S-Transferaz

H2O2: Hidrojen Peroksit

HbA1c: Glikohemoglobin

HO: Hidroksil

HOCl: Hipokloroz Asit

HOO: Hidroperoksil

IDDM: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus

IFG: Bozulmuş Açlık Glikozu

IGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

IRS: İnsülin Reseptör Substratı

LDL: Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein

LPO: Lipid Peroksidasyonu

MDA: Malondialdehit

NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid'in İndirgenmiş Hali

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NIDDM: İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

NO: Nitrik Oksit

NO+: Nitrosil

NO^{-}: Nitroksit

$O2^{-}$: Süperoksit

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

RNS: Reaktif Nitrojenler

RO: Alkoksil

ROO^{-}: Peroksil

ROS: Reaktif Oksijenler

Q: Quercetin

SOD: Süperoksit Dismutaz

STZ: Streptozotosin

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi

Gökmen KILINÇARSLAN

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA 2015

Bu çalışmada streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda quercetin uygulamasının antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada canlı ağırlıkları birbirine yakın 32 adet yetişkin erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Denemede kullanılan hayvanlar Kontrol (K), Diyabet (D), Quercetin (Q) ve Diyabet + Quercetin (DQ) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Bütün gruplar deneme boyunca standart sıçan yemi ile beslendi. Kontrol grubunda yer alan sıçanlara herhangi bir uygulama yapılmadı, D ve DQ gruplarına ise 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. Q ve DQ grubuna (diyabet oluştuktan sonra) ise 15 mg/kg canlı ağırlık/gün quercetin intraperitonal olarak çalışma boyunca enjekte edildi. Deneme diyabet oluştuktan sonra 4 hafta sürdürüldü.

Araştırmada deneme sonunda gruplardaki deneklerden alınan kan örneklerinde SOD, MDA, GSH, insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri belirlendi. MDA düzeyinin diyabet oluşturulan sıçanlarda diğer üç gruba göre önemli ($p<0.05$) oranda arttığı belirlendi. Quercetin uygulanan grupta belirlenen MDA düzeyi kontrole benzerken, diyabet oluşturulduktan sonra quercetin takviyesi yapılan DQ grubunda ise MDA düzeyinin D grubuna göre önemli oranda düşük olduğu, K ve Q gruplarından elde edilen düzeylere ise yaklaştığı gözlendi ($p<0.05$). D grubunda serum glikoz, ALT ve AST düzeyleri diğer üç gruba (K, Q ve DQ) göre anlamlı bir şekilde yüksek iken insülin düzeyi ise belirgin bir şekilde düşük olarak belirlendi ($p<0.05$). Buna karşın sadece Q grubundan elde edilen veriler ile K grubu verilerinin benzer olduğu, DQ grubundan da elde edilen bu verilerin de K ve Q grubuna benzer olduğu gözlendi.

Sonuç olarak, STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda diyabetin bakılan parametreler açısından olumsuz etkilerinin görüldüğü bu çalışmada, etkin bir antioksidan olan quercetinin uygulamasının sağlıklı sıçanlarda olumsuz etki oluşturmamasının yanı sıra diyabetlilerde meydana gelen bu olumsuz etkileri hafifletmesi bakımından dikkate değer görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antioksidanlar; Diabetes Mellitus; Quercetin

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effects of Quercetin on Antioxidant System and Some Blood Parameters at Experimental Diabetic Rats

Gökmen KILINÇARSLAN

Department of Physiology

PhD THESIS / KONYA 2015

The aim of this study is to analyze the effects of quercetin on antioxidant system and liver enzymes at experimental diabetes rats with streptozotocin (STZ).

In this study, 32 adult male wistar albino rats, whose weights were similar to each other, were used. Experimental animals were divided into four equal groups as Control (K), Diabetes (D), Quercetin (Q) and Diabetes+Quercetin (DQ). All groups were fed with the standard rat food during the test. It has no application to the rats in the control group, but 60 mg/kg STZ intraperitoneally were injected to the D and DQ groups as a single dose. Quercetin (15 mg/kg, live weight/day) were intraperitonally injected to the Q and DQ groups (after diabetes had happened). The test continued four weeks after diabetes.

The levels of SOD, MDA, GSH, insulin, glucose, ALT and AST determined in blood samples that were taken from experimental rats at the end of the study. It was found that MDA level had increased significantly ($p<0.05$) in diabetes rats when compared with other three groups. The MDA level in quercetin treated group was similar to control, but it was observed that in DQ group, which was treated with quercetin after diabetes, MDA level was significantly lower than group D and it was very close to the levels of group K and group Q ($p<0.05$). The serum glucose, ALT and AST levels in D group were significantly higher than other 3 groups (K, Q, DQ) but insulin level was considerably low ($p<0.05$). On the other hand the obtained data from group Q and group K were similar. Also it was found that datas from group K and group Q were similar.

As a result, it was found that in experimental diabetic rats with STZ, diabetes had negative effects on observed parameters. Also quercetin treatment which was an effective antioxidant did not have a negative effect on healthy rats, but it shows remarkable in terms of mitigating the negative effects on diabetic rats.

Key Words: Antioxidants; Diabetes Mellitus; Quercetin

1. GİRİŞ

Günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelen ve yaşam boyu süren diabetes mellitus (DM), akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan, ekonomik açıdan önemli olan kronik metabolik bir hastalıktır (Yeğin ve Mert 2013). DM, pankreasın insülin sekresyonunun yetersizliği ve dokuların insüline cevabının bozulmasıyla şekillenen, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen metabolik bir hastalık olup kronik hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (Saredi ve ark 2005, Öntürk ve Özbek 2007, Yeğin ve Mert 2013). DM uzun dönemde çeşitli organlarda hasar, fonksiyon bozuklukları ve yetersizliklere neden olmaktadır (Saito ve ark 2006, Valentovic ve ark 2006, Çambay 2011). Diyabet hastalarının mikro ve makro anjiyopati, ateroskleroz, konjestif kalp yetersizliği ve hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler sistem hastalıklarına genellikle daha yatkın oldukları bildirilmektedir (Benter ve ark 2005, Öntürk ve Özbek 2007, Rao ve ark 2010).

DM, Tip 1 (insüline bağımlı), Tip 2 (insüline bağımlı olmayan), gestasyonel DM ve diğer spesifik DM tipleri olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Tip 1 diyabette en önemli özellik pankreastaki ß hücre yıkımıdır. Bunun sonucunda insülin azlığı veya yokluğu oluşurken insülin reseptörlerinde insüline karşı normal cevap dikkat çekmektedir. Tip 2 diyabette ise insülin aktivasyonuna karşı direnç ve β-hücre fonksiyonunda değişiklikler gözlenmektedir. Gestasyonel DM, gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik dönemi sırasında fark edilen glikoz intoleransıdır. Diğer spesifik DM tipleri ise; genetik β-hücre yetersizliği, genetik insülin etkisizliği, kistik fibrozis gibi ekzokrin pankreas hastalıkları vb. sendromlara bağlı gelişen DM tiplerinden oluşmaktadır (WHO 1999, Beers ve Berkow 2002, Buchanan 2003, Vardı ve ark 2003, Raz ve ark 2005, Reece ve ark 2009, ADA 2012).

Son yıllarda diyabetin neden olduğu komplikasyonların gelişmesinde en önemli etken olarak oksidatif stres gösterilmektedir (Vural ve ark 2001, Koca ve ark 2008). Diyabet, kronik metabolik bir bozukluk olmasının yanı sıra aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumu olarak tanımlanmaktadır (Vincent ve ark 2004, Akkaya ve Çelik 2010). Normal şartlar altında serbest radikaller, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi vücuttaki antioksidan enzimlerle ve besinlerle alınan E, C vitaminleri, karotenler ve flavonoidler gibi antioksidanlardan

oluşan etkili bir sistemle nötralize edilmektedirler. Sağlıklı bireylerde antioksidanlar ve serbest radikaller arasında bulunan hassas dengenin, hiperglisemide glikoz ototoksikasyonu ve protein glikozilasyonu ile serbest radikallerin oluşum hızının artmasıdan dolayı bozulduğu ve bütün biyolojik moleküllerde (DNA, lipid, protein ve karbonhidrat gibi) oksidatif strese neden olduğu (Urso ve Clarkson 2003) artan serbest radikallerin lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşime girerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişimlere ve genetik mutasyonlara yol açtığı bildirilmektedir (Vincent ve ark 2004, Akkaya ve Çelik 2010). Son yıllarda yapılan çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipit peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde etkin rol oynadığı belirtilmektedir (Altan ve ark 2006).

Karaciğer, ilaçların ve diğer maddelerin metabolizması için önemli bir organdır ve hiperglisemi sonucu oluşan oksidatif stres karaciğer hasarına yol açabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim Sugiura ve arkadaşlarının (2006), diyabetik sıçan karaciğerinde antioksidan enzim aktivitesinin ve glutatyon seviyesinin kontrollere göre önemli derecede azaldığını gözlemlemişlerdir. Yine Akkaya ve Çelik (2010), yapmış oldukları çalışmada, diyabet oluşturulan sıçanlarda lipit peroksidasyon son ürünü olan MDA düzeyini oldukça yüksek olduğunu bildirmektedirler. Diyabette serbest radikal oluşumunun artmasına karşılık radikal tutucu sistemlerde ise bir azalma olduğu ileri sürülmektedir. Diyabet glikojen ve lipid metabolizmasını etkileyerek karaciğerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel diyabet çalışmasında diyabetli sıçanlarda hepatomegali eğilimi ve gangliyositlerden sentezlenen enzim aktivitelerinin etkilendiği bildirilmektedir (Sanchez ve ark 2000).

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz'ın (ALT) serumdaki yükselmiş aktiviteleri genellikle pratikte ve sağlık taramalarında karaciğer hastalıklarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Diyabette serum glikoz konsantrasyonu, AST ve ALT düzeyleri de önemli oranda yükselmektedir. Diyabetli hastalarda serum aminotransferazlarının yükselmesinin çoğunlukla karaciğerdeki yağ infiltrasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Çambay 2011). Nitekim diyabetojenik ajan kullanılarak yapılan deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda da serum ALT ve AST düzeylerinin diyabetli hayvanlarda

önemli düzeyde yükselmiş olduğu bildirimler arasındadır (Al-Gaithi ve ark 2004, Can ve ark 2004, Çambay 2011).

Diabetes mellitus'un farmakolojik yönden tedavisi hipoglisemik ilaçlar ve insülin üzerine kurulmuştur. Bu terapötik ajanların yan etkilerinden dolayı günümüzde alternatif tedavi olarak bitkisel ve sentetik tedavi yöntemlerine ilgi artmaktadır (Öntürk ve Özbek 2007). Geleneksel tıpta, son yirmi yılda flavonoidlere karşı ilgi oldukça artmış, gerçekleştirilen geniş çaplı araştırmalar sonucu, flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. Doğal flavonoid polifenolik maddelerin ana gruplarından biri olan quercetin antioksidan ve antiinflamatuar aktiviteye sahip bir bileşiktir. Bioflavonoidler bitkilerde bulunan renk verici maddelerdir ve quercetin birçok bitkinin kabuklarında yaygın olarak bulunan kimyasal bir pigmenttir. Önemli bir flavonoid olan bu madde elma kabuğu, soğan, çay ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunmaktadır. Flavonoidler ailesinin bir üyesi olan ve günlük normal bir diyetle 50-500 mg arasında vücuda alınan quercetinin (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavon), metabolizma için antioksidan, antikanserojenik, antiviral, antitrombotik, antiiskemik, antiinflamatuar ve antialerjenik özellik gibi birçok önemli fonksiyona sahip olduğu bildirilmektedir (Elik ve ark 2007, Aguirre ve ark 2011).

STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş erkek sıçanlarda quercetin uygulamasının yapıldığı bir çalışmada, quercetinin kan şekeri kontrolünde dengeleyici bir rol oynadığı bildirilmiştir (Kim ve ark 2011). Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda meydana gelen protein ve lipid hasarı üzerine quercetinin etkisinin incelendiği bir başka çalışmada, DM'un sebep olduğu protein hasarına karşı quercetinin etkin düzeyde koruyucu özelliği olmadığı, ancak lipid peroksidayonuna karşı protektif rolünün bulunduğu belirlenmiştir (Büyükben ve ark 2012). Sıçanlarda quercetin uygulaması yapılan bir çalışmada, hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önlediği ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağladığı bildirilmektedir (Crespy ve ark 1999). Quercetin uygulamasının lipid peroksidasyonunun inhibisyonuyla sonuçlandığı bildirilen çalışmaların yanı sıra (Hollman ve ark 1995, Zielinska ve ark 2001), insan lenfositlerindeki lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilen çalışmalara da rastlanılmaktadır (Gargouri ve ark 2011).

STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, oksidatif strese karşı pankreas β-hücrelerinin morfolojisi üzerine quercetinin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan grubun pankreas CAT, SOD, GPx ve insülin konsantrasyonu azalırken, pankreas MDA ve serum nitrik oksit ve kan glikoz parametrelerinde artış olduğu, STZ+Quercetin uygulanan grubun ölçülen parametrelerinde kontrol grubuna göre dikkate değer değişmenin olmadığı, pankreas β-hücrelerinin bütünlüğünün korunduğu gözlenmektedir (Adewole ve ark 2007). Yine benzer bir çalışmada deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda quercetin uygulanan grubun pankreasında sorbitol, SOD, GPx, MDA ile kan glikoz konsantrasyonu, insülin düzeyi, insülin resistansı, ß-hücre fonksiyonu ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin incelendiğinde, bu parametrelerde elde edilen değerlerinin normal düzeylerde olduğu, bununda quercetinin koruyucu etkisinden kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (El-Baky 2011).

Oksidatif stresin, STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda bağışıklık sistemi, büyüme fakrörü ve karaciğer enzimleri üzerine etkisinin incelendiği bir başka araştırmada; quercetin uygulamasının, oksidatif stresin bağışıklık sistemi, büyüme faktörü ve karaciğer enzimleri üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri azaltıcı rol oynadığı ifade edilmektedir (Dias ve ark 2005).

Quercetin uygulamasının antioksidan enzim düzeylerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, SOD enzim düzeyinin beyin oksidatif durumunu daha iyi duruma getirmede etkin rol oynadığı ve SOD düzeyinin arttığı bildirilmektedir (Abd El-Gawad ve Khalifa 2001, Hu ve ark 2009). Yine sıçanlarda ve insanlarda quercetin uygulamasının SOD ve GSH enzim aktivilerini belirgin bir şekilde arttırdığı belirtilmektedir (Bando ve ark 2007, Young ve ark 1999). Bunun yanı sıra beş haftalık quercetin uygulamasından sonra sıçanlarda GSH seviyesini düştüğü de bildirimler arasındadır (Duarte ve ark 2001).

1.1. Diabetes Mellitus

1.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM), pankreasta insülin sekresyonunun yetersizliği veya dokuların insüline cevabının bozulmasıyla meydana gelen protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen metabolik bir hastalık olup kronik hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (Öbek 1990, Akçay ve ark 2000, Saredi ve ark 2005, Onat ve ark 2006, Öntürk ve Özbek 2007, Yeğin ve Mert 2013). DM uzun dönemde çeşitli organlarda hasar, fonksiyon bozuklukları ve yetersizliklere neden olarak akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır (Saito ve ark 2006, Valentovic ve ark 2006, Çambay 2011).

1.1.2. Tarihçe

Antik çağlardan beri Diabetes Mellitus ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Milattan önce (M.Ö.) 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste, diyabet hastalığına benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir. Çin literatüründe de idrar yoluyla kaybolan şekerden bahsedilmektedir (Bağrıaçık 1997, Pushparaj ve ark 2000, Lakhtakia 2013).

Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca “akıp gitmek” anlamına gelen dia+betes ve “bal kadar tatlı” anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiş olup, Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da milattan sonra (M.S.) 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılarak idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlanmıştır. İbni Sina (M.S.) 1000’li yıllarda şeker hastalığının herediter karakterini, damar komplikasyonlarını ve idrarının bal tadında olduğunu söyleyerek tanımlamıştır. Hastalığın pankreas ile ilgisi 1889 yılında Minkowski’nin pankreatektomi yaptığı bir köpeğin diyabetik oluşu ile ortaya konulmuştur. Fransız fizyolog Claude Bernard 19. yüzyılda şeker hastalığı ile ilgili çok önemli buluşlar yapmıştır. Bunlar arasında en önemlisi idrarda görülen şekerin karaciğerde glikojen olarak depo edildiğini bulmasıdır. 1921’de Toronto’da Banting ve Best’in insülini bulmalarıyla hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında çok önemli bir dönem başlamıştır (Aksan 1945, Hatemi ve Korugan 1983, Alp ve Molvalılar 1987, Öbek 1990).

1.1.3. Sınıflandırması

Diabetes Mellitus'un çok farklı tipleri olup, sınıflandırılması, etiyolojisi ve patogenezisi araştırmaların ışığı altında sürekli yenilenmektedir.

Genel olarak kabul gören ilk DM sınıflaması 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanmış (WHO 1980) ve 1985 yılında yapılan değişikliği takiben yakın zamana kadar geçerliliğini korumuştur. 1985 Çalışma Grubu Raporu'nda Tip 1 ve Tip 2 terimlerinden vazgeçilmiş, buna karşın IDDM (insüline bağımlı) ve NIDDM (insüline bağımlı olmayan) terimleri kullanımı sürdürülmüş; ayrıca malnütrisyona bağlı DM (MRDM) adı altında farklı bir DM tipi de sınıflamaya dahil edilmiştir (WHO 1985). Bunun yanı sıra diğer DM tipleri içerisinde, bozulmuş glikoz toleransı (IGT) ve gestasyonel DM (GDM) grupları da yer almaktadır. 1985 sınıflaması hemen hemen tüm tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Bağrıaçık 1997, WHO 1999, Akçay ve ark 2000).

Ancak, ideal DM sınıflamasının hem klinik tanımlayıcı kriterlere dayanan DM evrelemesini, hem de etyolojik gruplamayı içermesi gerektiği düşüncesiyle Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından 1997 yılında daha çok etiyolojik ağırlıklı bir sınıflandırma yapılarak terminolojide bazı değişiklikler önerilmiştir. (ADA 2012, Akçay ve ark 2000). ADA 1997 yılında yapmış olduğu diyabet sınıflandırma kriterlerini 2003 yılında bazı düzeltmeler yapılarak tekrar yayınlamıştır (ADA 2012). Buna göre DM'un başlıca dört tipi bildirilmiştir (ADA 2012).

1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus (DM), pankreasta bulunan ve T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminden sorumlu β-hücrelerinin otoimmün veya otoimmun dışı nedenlerle zedelenmesi sonucu meydana gelen insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Akçay ve ark 2000, Raz ve ark 2005, Abacı ve ark 2007).

Tip 1 diyabet çoğunlukla çocukluk ve ergenlik dönemlerinde görünürken, az da olsa erişkinlerde de ortaya çıkabilmektedir. İnsülin eksikliğinin şiddeti ve ortaya çıkış hızı hastalığın şiddetini belirler. Kanda artan glikoz glomerüler reabsorbsiyon sınırını geçtiğinden idrarla atılmaya başlar (glikozüri). Glikoz ozmotik etkiyle beraberinde sıvı çıkışını arttırır (poliüri). Aşırı susama ve çok su içme (polidipsi)

meydana gelir. İştahın normal olması ve aşırı yemeye (polifaji) rağmen kilo kaybı meydana gelmektedir (Alp ve Molvalılar 1987, Akçay ve ark 2000, Beers ve Berkow 2002).

Tüm dünyada her yıl 50,000 yeni Tip 1 diyabet tanısı konulduğu belirtilmekle birlikte epidemiyolojik araştırma verilerinin dünya nüfusunun ancak %5'ine ait olduğu bildirilmektedir. Genel diyabet hastaları içerisinde Tip 1 diyabetliler %5-10 arasında yer almaktadır. Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşları arasındadır. Otoimmunitenin varlığına göre immun kökenli Tip 1 ve idiopatik Tip 1 olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmun kökenli Tip 1, diyabetli olguların %90'nını, İdiopatik Tip 1 ise %10'luk kısmını oluşturduğu bildirilmektedir. (Bağrıaçık 1997, Cruickshank 1997, Haller ve ark 2005, Abacı ve ark 2007, Dejkhamron ve ark 2007, ADA 2012).

İmmun kökenli Tip 1: Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşın otoimmun sürecin başlamasında tetikleyici faktörlerdir. Otoimmun süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde meydana gelen yavaş progresyonlu yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Otoimmun kaynaklı Tip 1 DM'de insülin sekresyonudaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın β-hücrelerinin hasar görmesi iken diğeri ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmalarıdır (Abacı ve ark 2007, Haller ve ark 2005, Kocabaş ve ark 2013).

İdiopatik Tip 1: Asya ve Afrika kökenli bir grup çocuk hastada insülinopeni ve ketoasidoz koması ile kendini gösteren, herhangi bir otoimmun kaynaklı olaya rastlanılmayan ve nedeni belli olmayan Tip 1 diabetes mellitus tipi olup, İmmun Kökenli Tip 1 gibi ciddi insülin yokluğu ile kendini gösterdiği bildirilmektedir (ADA 2012).

2. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan veya erişkin tipi diyabet olarak bilinen diyabet olarak tanımlanmaktadır. Tip 2 DM karaciğerde glikoz yapımında artış, bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci ile birlikte hiperinsülinemi ile seyreden bir hastalıktır. Diyabet hastalarının % 90'nından fazlasını Tip 2 DM oluşturmaktadır

(Kaneto ve ark 1999, Cengiz ve Cengiz 2000, Beers ve Berkow 2002, Buchanan 2003, Halifeoğlu ve ark 2005).

Tip 2 DM'ta β-hücrelerinde insülinin sentez, salgı ve depolanmasında bir bozukluk olmadığı ve β-hücre sayısı normal olduğu halde periferik dokularda insülin etkinliğinin azalması ve insüline karşı direnç gelişmesi söz konusudur. Glikoza cevaptaki zayıflık reseptör bozukluğuna bağlı olarak glikozu tanıma veya algılamadaki bozukluktan kaynaklanmakta olup, hiperglisemi'nin oluşmasında en önemli etken olduğu bildirilmektedir (Öbek 1990, Kayaalp 2000, Kelley ve Goodpaster 2001, Onat ve ark 2006).

Tip 2 DM'un obezite ve kalıtımla ilişkili olduğu bilinmekte olup yaklaşık %80'nini obez grup oluşturmaktadır. Obezite, Tip 2 DM oluşumunda en önemli çevresel etkenlerden biridir. Obezite ile diyabet arasındaki bağlantının insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Porte 1991, Ahmed ve Goldstein 2006).

Tip 2 DM'nin oluşumundan genel olarak 3 faktör sorumlu tutulmaktadır (De Fronzo 1999):

a. İnsülin Direnci: Vücuttaki dokuların insülin etkisine karşı duyarlılıklarında azalma olması olarak tanımlanmaktadır. Pankreastan salgılanan insülin, karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenleme görevi yapmaktadır. İnsülin direnci durumunda karaciğer, kas ve yağ dokusu, kandaki fazla şekeri hücre içine almaz ve kan şekeri yükselir. Kan şekerindeki yükselme, pankreastan daha da fazla insülin salgılanmasına yol açarken, salgılanan insülinin belirli bir süre sonra pankreas bezinin çok çalışmaktan dolayı yorulması nedeniyle insülin salgısının azalmasına ve Tip 2 DM oluşmasına neden olur (Porte 1991, Mitrakou ve ark 1992, Polonsky 1995, De Fronzo 1999, Mahler ve Adler 1999, Östenson 2001, Ahmet ve Goldstein 2006, Liu ve ark 2007, Karpe ve ark 2011).

b. Bozulmuş İnsülin Salgılanması: Yetersiz insülin sekresyonu Tip 2 DM'un gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İnsülin direnci nedeniyle kullanılamayan glikozun sürekli uyarısı sonucunda başlangıçta artmış olan insülin yanıtı (hiperinsülinemi), β hücre yorgunluğu arttıkça sekresyon azalmaya başlamaktadır. Obez olan erişkinlerde insülin direnci, açlık ve tokluk durumlarında insülin konsantrasyonlarında artma ve insülin reseptörlerinin sayısında azalma sıklıkla

görülmektedir. İnsülin reseptör sayısındaki azalmanın, reseptörlerde down regülasyon oluşturan insülin seviye artışı nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Porte 1991, Mitrakou ve ark 1992, De Fronzo 1999, Östenson 2001, Guillen ve ark 2006, Dejkhamron ve ark 2007).

c. Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glikozu (IFG)

Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu, normal glikoz toleransı ile DM arasındaki ara metabolik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır. Her iki bozukluk daha sonra gelişecek DM ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Her ikisinin birlikte bulunması birbirinin etkinliğini artırmaktadır (De Fronzo 1999, WHO 1999, Akçay ve ark 2000, Rodriguez ve ark 2002, Unwin ve ark 2002, Onat ve ark 2006, ADA 2012).

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel DM, gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik dönemi sırasında fark edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Bu tip diyabet insüline duyarlılığın azalmasından kaynaklanan geçici bir durum olup, glikoz toleransının bozulması ve diğer belirtilerin gebelikten sonra da devam etmesi durumunda Tip 2 DM'ye dönüşebilmektedir. Gebelik döneminde gözlemlenen bu diyabet, genel olarak tüm gebelerin % 3'ünde gözlebilmektedir. Fakat bu oran, bölgelere göre değişim gösterebilmektedir (WHO 1999, Kayaalp 2000, Beers ve Berkow 2002, Onat ve ark 2006, Reece ve ark 2009, ADA 2012).

Gebelik dönemi sırasında salgılanan pek çok hormon kan glikozunun yükselmesine (hiperglisemi) neden olmaktadır. Özellikle plasentadan salınan laktojenik hormon ile kısmen progesteron ve östrojen hormonları, insülin direnci oluşturarak hiperglisemi'ye yol açmaktadırlar (Alp ve Molvalılar 1987, Kühl 1991, Ryan ve ark 1995, Reece ve ark 2009).

GDM olan hastalarda insülin salınımında veya salınım sonrasında oluşan problemler kan glikoz seviyelerinde yükselmelere neden olmaktadır. Annenin kan glikozundaki artışlar, fetusun kan glikozununda yükselmesine sebep olmaktadır. Kan glikoz düzeyi yüksek fetus, anne karnındayken normalden daha iri olmasının (makrozomik fetus) yanı sıra (Kühl 1991, Pallardo ve ark 1999, Reece ve ark 2009) neonatal dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi

oranlarında da artış olduğu bildirilmektedir (Alp ve Molvalılar 1987, Karakurt ve ark 2009).

Genel olarak obezite, birinci derece akrabada GDM ve Tip 2 DM öyküsü, ileri yaşta hamilelik, glikozüri, bir önceki gebelikte makrozomi ve ölü doğum, hipertansiyon gibi nedenlerin, GDM için risk faktörü oluşturduğu bildirilmektedir (Ryan ve ark 1995, Onat ve ark 2006, Karakurt ve ark 2009, Reece ve ark 2009).

4. Diğer Özgün (Spesifik) DM Tipleri

Bu grupta yer alan diyabet türüne diğerlerine oranla daha az rastlanılmaktadır. Genetik β-hücre yetersizliği, insülin etkinsizliği, kistik fibrozis gibi ekzokrin pankreas hastalıkları, akromegali, Cushing hastalığı ve glukagonoma gibi endokrinopatiler, β-hücre fonksiyonunu bozan ilaç veya hormonlar, insülin etkisini bozan ilaçlar ve kimyasallar (glukokortikoidler, tiazidler, β-adrenerjikler), enfeksiyonlar, immun aracılı diyabetin az rastlanan formları ile Klinefelter, Down ve Porfiria gibi genetik sendromlara bağlı olarak oluşabildiği bildirilmektedir (Beers ve Berkow 2002, Onat ve ark 2006, ADA 2012).

1.1.4. Belirtileri ve Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus'ta gözlemlenen belirtiler aşağıda sunulmuştur:

1. Hiperglisemi: Kan gukoz düzeyi yükselmesi. Glikozun glikojene dönüştürülmesi ve hücrelere glikoz girişi azalır.

2. Glikozuri: Kan glikoz düzeyi yükselince, böbreklerde süzülen ve idrara geçen glikoz miktarı artarak tubüllerin geri emme kapasitesini aşar ve idrarla glikoz atılımı gerçekleşir.

3. Ketozis: Hücre içerisine glikoz alınamadığı için hücreler enerjilerini yağdan sağlamaya çalışırlar. Yağ asidi oksidasyonunun artmasına bağlı olarak asetil-CoA şekillenmesi artar ve sitrik asit döngüsü bunun tamamını kullanamaz. Böylece, asetoasetik asit ve keton cisimleri şekillenmesi artarak, ketozis meydana gelir.

4. Asidozis: Keton cisimleri olan asetoasetik asit ve hidroksibütirik asitlerin kana girmesi ve asitlerin serbest bıraktığı H iyonları, asidoza neden olur.

5. Poliüri: İdrardaki glikoz, ozmotik basınç oluşturduğundan bol miktarda su tutulmasına ve idrarla bol su çıkarılmasına neden olur.

6. Polidipsi: Vücuttaki su kaybına bağlı olarak dehidrasyon şekillendiği için, ağız kuruluğu ve ileri derecede susuzluk duyumu meydana gelir.

7. Polifaji: Kandaki glikozun hücre içine girmesi için yeterli insülin bulunmamasından veya insülinden yeterince faydalanamamasından dolayı kaslar ve organlarda enerji açığı meydana gelir. Bu durum açlığı tetikler.

8. Bulanık görme: Kandaki glikoz seviyesinin çok yüksek olmasına bağlı olarak vücudun tüm dokularında olduğu gibi, göz merceğinde de su kaybı şekillenebilir. Bundan dolayı bakılan objelere odaklanılması güçleşir ve bulanık görme meydana gelir.

9. Vücuttaki yaraların geç iyileşmesi, kuru ve kaşıntılı cilt, sık geçirilen enfeksiyonlar, cinsel sorunlar, ellerde ve ayaklarda karıncalanma, ağız çevresinde uyuşma,

8. Kilo kaybı

9. Yorgunluk (Alp ve Molvalılar 1987, WHO 1999, Akçay ve ark 2000, Noyan 2005, Onat ve ark 2006, ADA 2012).

Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

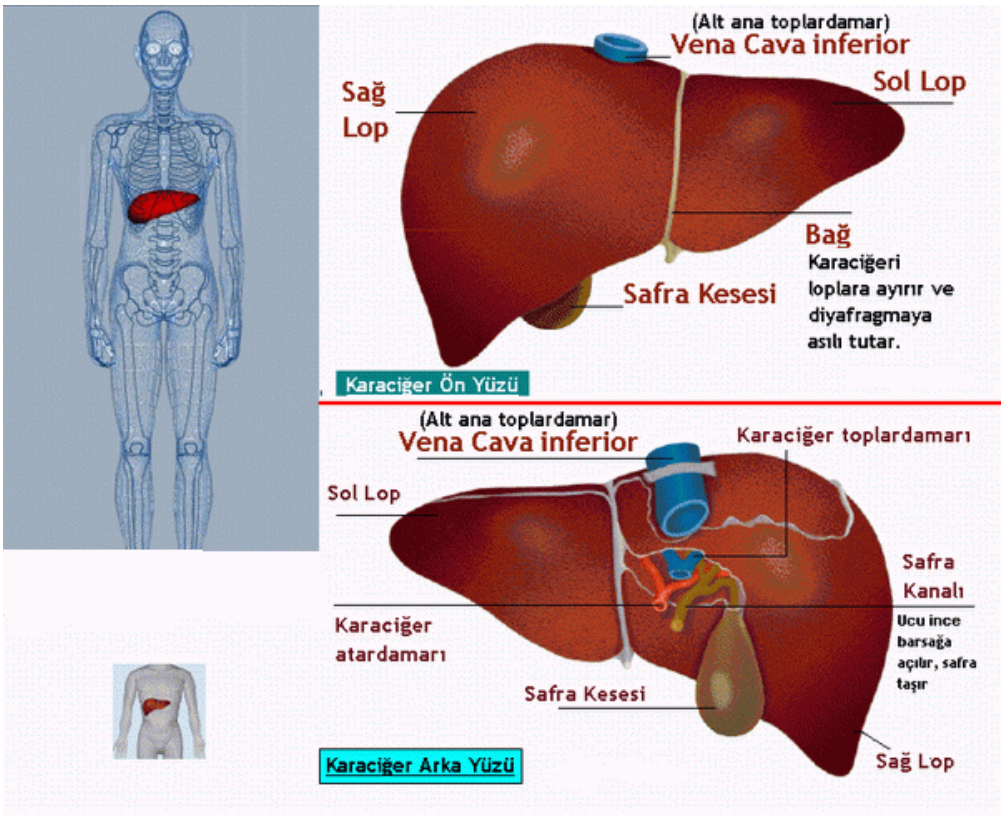
DM'ye özgü klinik belirtilerin (poliuri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b) yanı sıra günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glikoz değerinin ≥ 200mg/dl (11,1 mmol/L) olması, açlık plazma glikoz değerinin 126mg/dl (7.0 mmol/L) veya daha yüksek olması, oral glikoz tolerans testi'nin (OGTT) 75 gr glikoz yapılması sırasında 2.saat glikoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması , DM tanısı için yeterli görüldüğü bildirilmektedir (WHO 1999, Onat ve ark 2006, ADA 2012).

1.2. Karaciğer

1.2.1. Yapısı

Karaciğer karın boşluğunun üst tarafında, diyaframın altında, özellikle büyük bir kısmı sağ hipokondriak ve epigastrik bölgede bulunan, sol lobu çeşitli derecelerde sol hipokondriak ve umbilikal bölgeye kadar uzanan, vücudun en büyük organı ve bezidir. Anatomik olarak iki lobu vardır. Karaciğerin fonksiyonel birimi lobüldür.

Safra kesesi sağ lobun altında yer almaktadır (Noyan 2005, Guyton ve Hall 2007, Aktümsek 2009, Dede 2010).



Şekil 1.1. Karaciğerin Yapısı (http://www.uzmanportal.com/2015).

Karaciğerin hücrelerince sürekli olarak sentezlenen safra, hücreler arasında yer alan safra kapillarlarına salınır. Bu kapillarların birleşmesi sonucu ductus biliferi'ler en sonunda ise ductus hepaticus oluşur. Safra bu kanallar boyunca akarak terminal safra kanallarında toplanır. Burada toplanan safra hepatik kanala verildikten sonra ya direk düodenuma katılır ya da safra kesesinde toplanır. (Beers ve Berkow 2002, Noyan 2005, Vekemans ve Braet 2005, Guyton ve Hall 2007).

Karaciğerde endotel hücrelerinden başka Kupffer hücreleri adı verilen makrofajlar ve yıldızsı (İto) hücreleri bulunur. Bu hücreler endotel hücrelerinin lümene bakan yüzeyinde yer alır. Kupffer hücrelerinin görevleri arasında yaşlı hücreleri metabolize edilmesi, hemoglobinin parçalanması, immünolojik olaylarla ilgili proteinlerin salgılanması ve kalın barsaktan portal kana geçen bakterileri ortadan kaldırılması sayılabilir. İto hücreleri ise; yağ depolayıcı hücreler olarak bilinmektedir (Temel ve Gökçimen 2002, Aktan ve ark 2003).

Karaciğer depo organı olarak da görev yapan ve dolaşım yönünden gösteren bir organdır. Bir dakikada karaciğer dokusundan geçen kan miktarı 1500 ml civarında olup, bu miktarın % 70-90'ı portal venden, % 10-30'u hepatik arterden sağlanmaktadır (Yılmaz 2005).

1.2.2. Fonksiyonları

Karaciğer canlılık için oldukça önemli olan fonksiyonlara sahiptir. Organizma için gerekli birçok maddenin üretimi, depolanması ve salgılanması burada gerçekleşmektedir. Karaciğerin görevleri; metabolik, boşaltım, hematolojik, detoksifikasyon, depolama ve immunolojik fonksiyonları başlıkları altında incelenebilir (Dilek 2003, Berne ve ark 2008).

Karaciğerin metabolizmaya ilişkin görevleri arasında yer alan karbonhidrat metabolizması ile ilgili fonksiyonları içerisinde, kan glikozundan glukojen sentezlenmesi, depo edilmesi ve yıkımı, glukoneojenez, glikozun pentoz fosfat yolunda yıkılması, besinlerle alınan galaktoz ve fruktozun glikoza dönüştürülmesi, glikozun ise diğer monosakkaridlere ve yağa dönüştürülmesi yer almaktadır (Dilek 2003, Aktümsek 2009, Hall 2011).

Karaciğerin yine metabolik fonksiyonları içerisinde yer alan lipid metabolizması ile ilgili görevleri ise, yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, fosfolipid sentezi, lipoproteinlerin sentezi, keton cisimlerinin sentezi, kolesterol biyosentezi, safra asitlerinin ve safranın oluşturulmasıdır (Guyton ve Hall 2007, Berne ve ark 2008).

Karaciğerin protein metabolizması ile ilgili görevleri ise, aminoasitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, plazma proteinlerinin oluşumu ve vücuttaki metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve çeşitli metabolik bileşiklerin sentezlenmesidir (Guyton ve Hall 2007).

Karaciğerin hematolojik fonksiyonu, kanın pıhtılaşmasını sağlayan faktörlerinden I, II, V, VII, IX ve X faktörlerinin karaciğerde yapılmasıdır (Yılmaz 2005).

Safra asitleri, safra ve kolesterolün vücuttan uzaklaştırılması ise karaciğerin boşaltım fonksiyonudur (Berne ve ark 2008).

Metabolizma için önemli olan birçok vitamin alındıktan sonra karaciğerde depo edilmektedir. Bunlar arasında yer alan Niacin (NAD+), B12 ve A, D, E, K vitaminleri sayılabilir. Bunların yanı sıra demir, bakır ve glukojen de karaciğerde depo edilmektedir (Dilek 2003, Aktümsek 2009).

1.2.3. Enzimleri

Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), GGT (gama-glutamyl transpeptidaz) ve ALF (alkalen fosfataz) karaciğer enzimleri olarak bilinmektedirler. ALT ve AST hepatositlerde sentezlenirken, diğer ikisi safra kanalı epitel hücrelerinde sentezlenmektedirler (Şentürk ve ark 2004).

Aspartat Aminotransferaz (AST)

Klinik açıdan önemli olan transaminazlar, amino asitlerle keto asitlerin birbirine dönüşümünü katalizleyen enzimler olarak bilinmektedirler. Bunlar içerisinde en iyi bilineni aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminazdır (ALT) (Altınışık 2009).

AST, yüksek konsantrasyonda hepatositlerde, kalp kasında, iskelet kaslarında; az miktarda da eritrositlerde, böbrek dokusunda ve plasentada bulunmaktadır. Bu dokularda herhangi bir nedenle yaygın doku harabiyeti şekillendiğinde bu enzimin kana geçişi ve konsantrasyonunda artma gözlenilir. Hepatositlerde AST'nin % 60-80'i mitokondri içerisinde bulunurken geri kalan kısmı sitoplazmada bulunmaktadır. AST aktivitesindeki artış, alanin aminotransferazın (ALT) artışından daha geç gerçekleşmektedir. Bunun neden mitokondri içerisinde bulunan AST'nin salınımı için membran değişimine neden olan daha şiddetli bir harabiyetin oluşması gerekliliğindendir. Bu yüzden hepatoselüler hastalıklarda AST konsantrasyonundaki artış karaciğer hasarı için önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (Lenaerts ve ark 2005, McKenna ve ark 2006, Çambay 2011).

Alanin Aminotransferaz (ALT)

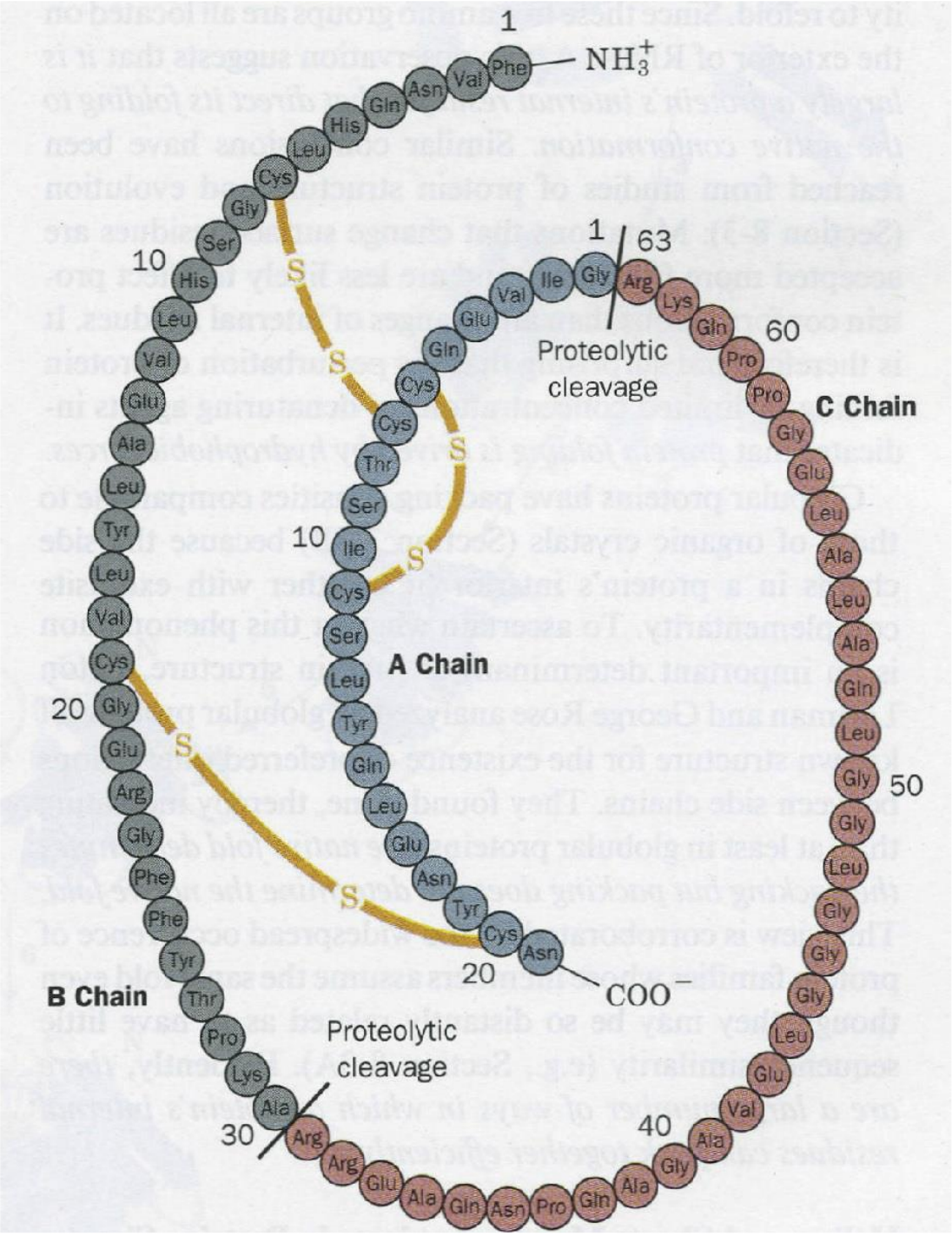
ALT'nin tamamı stoplazmada bulunduğu için sitoplazmik bir enzim olarak değerlendirilmektedir. Hepatoselüler membran permeabilitesinin bozulmasına bağlı

olarak hücre dışına salınımında artma gözlenir. Serumdaki ALT konsantrasyonun yükselmesi hepatoselüler hasarın şiddetli olduğunun delili olarak gösterilmektedir. ALT, hücre sitoplazmasında L-alanin ve α-ketoglutarat'ın piruvat ve glutamata geri dönüşümlü transaminasyonunu katalize etmektedir Piridoksal 5'-fosfat, ALT ve pek çok aminotransferazlara sıkı şekilde bağlanan bir kofaktördür ve AST'da olduğu gibi B6 vitamininin eksikliğinde enzim aktivitesinde azalma gözlenir (Jansonius 1998, Turgut 2000, Çambay 2011).

Diyabet, karaciğerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olarak glikojen ve lipid metabolizmasını etkilemektedir. Nitekim, Sanchez ve arkadaşlarının (2000) sıçanlar üzerinde yapılan deneysel diyabet çalışmalarında, diyabetli sıçanlarda hepatomegali eğilimi ve gangliyositlerden sentezlenen enzim aktivitelerinin etkilendiğini bildirmektedirler. Serum aminotransferazlarının diyabetli bireylerde genellikle yüksek olduğu, bunun ise karaciğer yağ infiltrasyonundan dolayı olabileceği bildirilmektedir (Maritim ve ark 2003, Miyake ve ark 2003, Çambay 2011).

1.3. İnsülin Sentez, Salınım ve Etkileri

Pankreasın Langerhans adacıklarının β-hücrelerinden salgılanan protein yapısında, anabolik bir hormonolan insülin, ilk önce preproinsülin olarak üretilir. Daha sonraki aşamada proteolitik işlemden sonra aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin haline dönüştürülür. Tek zincir yapısında olan proinsülinden 31 aminoasitlik bir internal rezidü fragmanı connecting peptid (C-peptid) ayrılır; geriye kalan çift sarmal spiral biçimine dönüşerek insülin şekillenir. İnsülin molekülü, her birinde 21 ve 30 aminoasit barındıran ve birbirlerine disülfid bağları A ve B zincirlerden oluşmuştur. İnsülin ve C-peptid β-hücresinde sekretuvar granüllerde depolanır; gerektiğinde sekrete edilir. C-peptit insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptit düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru gösterir. C-peptit insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz. (Alp ve Molvalılar 1987, Ganong 1999, Kayaalp 2000, Vardı ve ark 2003, Onat ve ark 2006, Berne ve ark 2008, Altınışık 2010, Dinççağ 2011, Ünal ve ark 2012).



Şekil 1.2. İnsülin'in Yapısı (Voet ve Voet 1995).

İnsülinin ß hücrelerinden salınımını uyaran en önemli madde glikozdur. Glikozun haricinde aminoasitler, glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glukokortikoidler, prolaktin, plesantal laktojen, cinsiyet hormonları, parasempatomimetik ajanlarda insülin sekresyonunu uyaran maddeler arasındadır. Hipertroidide de β-hücrelerinin glikoz duyarlılığı artmaktadır. Düşük dozlarda PTH

(parathormon) uygulaması β-hücrelerini uyarırken, yüksek dozlarda uygulanması inhibisyona neden olamaktadır Somatostatin ve epinefrin de insülin sekresyonunun inhibisyonuna neden olurlar (Alp ve Molvalılar 1987, Kayaalp 2000, Onat ve ark 2006, Altınışık 2010).

İnsülin, özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusunda glikoz metabolizması üzerine etkilidir. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glikoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini arttırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glikoz taşıyıcılarını arttırarak glikoz alımını artırır. İnsülin, yağ dokusunda lipaz aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asit miktarını azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (Ganong 1999, Kayaalp 2000, Berne ve ark 2008).

İnsülin; hücre membranı yüzeyinde bulunan yüksek affiniteli kendisine özgün reseptörlere bağlanır. Tek bir polipeptit olarak sentezlenen insülin reseptörünün, α ve β alt birimleri bulunmaktadır. Hücre dışında yer alan α alt birimi insülin bağlanma bölgesi içerirken, β alt ünitesinin sitozolik bölümü, bir tirozin kinazdır ve insülin ile aktive edilir. İnsül salındıktan osnra kendine özgü reseptörün α alt birimine bağlanarak, konumsal değişikliklere yol açar. Meydana gelen bu değişim β alt birimine iletilir ve insülinin spesifik reseptör haricinde alfa alt birimle birleşmesi beta alt birim üzerinde yer alan serin ve tirozinin fosfora bağlanmasıyla hızlı otofosforilasyonuna neden olur. (Ganong 1999, Yılmaz 1999, Kayaalp 2000, Onat ve ark 2006, Ünal ve ark 2012).

Birçok dokuya glikozun taşınması insülin ile armaktadır. . İnsülin, glikoz taşıyıcılarının (glikoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine taşınmasını sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. İnsülin-reseptör bileşiğini sitozol lizozomları yıkımlar. Kandaki insülin düzeyinin artması reseptör yıkımını arttırır, böylece yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regülasyon). İnsülinin reseptörlere bağlanması sonucu oldukça çok ve karmaşık etkilere neden olur. Bu etkiler hızlı, orta ve gecikmiş etkiler olarak bilinir. En erken cevap, glikozun hücre içine girişinin artmasıdır. Glikozun hücre içerisine girişinin artması insülinin membran reseptörüne bağlanmasından sonra saniyeler içerisinde. İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite

değişikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir. İnsülin aynı zamanda birçok enzimin konsantrasyonunda da artışa neden olmaktadır (Pedersen ve ark 1990, Ganong 1999, Yılmaz 1999, Kayaalp 2000, Berne ve ark 2008, Ünal ve ark 2012). İnsülinin etki edeceği hücrelerdeki insülin reseptör sayısı, açlıkta, insülin miktarındaki azalmalarda veya hipoglisemik faktörler etkisiyle artarken, insülinin fazla olması ve oburlukta azalır (Yılmaz 1999).

İnsülinin karaciğer, kas hücreleri ve yağ doku üzerine etki ederek karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında etkin rol oynamaktadır. Organizmada insülinin etkisiyle karbonhidrat, yağ ve protein depolanması gerçekleşir (Yılmaz 1999). İnsülin kas ve yağ hücrelerinin haricinde de birçok hücreye glikoz girişini artırır ki bu tip hücreler insüline duyarlı hücreler olarak adlandırılmaktadır (Yılmaz 1999).

İnsülinin yıkımlanması özellikle karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granulosit, plasentada gerçekleşir. Pankreastan salınana insülinin yaklaşık % 50'si hepatositlerde yıkımlanır. Glomerulustan süzülen insülinproksimal tubulde reabsorbsiyona uğrarve tubul hücrelerinde kısmen de olsa yıkımlanması gerçekleşir. İnsülinin hücre içinde yıkımında rol ynayan birçok enzim bulunmakla birlikte en önemlisinin Glutation İnsülin Transhidrojenaz olduğu bildirilmektedir (Pedersen ve ark 1990).

İnsülin direnci, organizmadaki hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalması olarak açıklanabilir. Tip 2 DM'nin oluşumunun altında yatan primer neden olarak insülin direnci gösterilmektedir. Bu tip hastalar yaklaşık % 85'inde insülin direnci tespit edilirken, aynı zamanda iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın patogenezisinde de etkin bir rol aldığı düşünülmektedir. İnsülin direncinin oluşmasında genetik faktörlerin rol aldığı sanılmaktadır. Bununla birlikte yaşlılık, obezite ve sedanter yaşam gibi faktörlerin, insülin direncinin gelişimine ve sonuçta Tip 2 diyabete yol açtığına inanılmaktadır (Caro 1991, De Fronzo ve Ferrannini 1991, Murat 2004).

İnsülin direncinin gelişmesi durumunda kas ve yağ dokusuna glikoz alınımı bozulurken karaciğerde glikoz üretimi artmaktadır. İnsülin sekresyonunun artması ile bu problemler kısmen tolare edilebilmektedir. İnsülin direnci, insüline duyarlı dokuların hepsinde aynı düzeyde gelişmeyebilir, hatta bazen bazı dokularda insülinin

etkisinde nispi bir artma dahi gözlenebilir. (Porte 1991, Mitrakou ve ark 1992, Garvey ve ark 1992, Polonsky 1995, De Fronzo 1999, Mahler ve Adler 1999, Östenson 2001, Ahmet ve Goldstein 2006, Liu ve ark 2007, Berne ve ark 2008, Baba ve ark 2010, Karpe ve ark 2011, Ünal ve ark 2012). DM'ta insülin direnci en fazla karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusunda gözlemlenir. (De Fronzo 1999, Östenson 2001).

1.3.1. Kan Glikoz Düzeyin Korunması

Organizmada gerçekleşen bazı fizyolojik ve biyokimyasal olaylar sonucu kan glikoz düzeyi ayarlanmaya çalışılmaktadır. Nitekim Bağırsaklardan karbonhidrat emilimi, glikojenoliz (glikojenden glikozun açığa çıkışı olayı), glikoneojenez (karbonhidrat olmayan prekürsörlerden hücre içinde glikoz biyosentezi) kan glikoz düzeyini artırmaktadır. Bunun yanı sıra glikozun indirekt oksidasyonu (glikozun önce pirüvata dönüşümü (glikoliz) sonra pirüvatın anaerobik koşullarda laktata dönüşümü, aerobik koşullarda ise sitrik asit döngüsünde yıkılımı), glikozun direkt oksidasyonu (glikozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı), glikozun glikuronik asit yolunda yıkılımı, glikojenez (glikozdan glikojen sentezi), liponeojenez (glikozun yağ asitlerine ve yağa dönüşümü), glikozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumu ve kan glikoz düzeyinin böbrek eşiği olan %160-180 mg'ı aştığı durumlarda idrarla glikoz atılımı (glikozüri) sonucu glikoz düzeyinde azalma şekillenmektedir. Bu şekilde kan glikoz düzeyi ayarlanmaya çalışılmaktadır (Hatemi ve Korugan 1983, Alp ve Molvalılar 1987, Akçay ve ark 2000, Noyan 2005, Guyton ve Hall 2007, Altınışık 2010).

Karbonhidrat metabolizması ve dolayısıyla kan glikoz düzeyinin düzenlenmesi, hormonal sistem tarafından kontrol edilir. Kan glikoz düzeyini etkileyen en önemli hormon insülindir (düşürücü etki). Bunun yanı sıra glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, adrenokortikoidler (kortizol, kortizon), tiroit hormonları (T_3, T_4) ve somatostatin de glikoz düzeyinde etkili (yükseltici etki) hormonlar olarak bilinmektedirler. (Alp ve Molvalılar 1987, Akçay ve ark 2000, Guyton ve Hall 2007, Altınışık 2010).

Normal Kan Glikozu Düzeyi

Açlık plazma glikozu <110 mg/dl ise normal, 110-126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glikozu (IFG=Impaıred fasting glucose) olarak tanımlanmaktadır. IFG belirlendiğinde kesin tanı için OGTT (oral glikoz tolerans testi) yapılması gerekmektedir (ADA 2012, TEMD 2013).

Kan glikoz Düzeyinde Sapmalar ve Nedenleri

Açlık plazma glikozu (<110 mg/dl) ile normal olan kan glikozu düzeyi (normoglisemi), fizyolojik ve patolojik bazı nedenlerle değişebilmektedir (Altınışık 2010, TEMD 2013).

Fizyolojik Nedenler: Yüksek karbonhidrat alınımında, kan glikoz düzeyinin alımı atkip eden ilk bir saat içerisinde artmasına neden olur. İnsülin düzeyini artıp glukagon düzeyinin düşmesine bağlı olarak kan glikoz miktarı tekrar düşmeye başlarken, yüksek protein alınımında ise kan glikoz düzeyinde herhangi bir değişim gözlenmezken insülin ve glukagon salınması artarak protein sentezini uyarmaktadır. Dört saat ve daha fazla süre açlık durumunda insülin salınımı azalır, büyüme hormonu, glukokortikoidler ve glukagonun nisbi artışı nedeniyle glikoz düzeyi yükselir. Ayrıca lipolizin hızlanmasıyla kandaki serbest yağ asitleri artarak glikozun kas hücreleri tarafından alınımını azaltmaktadır. Adrenalin deşarjı ve glukokortikoid salınımında artmaya paralel olarak kan glikoz düzeyinde artış şekillenir. Adrenalin, glikojenolizi uyarır. Glukokortikoidler de periferik dokularda glikoz alınımını ve glikolizi azaltılmasına neden olurlar. Egzersiz esnasınsa glikozun kullanılması ve insülin reseptörlerinin uyarılması ile kan glikoz düzeyinde azalma meydana gelir. Ancak şiddetli egzersizde adrenalin deşarjı kan glikoz düzeyinde yükselme gözlenebilir. Düşük bazal metabolizmada hematokrit değerinin düşük olduğu anemi ve hemodilüsyon durumlarında kan glikoz düzeyi yüksek tespit edilirken; polisitemi ve hemokonsantrasyon durumlarında ise düşüğü gözlenmektedir (Altınışık 2010).

Patolojik Nedenler: Kan glikoz düzeyinde meydana gelen patolojik değişimler hiperglisemi ve hipoglisemi olarak adlandırılır (Altınışık 2010).

Hiperglisemi: 8-12 saatlik açlıktan sonra kan glikoz düzeyinin %110 mg'dan yüksek olması hiperglisemi olarak tanımlanır. Bu durum glikoz miktarında artma veya kan glikozunun kullanılmasında azalma ile şekillenebilir (Altınışık 2010). Bazı hormonal

bozuklukların varlığında, Diabetes mellitus, akut pankreatit, pankreas kisti, pankreas kanseri, hemokromatoz gibi insülin hormounun azalmasına neden olan durumlarda ya da hipertiroidi, gigantizm ve akromegali, Cushing sendromu, feokromasitoma gibi insülin antagonisti hormonların artışında, gebelikte, karaciğer hastalıkları ve operasyonlardan 4-12 saat sonra hepatik glikojenolizin uyarılmasına bağlı olarak hiperglisemi gözlenebilir (Beers ve Berkow 2002, Altınışık 2010).

Hipoglisemi: Kan glikoz düzeyinin 50 mg/dl'nin attında olması hipoglisemi olarak tanımlanır (Karcıoğlu ve Ünverir 2004). Kana verilen glikoz miktarının azalması veya kan glikozunun kullanımının artması hipoglisemi oluşumuna neden olmaktadır. İnsülin veya bazı ilaçların kullanılmasıyla ilgili açlık hipoglisemisi, insülin düzeyi artışı veya insülin antagonisti hormonların eksikliği ile ilgili açlık hipoglisemisi, Von Gierke hastalığında glikoz-6-fosfataz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi, glikojensentetaz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi ve glukoneojenezde görevli enzimlerin eksikliklerine bağlı açlık hipoglisemileri tanımlanmıştır. Besinsel hipoglisemi, nörojenik hipoglisemi, reaktif hipoglisemiler, alkol alımına bağlı hipoglisemi, genellikle beslenmeden 2-5 saat sonra ortaya çıkan idiyopatik hipoglisemiler tanımlanmıştır. Çocukluk dönemi hipoglisemileri, görüldüğü dönemlere göre çeşitli olabilir. Neonatal dönem hipoglisemileri, erken bebeklik dönemi hipoglisemileri, bebeklik dönemi hipoglisemileri tanımlanmıştır. Açlıkta ve ateşli hastalıklarda substrat eksikliği nedeniyle de ketotik hipoglisemi gelişebilir (Karcıoğlu ve Ünverir 2004, Altınışk 2010).

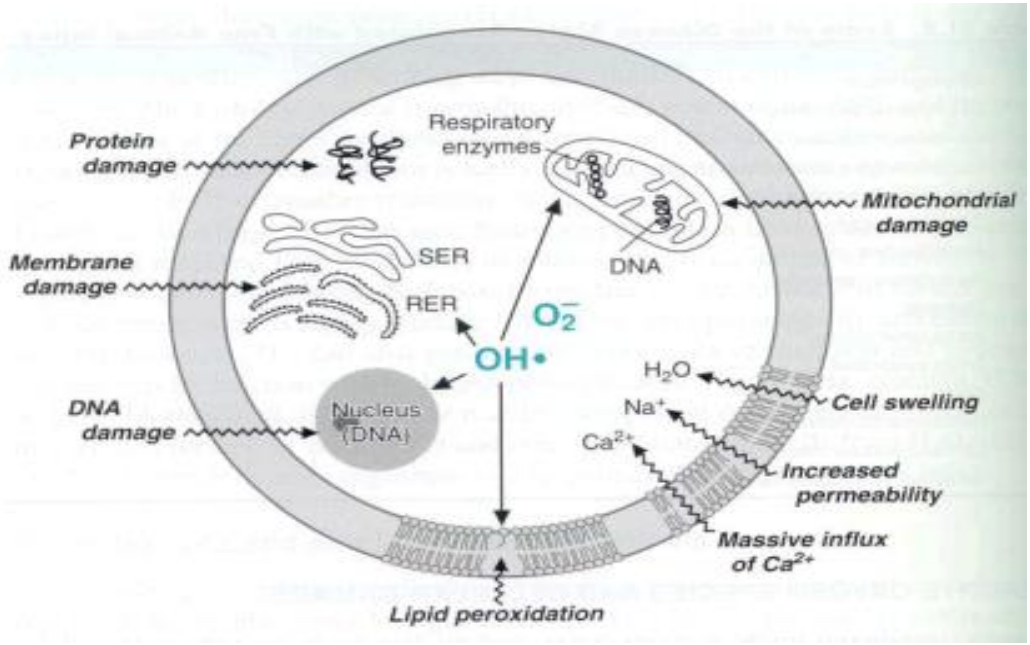
1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

1.4.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, hücre içerisinde ki biyokimyasal reaksiyonlar sonucu meydana gelen, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan kısa ömürlü moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronundan dolayı serbest radikal molekülü kararsızdır. Kararlı yapı oluşturabilmesi için eşleşmemiş elektronunu başka bir elektronla eşleştirmesi gerekmektedir. Dolayısıyla serbest radikalin kimyasal aktivite potansiyeli yüksektir. Bir moleküle saldırdığında onun elektronunu çalar ve okside ederek yeni bir serbest radikal haline dönüşmesine neden olur. Bunun sonucunda meydana gelen reaksiyonlar canlı hücreye zarar vermektedir (Halliwell

2001, Durmuş ve Ünsaldı 2005, Altan ve ark 2006, Onat ve ark 2006, Adewole ve ark 2007, Ekici ve Sağdıç 2008, Çaylak 2011, Yeğin ve Mert 2013).

Serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümüne neden olmaktadır (Halliwell ve ark 1992, Altan ve ark. 2006). Bunu, organizmada oksidasyon reaksiyonlar oluşturarak, DNA'nın hasar görmesi, protein modifikasyonları ve lipit peroksidasyonu sonucu olduğu bildirilmektedir (Bakonyi ve Radak 2004, Yener ve Aydoğan 2000, Tabakoğlu ve Durgut 2013).



Şekil 1.3. Serbest Radikallerin Hücresel Hedefleri (http:// www. mustafaaltinisik. org/…/pdf/2015).

Normal metabolizmanın sürdürülmesi ve hücrelerde enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyonda serbest radikaller üretilmektedir (Çelikezen 2004, Durmuş ve Ünsaldı 2005, Altan ve ark 2006, Valko ve ark 2006, Adewole ve ark 2007).

Reaktif oksijen türleri toksik etkilerini, hücre zarında yer alan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak gerçekleştiriler. Serbest oksijen radikallerine bağlı lipid peroksidasyonu hücre hasarının en önemli sebeplerinden birisi olduğu bildirilmektedir. (Altan ve ark 2006, Onat ve ark 2006, Öğüt ve Atay 2012). Serbest radikalleri, reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen oksijen (RNS) olarak 2

grupta incelemek, bunları da kendi içerisinde radikal ve radikal olmayan 2 gruptan oluştuğu bildirilmektedir (Darley-Usmar ve Halliwey 1996). Serbest oksijen radikalleri (öncelikle süperoksit ($O2^{\cdot-}$), hidroksil radikal ($HO\cdot$) ve nitrik oksit ($NO\cdot$) ve hidrojen peroksit ($H2O2$) gibi) reaktif oksijen alanlarında aerobik metabolizma sırasında fizyolojik şartlar altında da meydana gelmektedir (Gutteridge 1995, Bakonyi ve Radak 2004, Singh ve ark 2004, Altan ve ark 2006, Pham-Huy ve ark 2008).

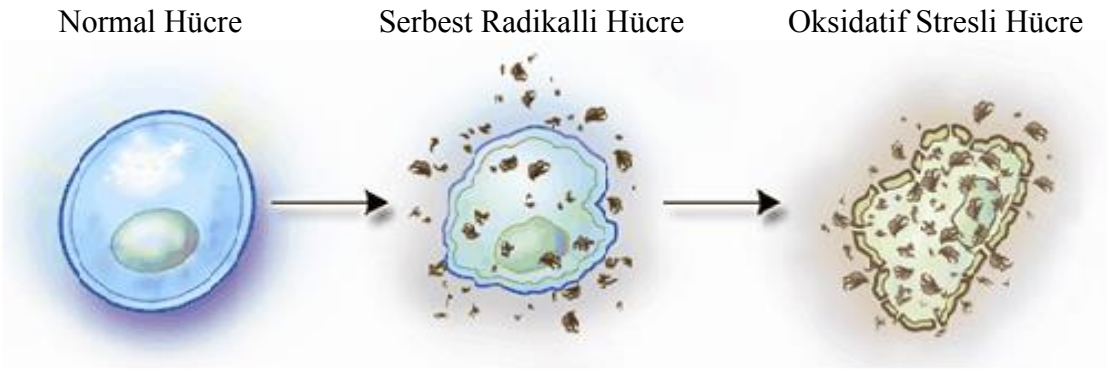
Serbest oksijen radikallerinin kaynakları, endojen ve eksojen kaynaklar olmak üzere iki grupta incelenebilir:

a) Endojen Kaynaklar: Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, Endoplazmik retikulum ve nükleer membrandaki elektron taşıma zinciri, oksidan enzimler, fagositik hücreler, otooksidasyon reaksiyonları, plazma membranları, araşidonik asit yolu ve peroksizomlar.

b) Eksojen kaynaklar: İlaç oksidasyonları, iyonize radyasyon, güneş ışığı, x ışınları, UV-ışınları, ışık şoku, glutatyonu okside eden maddeler, dış ortam havası (sigara dumanı, ozon, kükürtdioksit, egzos gazları) (Sayılan 2008).

1.4.2. Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak tanımlanmaktadır (Altan 2006). Oksidatif stres, işte bu dengenin oksidan sistem lehine bozulması, lipid peroksidasyonu ve serbest radikal ve reaktif oksijen ürünlerinin çok fazla açığa çıkmasından dolayı organizmada hücresel hasar oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Organizmada oluşan oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları olarak nitelendirilen antioksidan mekanizmalar yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar meydana gelerek hücresel faaliyetlerin aksamasına neden olur. Oksidatif stres birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stres yaşlanma, kardiyovaskuler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığın oluşumuna neden olmaktadır. (Gutteridge 1995, Mercan 2004, Pham-Huy ve ark 2008, Skalska ve ark 2008).



Şekil 1.4. Oksidatif Stresli Hücre (http://www.oksante.com.tr/oksantest.pdf.2012).

1.4.3. Diabetes Mellitus, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Son yıllarda diyabetin neden olduğu komplikasyonların gelişmesinde en önemli etken olarak oksidatif stres gösterilmektedir (Vural ve ark 2001). Diyabet, kronik metabolik bir bozukluk olamakla birlikte aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur (Akkaya ve Çelik 2010). Diyabette görülen hiperglisemi durumunda, oksidatif stresin arttığı ve antioksidanların azaldığı bilinmektedir Nitekim deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu belirtilmektedir (Vincent ve ark 2004, Altan ve ark 2006).

Soliman hipergliseminin oksidatif stresi artırdığını antioksidan düzeyinde azalmanın diyabetik komplikasyonların oluşumunda risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmektedir. Nitekim 80 diyabetli hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada MDA (Malondialdehit) aktivitesinde artma, glutatyon düzeyinde ise azalma belirlemiştir. Bu bulguların diyabetik komplikasyonların prognozunda önemli olduğu sonucuna varmıştır. (Soliman 2008).

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini ortaya koymaya çalışan diğer araştırmalarda da, nonenzimatik glikasyonve enerji metabolizmasındaki değişimlerden dolayı oluşan metabolik stresin, dokularda hasar meydana getiren hipoksi ve iskemi-reperfüzyonununserbest radikal üretiminde artışa antioksidanlarda ise azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Altan ve ark 1997, Baynes ve Thorpe 1999, Elmalı ve ark 2004, Altan ve ark 2006).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Buna birlikte β hücrelerinin ise oksidatif strese oldukça duyarlı olduğu bilinmekte ve burada belirlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklanabileceğidüşünülmektedir (Robertson ve ark 2004).

Hidrojen peroksidin, OH radikaline dönüşmesinden sonra insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Houslay 1991, Altan ve ark 2006). T ve B lenfositlerin, makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin β hücrelerine toksik etkilerini de serbest radikaller aracılığıyla yaptığı sanılmaktadır (Darville ve Eizirik 1998, Altan 2006). Birçok çalışmada da hiperglisemi sonucu serbest radikal oluşumunun arttığı, oksidatif stres ile yakın ilişki içerisinde olduğu bildirilmektedir (Giugliano ve ark 1995, Cerillo ve ark 2002).

Diyabet üzerine yapılan birçok çalışmadaplazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipitlerinde ve çeşitli dokularda lipid peroksidasyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, lipid peroksidasyonun, hem yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden, hem de serbest radikaller ve geçiş metallerinin etkisi ile endotelyal ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden, nonenzimatik yolla oluştuğu düşünülmektedir. Oluşan bu ürünlerin karşılıklı olarak etkileşime girerek birbirlerini aktive ettiği ve lipid peroksidasyonunu artırdığı bildirilmektedir (Kalak ve ark 1996, Dean ve ark 1997, Das ve Chainy 2001, Altan 2006).

Diyabetik hastalarda kan glikoz düzeyinin uzun süre yüksek olması oksidatif stresi arttırabilir. Non enzimatik glikozilasyonun glikozun oto-oksidasyonu ile ilişkili olduğu ve yine glikozillenmiş proteinlerin serbest radikal oluşumunda çok önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Altan ve ark 2006).

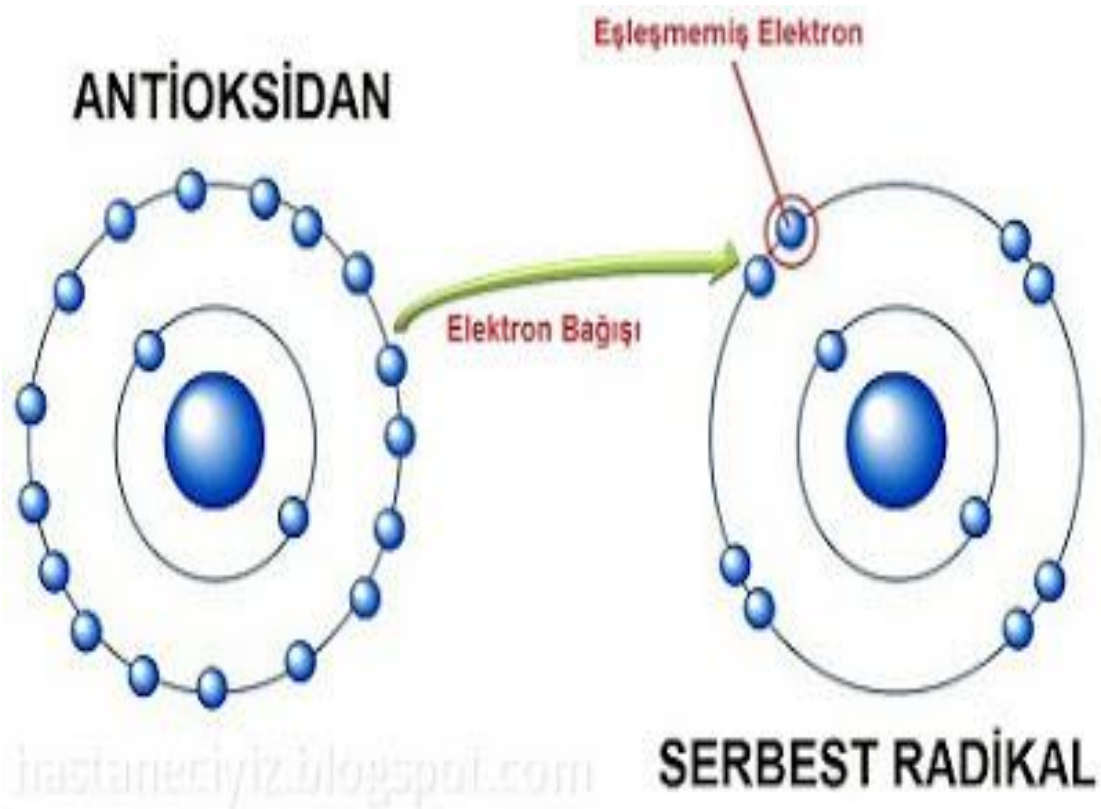
1.5. Antioksidanlar

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denilmektedir. Serbest radikallerin üretiminin artması, antioksidanların inaktif ya da yetersiz olması gibi nedenlerle oksidan- antioksidan dengesinin bozulması oksidatif strese neden olur. Bu nedenle organizmada, serbest radikallerin organizmada meydana getirdiği hasarı

önlemek için, radikal oluşumunu engelleyen veya oluşan zararı azaltan, antioksidan olarak bilinen çeşitli savunma mekanizmaları geliştirilmiştir (Pham-Huy ve ark 2008, Sayılan 2008).

Antioksidanların düşük konsantrasyonlarda oksidan maddelerle karşılaştıklarında oksidasyonu geciktirerek veya inhibe ederek etkidikleri bildirilmektedir (Gutteridge 1995). Serbest radikalleri bağlayarak veya daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek aktivitelerini azaltarak ve oluşturdukları hasarı onararak etki gösterirler (Tabakoğlu ve Durgut 2013).

Antioksidan olarak nitelendirilen birçok farklı madde bilinmektedir. Antioksidanların, oksidatif hasarın DNA üzerine olan etkisini ve hücre bölünmesindeki anormal artışı azaltarak kansere karşı koruyucu etki yaptığı bildirilmektedir (Sezer ve Keskin 2014).



Şekil 1.5. Antioksidan Molekülünün, Serbest Radikal Molekülüne Etkisi (http:// hastaneciyiz.blogspot.com.tr/2013).

Antioksidanlar, 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisiz hale getirebilmektedirler (Memişoğulları 2005):

1. Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2. Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3. Onarma etkisi: Hedef moleküllerin hasar sonrası tamir edilmesi veya temizlenmesi

4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (Yong ve Woodside 2001, Taysi ve ark 2002a, 2002b, Memişoğulları 2005).

Antioksidanların yapılarına göre enzimatik ve enzimatik olmayan, kaynaklarına göre endojen ve eksojen, çözünürlüklerine göre suda çözünenler ve yağda çözünenler ve organizmada yerleşimlerine göre intraselluler ve ekstraselluler olarak sınıflandırılmaktadırlar (Tabakoğlu ve Durgut 2013).

1.5.1. Enzimatik Antioksidanlar

Organizmanın antioksidan olarak tanımlanan serbest radikallere karşı savunma sisteminde öncelikle hücrelerdeki enzim sistemleri etkilidir. Superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve glutatyon s-transferaz (GST), Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD), serbest radikallerin birikmesini ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen en önemli enzimatik antioksidanlardandır (Gutteridge 1995, Halliwell 2001, Valko ve ark 2006).

Süperoksit Dismutaz (SOD): Serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunma işlemi SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, endojen olarak üretilen ve organizmayı oluşturan her hücre için esansiyel bir enzim olup peroksinitrit oluşumunu engelleyici ve hücre hasarına yol açan süperoksit radikalini, daha az zararlı hidrojen peroksite ve moleküler oksijene dönüştürücü etkisi nedeniyle organizmayı oksidanların zararlı etkisinden korur (McIntyre ve ark 1999, Halliwell 2001, Memişoğulları 2005).

Glutatyon Peroksidaz (GPx): Peroksidaz enzimlerinin en önemlilerinden biri olan glutatyon peroksidaz (GPx); sitozolde yerleşik olarak bulunan tetramer yapısında, dört selenyum atomu içeren bir enzimdir. Lipid peroksidasyona karşı oluşan korunma mekanizmasında GPx ve Katalaz (CAT) birincil antioksidan enzimler olarak bilinmektedir. GPx aracılığıyla hidrojen peroksitin ve lipid hidroperoksitlerin

indirgendiği bildirilmektedir. GPx aktivitesinin azalmasının, hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açtığı bildirimler arasındadır (Gudteridge 1995, Halliwell 2001, Çaylak 2011).

Katalaz (CAT): CAT bütün hücrelerde ama özellikle peroksizomlarda bulunmaktadır. Peroksizomlar toksik maddeleri detoksifiye etmek için oksijen kullanan ve sonuçta H_2O_2 üreten hücre yapılarıdır. CAT, SOD'un süperoksit radikallerinden oluşturduğu H_2O_2'i su ve oksijene çevirerek etkisiz hale getirmektedir (Erenel ve ark 1992, Finaud ve ark 2006, Onat ve ark 2006, Çaylak 2011, Sezer ve Keskin 2014).

Glutatyon-S-Transferaz (GST): GST, insanda birçok dokuda geniş dağılıma sahip çok işlevli ve geniş spektrumlu substrat özgüllüğü olan bir enzimdir. Bu özelliği ile GST, potansiyel toksik kimyasallara maruz kalan canlılarda savunma görevini üstlenmiştir (Memişoğulları 2005). Dimerik yapıda olup sitoplazmada yer alır. Çok sayıda izoenzimi vardır ve biyotransformasyonda rol oynar. GST glutatyonun tiyol (-SH) grupları ile alkilasyon ajanlarının reaksiyonunu kataliz ederek onların elektrofilik alanlarını yok eder. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroksiperoksitleri olmak üzere lipid hidroksiperoksitlere (ROOH) karşı GST, GPx aktivitesi gösterirler (Singh ve ark 2004, Finaud ve ark 2006).

1.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Bu grupta yer alan antioksidanlar; serbest radikalleri, radikal olmayan ve toksik olmayan moleküllere dönüştürmektedirler. Serbest radikallere, bir hidrojen atomu vererek bunları nötralize eden antioksidan bileşiklerdir. Enzimatik olmayan antioksidanlar besinlerde bulunan (E vitamini, askorbik asit, karotenoidler ve flavonoidler) ve endojen olarak üretilen antioksidanlar (ürik asit, melatonin, albümin) olarak ikiye ayrılmaktadırlar (Durmuş ve Ünsaldı 2005, Finaud ve ark 2006).

Glutatyon (GSH): GSH, birçok dokuda en fazla miktarda bulunan intrasellüler antioksidandır. Glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinden genetik bilgiye sahip olmadan karaciğerde tripeptid yapıda sentezlenmektedir. Glutatyon, oksidatif stresin ölçümünde en fazla kullanılan oldukça etkin bir antioksidandır. Redükte glutatyon (GSH) / okside glutatyon (GSSG) oranı, oksidatif durumlarında azalmaktadır.

Proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak veya serbest radikaller ve peroksitlerle tepkimeye girerek hücreleri oksidatif hasardan korur (Erenel ve ark 1992, Singh ve ark 2004, Memişoğulları 2005, Ekici ve Sağdıç 2008, Maher ve ark 2008, Çaylak 2011).

E Vitamini: Lipid peroksidlerini inaktive eder. Ayrıca lipid peroksid zincirini kırarak lipit peroksidasyonunu. Tokoferol ve tokotriol türevlerini kapsayan vitamin E'nin antioksidan özelliği en yüksek formu a-tokoferoldür. (Gey ve ark 1991, Ames ve ark 1993, Bagchi ve Puri 1998, Çelik ve Yılmaz 1999, Carr ve ark 2000, Pekiner ve ark 2003, Durmuş ve Ünsaldı 2005, Okçu ve Keleş 2009).

C Vitamini (Askorbik asit)**:** Oldukça önemli indirgeyici bir antioksidan olan C vitamini sitozolde bulunur. Elektron vericisi olarak bilinen bu vitamin indirgenmiş vitamin E'yi tekrar rejenere ederek antioksidan etkisini göstermektedir. (Ames ve ark 1993, Bagchi ve Puri 1998, Carr ve ark 2000, Konya ve Ferdinandy 2006, Sezer ve Keskin 2014).

Karotenoidler: Bitki ve mikroorganizmalarda bulunan renk pigmentleridir. Karatenoidlerin singlet oksijeni baskılayabildiği, peroksil ve hidroksil radikallerini baskılayarak antioksidan rol oynadığı bilinmektedir. A vitaminin ön maddesi olan β-karotenin, lipit peroksidasyonunu önlediği bildirilmektedir (Ames ve ark 1993, Bagchi ve Puri 1998, Memişoğulları 2005, Ekici ve Sağdıç 2008, Sayılan 2008, Okçu ve Keleş 2009, Çaylak 2011).

Fenolik bileşikler: Bitkilerde bulunan fenoller hidroksil gruplarından dolayı radikal bağlama yeteneğine sahip önemli bileşenleridir. Lipid peroksidasyonunda önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Polifenolik bileşikler açısından zengin meyve ve sebzelerin tüketilmesinin mutagenesis ve carcinogenesis üzerine inhibitör etki gösterdiği bilinmektedir (Baysal ve Yıldız 2003, Singh ve ark 2004, Ekici ve Sağdıç 2008, Okçu ve Keleş 2009, Yılmaz 2010).

Melatonin: Melatonin, hem lipofilik hem de hidrofilik olması, kan beyin bariyerini rahatlıkla geçebilmesi gibi özelliklerinden dolayı bütün doku ve hücreler tarafından kullanılabilmektedir. Bundan dolayı daha yaygın alanlarda antioksidan aktivite gösterebilmektedir (Sayılan 2008).

Ürik Asit: Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asitin lipid peroksidasyonunu önleyici etkileri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, C vitamini oksidasyonunu da engellediği ileri sürülmektedir (Çaylak 2011).

Albümin: Albümin yapısında bulunan çok sayıdaki sülfidril grubu aracılığıyla bakır iyonlarını bağlayarak ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu ile HO• oluşumunu inhibe eder (Çaylak 2011).

Kan glikoz düzeyinin normal sınırlara yakın olması, antioksidan kapasitenin artırılması, diyabete bağlı olarak gelişen diyabetik nöropati, kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati, nefrotik sendrom gibi komplikasyonların zararlı etkilerini azaltabilir veya önleyebilir. Diyetle birlikte enzimatik olmayan antioksidanların (vitaminler) alınması, enzimatik savunma sistemlerine yardımcı olarak, diyabetin komplikasyonlarının azaltılmasına yardımcı olacağı bildirilmektedir (Halifeoğlu ve ark 2005).

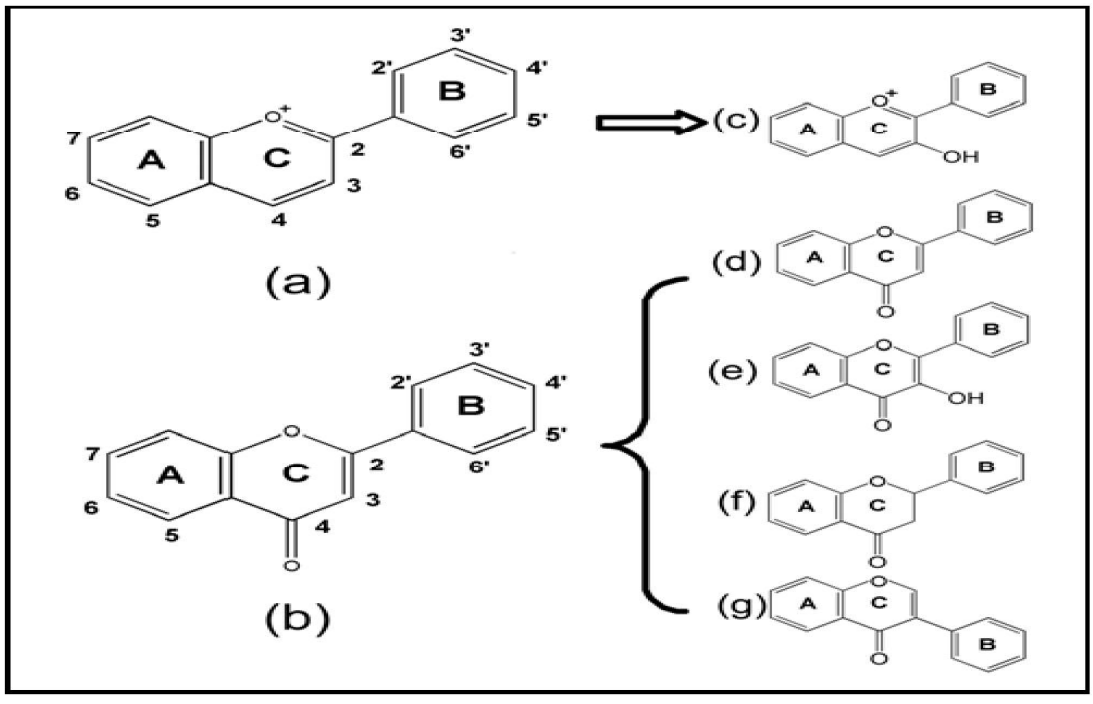
GSH ve antioksidan vitaminlerin diyabetin komplikasyonlarısonucu oluşan serbest radikallerin meydana gelmesini önleyebilmektedirler (Kaneto ve ark 1999). Nitekim GSH ve C vitaminin diyabet bağlı olarak artmış olan glikoz düzeyini ve oksidatif hasarları azaltabileceği bildirilmektedir (Cengiz ve Cengiz 2000). Lipid peroksidasyona (LPO) karşı oluşan korunma mekanizmasında GPx ve CAT birincil antioksidan enzimler olarak bilinirler. GPx okside glutasyon oluşumunda GSH aracılığıyla H_2O_2 gibi etkin radikallerin indirgenmesinde; CAT ise karaciğerde çok bulunan ve H_2O_2'in oksijen ve suya indirgenmesinde GPx'la birlikte etkiyen önemli bir enzimdir. Bu nedenle oksidatif strese bağlı olaylarda GPx ve CAT aktivitelerinde değişmelerin oluştuğu bildirilmektedir (Mittal ve ark 2002).

Kesavulu ve arkadaşları (2001), insanlarda Tip 2 Diabetes Mellitus'da lipit peroksidasyonu ve antioksidant enzim düzeylerini incelemek için yapımış oldukları bir çalışmada, GPx aktivitesinin diyabetlilerde önemli düzeyde azalırken, SOD aktivitesinde önemli bir değişim gözlenmediğini belirlemişlerdir. GPx ve SOD düzeylerinde saptanan bu değişimlerin ise tip 2 diyabetli hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesine yardım edebileceğini belirtmişlerdir. Antioksidanlar, serbest radikallerin başlattığı oksidasyonu önleyerek veya azaltarakhücreleri oksidatif hasardan korumaktadırlar. Bitkiler dışarıdan alınan antioksidanlar için önemli kaynaklarıdır. Karotenoidler, flavonoidler askorbik asit ve

α-tokoferol bitkiler tarafından üretilen en önemli antioksidanlar arasında sayılabilir (Demir ve Yılmaz 2013).

1.6. Flavonoidler

Flavonoidler bitkilerce sentezlenen, besinlerin lezzetine ve rengine etki eden, meyve ve sebzelerde bulunan önemli polifenolik bileşik ailesidir (Baysal ve Yıldız 2003). Flavonoidlerin meyve ve sebzeler, çay, kahve ve şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bulunduğu bildirilmektedir (Hollman 2004, Çapanoğlu Güven ve ark 2010, Öztürk 2012). Flavonoidler tüm bitki dokularında hücre içinde veya çeşitli bitkisel organların yüzeyinde bulunmaktadır (Moco ve ark 2007). Basit fenolik maddeler ve polifenoller olmak üzere iki grupta incelenen fenolik maddeler ayrıca meyve ve sebzelerde bulunan hidroksibenzoik asitler, hidroksisinamik asitler ve flavonoidler olarak üç grupta incelenmektedirler. Flavonoidler ise (a) flavan nucleus; (b) 4-oxo-flavonoid nucleus; (c) anthocyanidins; (d) flavones; (e) flavonols; (f) flavanones ve (g) isoflavones olarak yedi alt gruba ayrılmaktadırlar (Pietta 2000, Baysal ve Yıldız 2003, Yi ve ark 2011).



Şekil 1.6. Flavonidlerin Yapı ve Sınıflandırması (Yi ve ark 2011).

Flavonoidler ve diğer bitki fenoliklerinin süperoksit (O·), lipid alkoksil (RO·) ve peroksil (ROO·), nitrik oksit (NO) radikal temizleme, demir ve bakır şelasyonu,

μ-tokoferol rejenerasyonu gibi fonksiyonlarına ilaveten; vazodilatatör, immünstimülan, antiallerjik, östrojenik, antiviral (HSV, HIV, influenza ve rhinovirüslere karşı) etkileri bulunmaktadır (Formica ve Regelson 1995, Çimen 1999). Anti inflamatuar etkilerini fosfolipaz-A2, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibe ederek gösterirler (Ferrandiz ve Alcaraz 1991). Bunun yanı sıra ksantin oksidaz, glutatyon redüktaz, NADH-oksidaz ve protein kinaz enzimlerini inhibe ettikleride bildirimler arasındadır (Çimen 1999, Pietta 2000). Flavonoidlerin biyolojik etkinliklerini, metal şelasyonu, antioksidan aktivite ve hücre sinyal yollarına direkt etkimeleriyle göstermektedirler (Öztürk 2012).

Flavonoidlerin en önemli biyolojik özelliği, antioksidatif etkili olmalarıdır.. Serbest radikal toplayıcı özellik göstermektedirler. Hidrojenlerin ayrılmasıyla oluşan flavonoid radikalleri, ortamdaki eser metallerle şelat halka oluşturarak kararlı duruma geçerler (Elik ve ark 2007). Vücutta oluşan serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun, kalp damar hastalıkları, kanser ve kronik iltihaplanma gibi hastalıkların primer nedenleri olduğu, flavonoidlerin birçoğunun lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin ve ürünlerinin oluşumunu engellediği, antioksidan kapasitenin artmasına neden olduğu, ayrıca bu özelliklerinin yanı sıra metal iyonlarını bağlayarak lipidlerin oksidasyonunu önleyebildiği ve radikallerin oluşumunda görev yapan enzim sistemlerini inhibe edebildiği bildirilmektedir (Pourmorad ve ark 2006, Fang ve ark 2007).

Flavonoidler lipofilik antioksidanlarolmalarına karşın lipofilik bir antioksidan olan E vitaminine göre daha hidrofiliktirler. Bu özelliklerinden dolayı sulu peroksil radikallerini α-tokoferolden daha hızlı yakalayarak lipit peroksil radikallerini etkisizleştirmektedirler. Askorbik asitte (vitamin C) lipofilik tabiatta bir antioksidan olup membranın yüzeyindelokalize olarak etkinlik göstermektedir. Membranda şekillenen serbest radikaller bu üç antioksidan tarafından etkisiz hale getirilmektedirler. Bu antioksidanların serbest radikaller üzerindeki etkilerinin sinerjik olduğu bildirilmiştir (Terao ve ark 1994, Kahraman ve ark 2002).

Flavonoidlerin antioksidan özelliklerinin yanı sıra diğer özellikleri ise; antitümöral, antiviral, antiinflamatuvar, antitrombotik, antialerjik ve immüno stimulatöretki aterosklerosis ve kroner kalp hastalıklarından koruma etkisi, şeklinde başlıklar altında incelenebilir (Kahraman ve ark 2002).

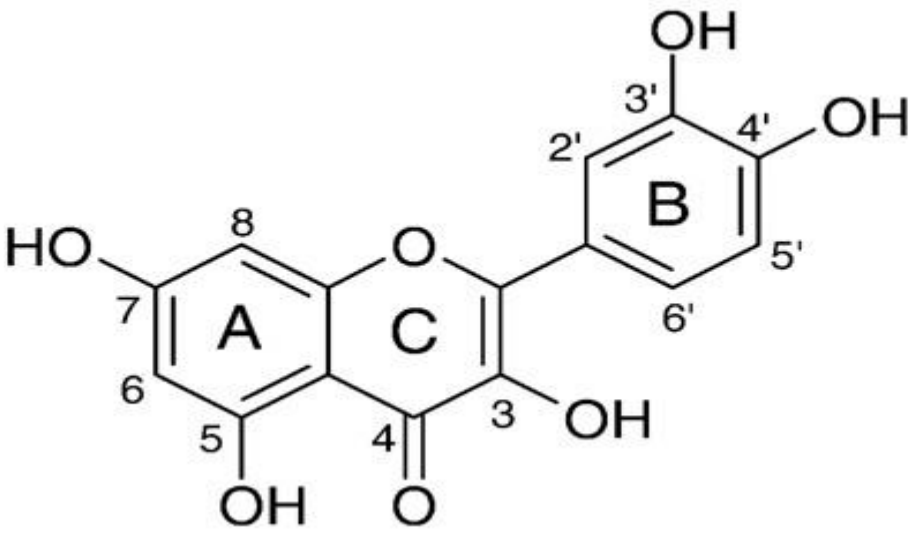
Günümüzde geleneksel tıpta, flavonoidlere karşı ilgi her geçen gün biraz daha artmakta ve yapılan araştırma sonuçları doğrultusunda, flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir (Elik ve ark 2007).

Genel olarak flavonoidlerin biyoyaralanımlarının, sınırlı absorbsiyonu ve hızlı eliminasyonlarından dolayı düşük olduğu bildirtilmektedir (Öztürk 2012). Bağırsaklardan emilen flavonoidler karaciğere taşınmakta ve çeşitli metabolik reaksiyonlara maruz kalarak glukuronitler, sülfatlar ve metillenmiş türevleri gibi çeşitli konjugasyon formlarına dönüşmektedir (De Pascual-Teresa ve ark 2007).

1.6.1. Quercetin

Doğal flavonoid polifenolik maddelerin en önemlilerinden birisi olan quercetin önemli bir bioflavonoiddir. Bioflavonoidler, bitkilerde bulunan renk verici maddelerdir ve birçok bitkinin kabuklarında yaygın olarak bulunan kimyasal bir pigmenttir. Quercetin, fındık, çay, yaban mersini, elma, domates, kiraz, fasülye, ahududu, soğan ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunmaktadır (Hollman ve Katan 1999, Coşkun 2005, Gonzalez-Gallego ve ark 2007, Tieppo ve ark 2009, Lee ve ark 2011). Günlük normal bir diyetle 50-500 mg arasında vücuda alınan quercetin (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavon), metabolizma için antioksidan, antikanserojenik, antiviral, antitrombotik, anti-iskemik, anti-inflamatuar ve antialerjenik özellik gibi birçok önemli fonksiyona sahiptir (Elik ve ark 2007, Aguirre ve ark 2011).

Renkli soğan türleri beyaz soğana göre daha çok flavonoid içerirler. Kırmızı soğan ise ticari antioksidanlar kadar etkili oladuğu belirlenmiştir. Gıdalarda genellikle glikozid şeklinde bulunan quercetin büyük moleküllü yapılardır. Bu özelliklerinden dolayı bağırsaklarda emilmeleri zordur. Gastrointestinal sistemde serbest fenolik kısım ayrılır. Çünkü bunların bağırsaktan emilebilmesi için küçük molekül ağırlıklı formlara dönüşmeleri gerekir. Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmalar, flavonoid glikozidlerinin çözülmesini gerçekleştirirler. Yaklaşık %1' i bozulmadan, büyük bir kısmı ise çeşitli hidroksiaromatik asitlere dönüştürülerek böbreklerden atılır (Çimen 1999, Nijveldt ve ark 2001). Quercetin distribüsyon yarı ömrünün 3.8 saat, eliminasyon yarı ömrünün 16.8 saat olduğu bildirilmiştir (Middleton ve ark 2000).



Şekil 1.7. Quercetin'in Moleküler Yapısı (Boots ve ark 2008).

Quercetin dietlerde en bol bulunan flavonol olup serbest radikal temizleme aktivitesi açısından etkin bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır (Pietta 2000). Quercetinin, serbest hidroksil grupları ayırt edici pozisyonları nedeniyle, diğer pek çok tanınmış antioksidan moleküller ile karşılaştırıldığında üstün antioksidan etkileri vardır (Kumari ve ark 2010). Quercetinin in-vitro çalışmalara göre aglycone formu, C vitaminine göre yaklaşık beş kat daha fazla antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Tokyol ve ark 2006). Quercetinin serbest radikaller üzerine olan etki mekanizmaları farklılık olduğu bildirilmektedir. Quercetin, hidroksil radikali, peroksil ve süperoksit anyona karşı diğer flavonoidlere kıyasla en yüksek seviyede antiradikal özellik sergilediği (Casagrande ve ark 2006), ksantin oksidaz aracılığıyla süperoksit anyon üretimini azaltarak (Moskaug ve ark 2004), singlet oksijen ve hidroksil radikallerini temizleyerek, siklooksigenaz ve lipoksigenaz enzim aktivitelerini inhibe ederek, demir ve bakır gibi metaller ile şelat oluşturarak, laktat transportunu engellediği ve C vitamini absorbsiyonunu artırarak etki gösterdiği bildirimler arasındadır (Booth ve ark 1956, Kandaswami ve Middleton 1994, Formica ve Regelson 1995).

Quercetin gibi antioksidan flavonoidlerin in vitro çalışmalarda, düşük yoğunluklu lipoprotinlerin oksidasyonu ve hücre toksikasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Chen ve ark 1996). Önemli flavonoidler arasında yer alan quercetin ve rutinin, serum trigliserit seviyesini ve platelet agregasyonunu azalttığı,

antitrombolitik etki gösterdiği, yine quercetinin meme karsinomunda p53 tümör supressör geninde down-regülasyon yaptığı bildirilmektedir (Avila ve ark 1994).

Quercetinin lösemi, meme, özefagus, kolon, prostat, nazofarinks, endometrial ve akciğer kanseri gibi çeşitli insan kanserlerinin büyümesini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Elia ve ark 1996, Liu ve ark 2007). Ayrıca yapılan çalışmalarda quercetinin trombosit agregasyonunu önlediği ve antihipertansif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Abdel-Raheem ve ark 2009).

Yapılan bir çalışmada, quercetin uygulamasının, oksidatif strese maruz kalan pankreatik dokularda, direkt olarak lipit peroksidi doyurarak ve dolaylı yoldan endojenöz antioksidanların üretimini arttırdığı bildirlmektedir (Adewole ve ark 2007). Quercetinin indüklenmiş oksidatif strese ve reno-hepatic yaralanmalara karşı bir çare olabileceği düşünülmektedir. Quercetin uygulamasının oksdatif stresi azaltarak ve pankreatik β-hücre bütünlüğünü muhafaza ederek şeker hastalığında koruyucu etkisi olduğuda ileri sürülmektedir (Singh ve ark 2011).

Oksidatif stresin, STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda bağışıklık sistemi, büyüme fakrörü ve karaciğer enzimleri üzerine etkisinin incelendiği araştırmada; quercetin uygulamasının oksidatif stresin bağışıklık sistemi, büyüme faktörü ve karaciğer enzimleri üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri azaltıcı rol oynadığı söylenmektedir (Dias ve ark 2005).

Quercetin uygulamasının antioksidan enzim düzeylerine etkilerinin incelendiği başka çalışmalarda, SOD enzim düzeyinin beyin oksidatif durumunu daha iyi duruma getirmede, quercetinin etkisinin olduğu; üç hafta süreyle quercetin verilen sıçanlarda SOD düzeyinin arttığı bildirilmektedir (Abd El-Gawad ve Khalifa 2001, Hu ve ark 2009). Sıçanlarda quercetin alımının SOD ve GSH enzim aktivilerini belirgin bir şekilde arttırdığını (Bando ve ark 2007), yine bir hafta boyunca meyve suyu ile quercetin verilen insanlarda, GSH aktivitesinin önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir (Young ve ark 1999). Bunla birlikte beş haftalık quercetin uygulamasından sonra sıçanlarda GSH seviyesini düştüğü de bildirimler arasındadır (Duarte ve ark 2001). Quercetin uygulamasının lipit peroksit düzeyini önemli ölçüde azalttğıda bildirilmektedir (Raju ve ark 2000).

Güçlü bir antioksidan olan quercetinin STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, uzun süreli DM'ta oluşan böbrek fonksiyon bozukluğuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, quercetin uygulamasının DM'ta oluşan böbrek fonksiyon bozukluğunu azalttığını ve böbrekteki oksidan hasarı tamamen önlediği bildirilmektedir (Edremitlioğlu ve ark 2011).

1.6.2. Diabetes Mellitus ve Flavonoidler

Diabetes mellitus'un farmakolojik yönden tedavisi hipoglisemik ilaçlar ve insülin üzerine kurulmuştur. Bu terapötik ajanların yan etkilerinden dolayı günümüzde bitkisel ve sentetik tedavi yöntemlerine büyük bir ilgi başlamıştır (Öntürk ve Özbek 2007). Diabetes mellitus tedavisi amacıyla tıbbi bitkilerin kullanımı Ebers papirüslerinden edinilen bilgilere göre M.Ö. 1550 yıllarına kadar gitmektedir (Pushparaj ve ark 2000). Diyabet tedavisinde kullanılan altyernatif tedavi yöntemleri içerisinde yer alan bitkisel tedavilerin bir kısmı bilimsel çevrelerce de dikkate alınmakta ve WHO bu çalışmaları desteklemektedir (WHO 1980). Son yıllarda yapılan çalışmalarla, flovanoidler ve polifenoller gibi vitamin olmayan anti-oksidanların kullanımının, diyabet hastalarında serbest radikal oluşumunu ve oksidatif stresi engellediği bildirilmektedir (Vinha ve ark 2005).

Yapılan çalışmalarda flavonoid içeren bitki veya ekstraklarının lipit metabolizmasını etkileyerek, serum kolesterol düzeyini azalttığı bildirilmektedir. (Weggemans ve Trautwein 2003, Akiyama ve ark 2010, Roghani ve Baluchnejaadmojarad 2010, Omar ve ark 2011).

DM'nin sebep olduğu protein hasarına karşı quercetinin iyi düzeyde koruyucu özelliği olmadığı, ancak lipit peroksidayonuna karşı protektif rolünün bulunduğu belirlenmiştir (Büyükben ve ark 2012).

Bir flavonoid olan morin'in, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda antihiperglisemik ve antihiperlipidemik etki gösterdiği gözlenirken, insanlarda da morin'in alternatif diyabet tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Muhammed 2012).

Nardan elde edilen çeşitli alkoloidler, flavonoidler, polifenolik bileşikler, taninlerin (punicalin, pedunculagin, punicalagin, gallic ve ellagic asit esterleri) kuvvetli antioksidan özellikte olduğu bildirilmiştir (Bagri ve ark 2009). Narçiçeğinin

antidiyabetik ve kanamayı durdurucu etkisinin olduğu belirtilmektedir (Huang ve ark 2005). Narçiçeği ekstraktının normal ve alloxan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda hipoglisemik etkisinin olduğu ve glikoz toleransını düzenlediği bildirilmiştir (Jafri ve ark 2000).

Quercetinin glikoz metabolizması ve insülin direnci üzerine de etkilerinin olduğu son zamanlarda fark edilmiştir. STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda quercetin uygulaması yapılan çalışmalarda bozulmuş olan glikoz tolerans testlerinde düzelme ve kan glikoz düzeyinde azalma gözlenirken, quercetinin hepatik glukokinaz aktivitesini arttırdığı, pankreastaejener asyona neden olduğu ve insülin düzeyinde artış belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda quercetinin diyabette alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceği bildirimler arasındadır (Vessal ve ark 2003).

Abdelmoaty ve ark (2010), quercetin'in, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda antioksidan ve antidiyabetik üzerine etkileri isimli çalışmalarında, DM+Q grubunun SOD, GPx ve CAT değerlerinde bir artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Quercetin'in STZ ile DM oluşturulmuş sıçanların böbrek fonksiyonlarına ve oksidan-antioksidan kapasite arasındaki dengeye etkisinin araştırıldığı bir çalışmanın sonucunda; DM oluşturulan grubun yükselen açlık glikoz seviyesi, quercetin uygulanan grupta azda olsa düştüğü, ayrıca DM grubunda, MDA ve NADPH aktiviteleri artarken, SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığı, quercetin verilen grupta ise, MDA ve NADPH aktivitelerinin azaldığı ve SOD ve CAT aktivitelerinin arttığının gözlendiği bildirilmektedir (Edremitlioğlu ve ark 2011).

Liang ve ark (2011), STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin'in kemik kaybı ve osteopeni'yi engellemesi üzerine yaptığı çalışmalarında, serum SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinin DM grubunda anlamlı bir şekilde azaldığı, oral olarak quercetin takviyesi uygulanan DM+Q gruplarının, SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinin anlamlı bir şekilde artığını bildirmişlerdir.

STZ uygulaması yapılarak diyabet oluşturulan farelerde diyabet oluşmadan önce 15 mg/kg dozda quercetin uygulamasının koruyucu etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada, deneme sonunda quercetinin pankreatik β-hücre bütünlüğünü koruduğu ve diyabet komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Quercetin aynı

zamanda glikoz tolerans eğrisini de normale çevirdiği de gözlenmiştir (Coşkun ve ark 2005). Kanter ve ark (2007)'da diyabet oluşturlduktan sonra tedavi amaçlı quercetin uygulaması yapılan sıçanlarda kan glikoz düzeylerinde azalma, insülin düzeyinde ise artış belirlemişlerdir.

Gebe diyabetik sıçanlarda, lipit parametreleri ve oksidatif stres üzerine quercetin'in tedavi edici etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan hamile sıçanlarda serum SOD ve GPx aktiviteleri DM grubunda azaldığı, DM+Q uygulanan grupta ise serum SOD ve CAT aktivitelerinin normale yakın bir artış olduğun gözlendiği bildirilmektedir (Braga ve ark 2013).

1.7. Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Streptozotosin (STZ)

Çeşitli hastalıkların patogenezinin daha iyi ortaya konularak, hastalıktan korunma ve tedavi seçeneklerinin rahat incelenebilmesi için deneysel hayvan modelleri sıklıkla kullanılmaktadır (Öntürk ve Özbek 2007).

Deneysel diyabet oluşturma amacı ile fare, sıçan, tavşan, kobay, hamster, maymun, domuz, köpek ve kedi gibi deney hayvanları kullanılabilmektedir (Pari ve Umamaheswari 2000, Alarcon-Aguilar ve ark 2000, Maele ve ark 2005).

Deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturulması kimyasal ajanlarla (Alarcon-Aguilar ve ark 2000, Dunn ve ark 1944, Pushparaj ve ark 2000), spontan (Kohnert ve ark 1999) veya virüs aracılığıyla yapılabilmektedir (Ejrnaes ve ark 2006).

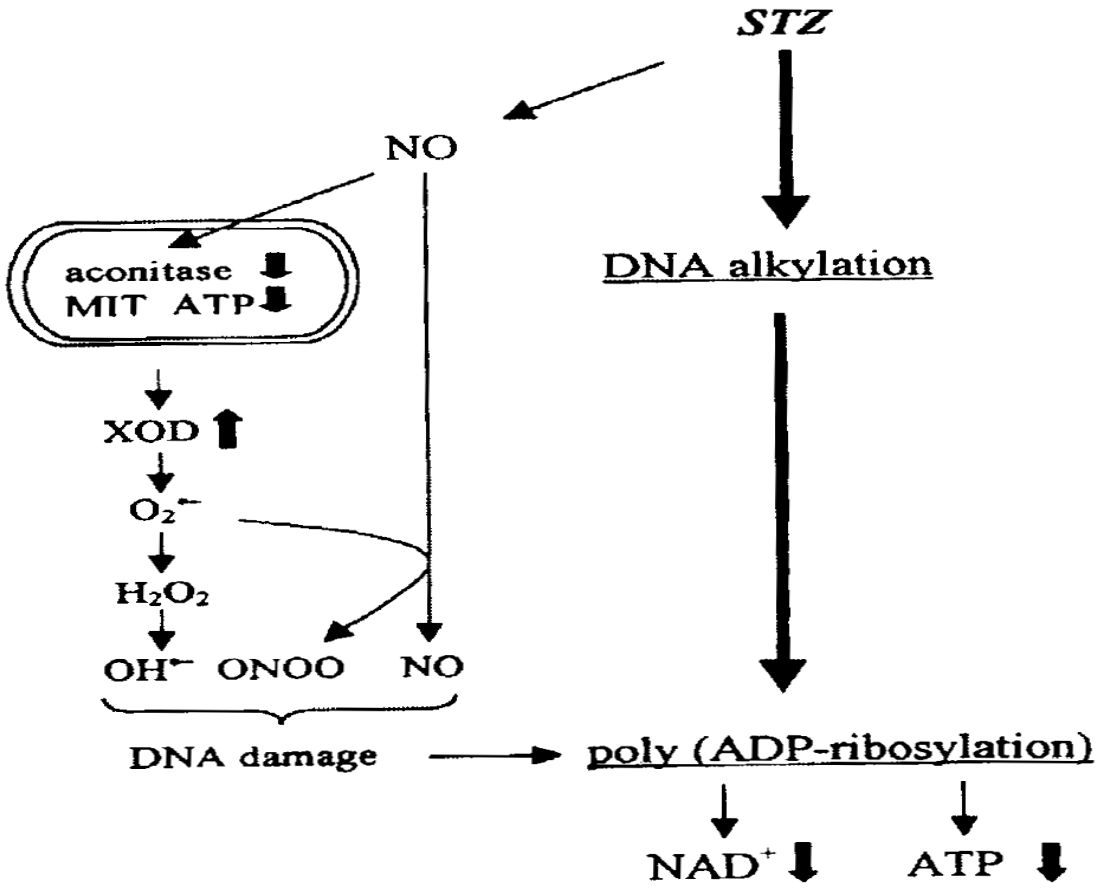
Kimyasal ajanlarla diyabet oluşturmak için alloksan ve streptozotosin (STZ) en sık kullanılan kimyasal maddelerdir. Bu tür çalışmalarda ise en fazla fare ve sıçan kullanılmaktadır (Öntürk ve Özbek 2007).

1.7.1. Streptozotosin

Streptozotosin (STZ), N- (Methylnitrosocarbamoyl)-α-D-glucosamine yapısındadır. Streptozotosin (STZ) diyabetojenik özelliği olan *Streptomyces achromogenes*'den ilk kez 1959 yılında izole edilen dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Doğal bir antibiyotik olmasına rağmen, onkojenik, kemoterapik ve pankreas adacık hücreleri için toksik etkiye sahip özelliğinden dolayı diyabetojenik etkiye sahiptir.

STZ, alkilasyon potensiyeline sahiptir ve direkt β hücresinin DNA'sına zarar verir. Pankreasın β hücreleri üzerine etki ederek hem insüline bağımlı hem de insülinden bağımsız diyabete neden olmaktadır (Szkudelsky 2001, İrer ve Alper 2004). Düşük dozda kullanılması ise diyabetin kronik gelişimi ile birlikte T ve B lenfositleri etkileyerek bağışıklık sisteminde farklılıklara sebep olur (Bolkent ve ark 2000, Chen ve ark 2001, Lenzen 2008).

Deneysel diyabet modeli oluşturmada kullanılan diğer kimyasal maddelere nazaran STZ'nin kullanım alanı daha geniştir. Yetişkin sıçanlarda tek doz (40-60 mg/kg) damar içi yolla STZ uygulamasının insüline bağımlı diyabete (Öntürk ve Özbek 2007), yeni doğmuş sıçanlara tek doz periton içi veya damar içi yolla 100 mg/kg STZ uygulamasının ise insülinden bağımsız diyabete neden olduğu bildirilmiştir (Szkudelski 2001, Morel ve ark 2006, Öntürk ve Özbek 2007).



Şekil 1.8. Streptozotosin'in (STZ) Pankreas β Hücrerine Etkisi (Szkudelski 2001).

STZ, pankreasın β-hücrelerinin hızlı ve geri dönüşümsüz olarak nekrozuna neden olur. STZ toksisitesinin pankreasa özgü olması yapısındaki glikoz molekülüne bağlanmaktadır. Yapısında glikoz molekülü içerdiğinden hücre membranında

bulunan glikoz reseptörüne bağlanır ve glikozla uyarılan insulin salınımını engeller (Kaneto ve ark 1999, Szkudelski 2001, Morel ve ark 2006).

STZ'nin β-hücreleri üzerindeki esas etkisi hücre içinde gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda STZ'nin indüklediği β-hücre ölümüne esas neden olarak DNA'nın alkilasyonu olduğu ortaya konulmuştur (Szkudelski 2001, Coşkun ve ark 2005, Kanter ve ark 2006).

Yukarda ifade edilen bilgiler doğrultusunda deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda quercetin uygulamasının antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine olan etkilerinin ortaya konulmasının yararlı olacağı inancı ile bu çalışma planlanmıştır**.**

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırmada sağlıklı, canlı ağırlıkları birbirine yakın 32 adet yetişkin erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Denemede kullanılan hayvanlar kontrol (K), Diyabet (D), Quercetin (Q) ve Diyabet + Quercetin (DQ) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Sıçanlar, deneme hayvan ünitesinde, plastik sıçan kafeslerinde, 23±2 ^{o}C oda sıcaklığında, %50±10 nisbi nemli ortamda, 12/12 gece/gündüz ışık periyodunda, ad-libitum olarak standart sıçan yemi ile beslenerek barındırıldı. Sıçanların önlerinde her zaman içebilecekleri, günlük olarak tazelenecek su (~50 ml/gün/sıçan) bulunduruldu.

2.2. Yöntem

Araştırmada kullanılan sıçanlara aşağıdaki uygulama yapılmıştır.

1. **Kontrol Grubu (K):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

2. **Diyabet Grubu (D):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Bu gruba 0.1M sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülmüş 60 mg/kg STZ (Sigma S0130-1G) intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı.

3. **Quercetin Grubu (Q):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. 15 mg/kg canlı ağırlık/gün Quercetin (Sigma Q4951) intraperitoneal olarak çalışma boyunca enjekte edildi.

4. **Diyabet+Quercetin Grubu (DQ):** Deneme süresince standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Bu gruba 0.1M sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülmüş 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. Diyabet oluştuktan sonra 15 mg/kg canlı ağırlık/gün Quercetin intraperitoneal olarak çalışma boyunca enjekte edildi.

STZ uygulamasından 3 gün sonra kuyruk ucundan alınan kapiller kanda açlık kan glikoz düzeyi glukometre (PlusMED) ile ölçülerek diyabet oluşup oluşmadığı

kontrol edildi. Kan glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi. Deneme diyabet oluştuktan sonra 4 hafta sürdürüldü.

Araştırmada deneme sonunda gruplardaki deneklerden genel anestezi altında (thiopental anestezisi, 40 mg/kg) ve kardiak punksiyon ile kalpten yeterli oranda antikoagulanlı (EDTA) tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri santrifüje (Hermle Z380) edildikten sonra serum ve plazmaları ayrılarak, bunlarda SOD, MDA, GSH, insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri belirlendi. Kan alınan hayvanların yaşamlarına anestezi altında iken servikal dislokasyon yöntemi ile son verildi. Araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 30.04.2014 tarihinde 2014-042 nolu kararı ile onaylanmıştır.

2.3. Plazma Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi

Analiz zamanına dek -80 ^{0}C'de saklanan plazmalardan insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri Siemens CentaurXP İmmunoassay System cihazında prospektuslarına uygun şekilde ticari kitler (Siemens) kullanılarak belirlendi.

2.4. Serum Antioksidan Düzeylerinin Belirlenmesi

Araştırmada elde edilen örneklerde lipit peroksidasyon ürünü olan MDA (Oxis) ve antioksidan olan GSH ile SOD (Cayman) düzeyleri Biotek ELX 800 ELİSA cihazında ticari kitler kullanılarak belirlendi.

2.5. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda verilerin istatistiksel analizleri ve gruplar arası farklılıkların öneminin belirlenmesinde SPSS 16.0 paket programından faydalanılarak varyans analizinde Duncan'ın Multiple Range testi kullanılarak gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

Araştırma gruplarında belirlenen serum MDA, SOD ve GSH düzeyleri ve plazma insülin, glikoz, ALT ve AST düzeylerine ait değerler, Çizelge 3.1 ve 2 ile Şekil 3.1 ve 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda quercetin uygulamasının serum MDA ve bazı antioksidanlar üzerine etkisi (X ± SEM, n=8)

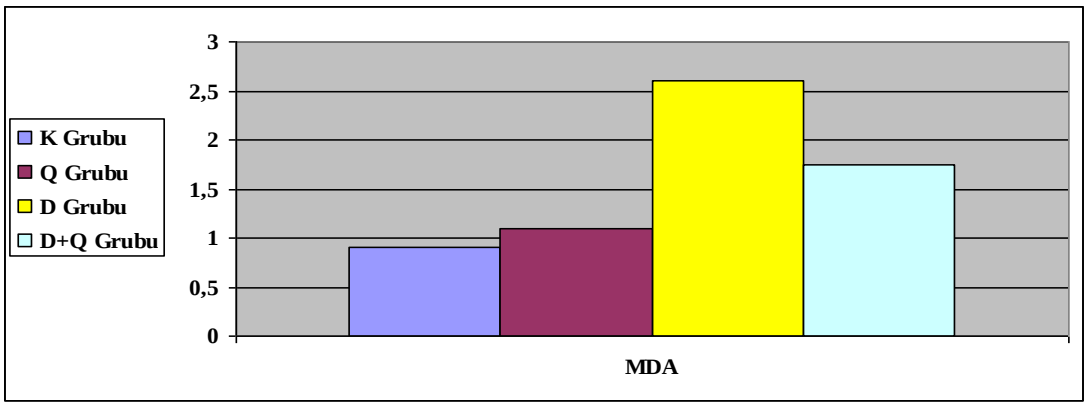
Parametreler	K	Q	D	DQ
MDA (nmol/ml)	0,90 ± 0,09^{c}	1,10 ±1,14^{c}	2,61 ± 0,36^{a}	1,75 ±1,12^{b}
SOD (U/ml)	0,45 ± 0,01^{a}	0,44 ± 0,01^{a}	0,37 ± 0,01^{b}	0,43 ± 0,01^{a}
GSH (μM)	4,25 ± 0,71^{a}	3,81 ± 0,72^{a}	1,01± 0,29^{b}	2,85 ±0,85^{ab}

a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p<0.05$).

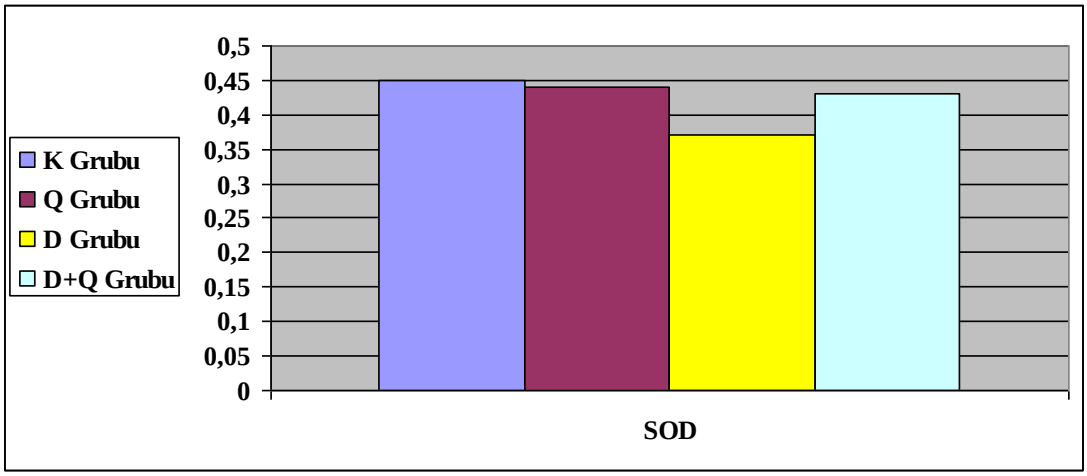
Çizelge 3.2. Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda quercetin uygulamasının plazma insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri üzerine etkisi (X ± SEM, n=8)

Parametreler	K	Q	D	DQ
İnsülin (uU/ml)	0,69 ± 0,09^{a}	0,65 ± 0,11^{a}	0,25 ± 0,03^{b}	0,49 ±0,12^{ab}
Glikoz (mg/dl)	134,50±14,59^{b}	163,33±15,62^{b}	435,00±49,75^{a}	252,66±57,29^{b}
ALT (U/L)	56,50 ± 2,56^{b}	70,00 ± 6,11^{b}	98,00 ± 12,86^{a}	72,16 ± 9,47^{b}
AST (U/L)	92,00 ± 3,80^{b}	97,33 ± 4,07^{b}	142,50±17,98^{a}	104,16 ± 9,92^{b}

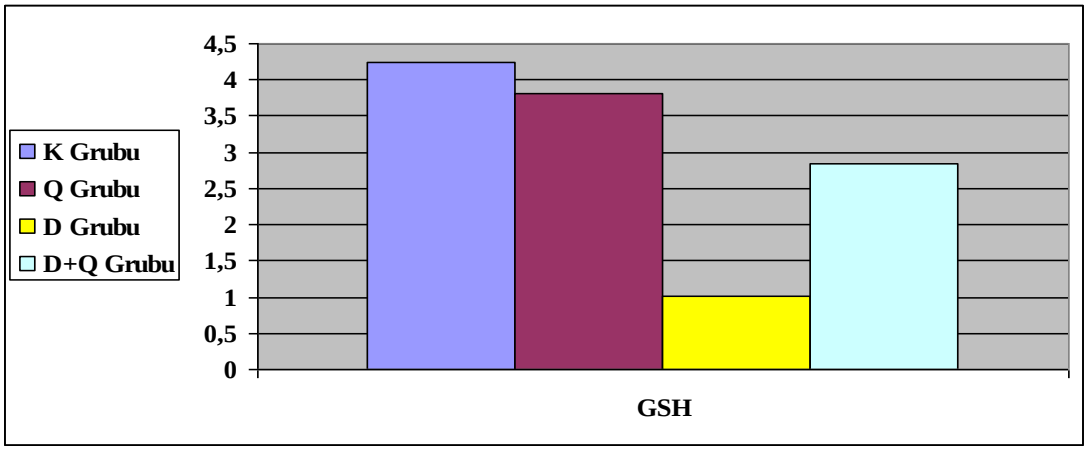
a,b; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p<0.05$).



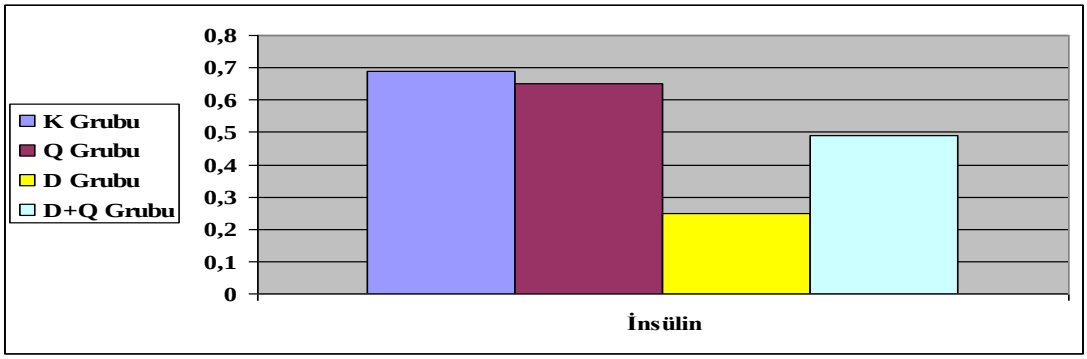
Şekil 3.1. Araştırma gruplarında belirlenen serum MDA düzeyleri.



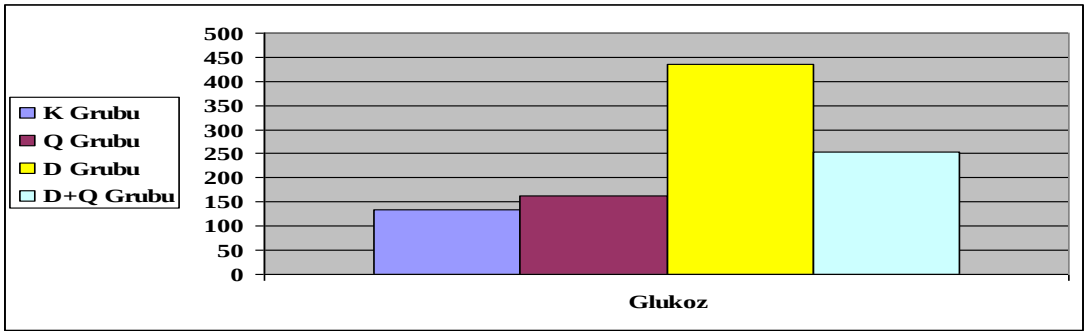
Şekil 3.2. Araştırma gruplarında belirlenen serum SOD düzeyleri.



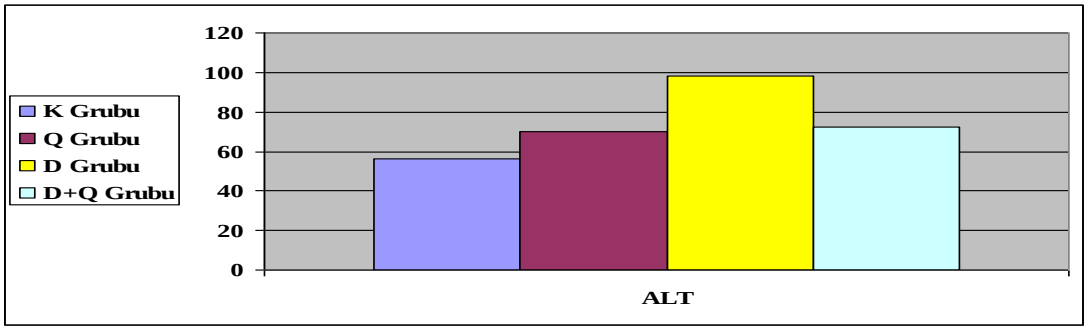
Şekil 3.3. Araştırma gruplarında belirlenen serum GSH düzeyleri.



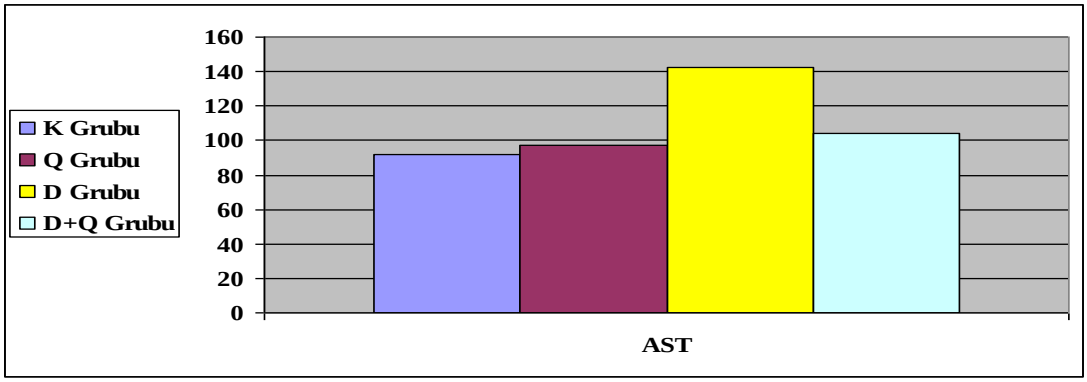
Şekil 3.4. Araştırma gruplarında belirlenen plazma insülin düzeyleri.



Şekil 3.5. Araştırma gruplarında belirlenen plazma glikoz düzeyleri.



Şekil 3.6. Araştırma gruplarında belirlenen plazma ALT düzeyleri.



Şekil 3.7. Araştırma gruplarında belirlenen plazma AST düzeyleri.

4. TARTIŞMA

Günümüzde değişen yaşam şartlarından dolayı dünya genelinde hızla artan, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip kronik bir hastalık olan Diabetes Mellitus, aynı zamanda insülin eksikliği ya da insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması bozukluğu ile karakterize endokrin ve metabolik bir hastalıktır (Erukainure ve ark 2013).

Diabetes Mellitus (DM)'un etiyolojisinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır (Coşkun ve ark 2005). Bu yüzden artmış oksidatif stres durumu olarak da nitelendirilmektedir (Akkaya ve Çelik 2010). Reaktif oksijen radikalleri immun cevap oluşturulmasında etkin rol oynamakla birlikte, çok fazla oksidatif stres vasküler hastalıkların oluşmasına da neden olmaktadır. Ayrıca diyabet ile ilgili çalışmalarda diyabeti takiben oksidatif strese bağlı organ hasarı (karaciğer, böbrek, pankreas) şekillendiği gözlenmiştir. Diyabetli hastalarada hepatositlerde serbest radikallerin artışına bağlı olarak şekillenen oksidatif stresin hepatosellüler karsinom insidansını artırdığı da bildirilmektedir (Çarlıoğlu ve ark 2014).

Diğer dokularla kıyaslandığında antioksidan enzimlerce son derece fakir olan Langerhans adacıklarında meydana gelen oksidatif stresin beta hücrelerinde meydana getirdiği hasarın, hipergliseminin toksik etkisinden dolayı olabileceği düşünülmektedir (Altan ve ark 2006). Ihara ve arkadaşlarının (1999) diyabetik sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada da pankreasın Langerhans adacıklarında oksidatif stresin belirteci olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) arttığı belirlenmiştir. Diyabetli hastalarda ve deneysel hayvan modellerinde, yüksek oksidatif strese neden olmasından dolayı kalıcı ve kronik hiperglisemi şekillendiği, antioksidatif savunma sisteminin aktivitesinin azaldığı ileri sürülmektedir (Coşkun ve ark 2005).

Son yıllarda deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipit peroksidasyonun önemli derecede arttığı, diyabetin etiyolojisinde ve ilerlemesinde etkin rol oynadığı (Altan ve ark 2006) ve karaciğer hasarına bağlı olarak plazma homosistein düzeyinde artışa ve koroner damarlarda patolojik lezyonlara sebep olduğu tespit edilmiştir (Çiftçi ve Yüce 2013).

Canlıda çeşitli sebepler ile meydana gelen oksidatif stresten dolayı oluşan serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan enzimler (SOD, CAT, GPx) ile önlenmekte ya da azaltılmaktadır. DM'ta en önemli problem glukozun metabolize edilememesi sonucu kanda birikmesi, enerji üretiminde lipitlerin kullanılması ile zararlı serbest radikallerin artmasıdır. Diyabet oluşması durumunda glukozun otooksidasyonu artmakta ve okside olan glukoz, glukoz asitlerine dönüşürken bir taraftan da serbest radikallerin şekillenmesine neden olmaktadır (Giugliano ve ark 1995, Cho ve ark 2002, Alam ve ark 2014). Diyabette serbest radikallerin üretiminin artmasına yol açan diğer önemli bir neden ise antioksidan miktarının azalmasından dolayı oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıdır. Poliol yolunda glukozun sorbitole metabolize edilmesi sonucu NADPH miktarının azalması, okside glutatyonun redükte forma dönüşüm hızını yavaşlatarak antioksidan kapasiteyi negatif yönde etkilemektir (Sechi ve ark 1997, Sözmen ve ark 2001). Ayrıca sorbitolün fruktoza oksidasyonundaki artış, prostaglandin G2'nin H2'ye indirgenmesi aracılığı ile süperoksit anyon oluşumunu artırmaktadır. Her iki durumda da, yani serbest oksijen radikallerinin oluşumunun artması ya da antioksidan sistemin kesintiye uğraması diyabetli hastalarda oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır (Giugliano ve ark 1995).

Akkaya ve Çelik (2010) sıçanlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durumu belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada lipit peroksitlerin son ürünü olan MDA düzeyinin diyabetik grupta önemli düzeyde yüksek olarak belirleyerek lipit peroksidasyonundaki artışın, diyabetin ve buna bağlı şekillenebilecek komplikasyonların gelişmesinde önemli bir kriter olabileceğini ileri sürmektedirler.

Altan ve ark (1997) STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların kasındaki SOD aktivitesinin diaybetli grupta kontrole göre anlamlı düzeyde azaldığını bildirilmektedirler. Çiğremiş ve ark (2003)'da Tip2 DM'lu hastalarda yapmış oldukları çalışmada eritrosit içi Cu, Zn ve SOD aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma, CAT aktivitesinde ise anlamlı bir artma, GPx aktivitesinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamasa da diyabetli grupta, GPx aktivitesinde bir azalma gözlendiğini, bundan dolayı diyabette artan oksidatif stres ve buna bağlı

olarak antioksidan kapasitenin azalmasına neden olduğu için bu hastalığın tedavisinde antioksidan sistemin güçlendirilmesinin gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Diyabet tedavisi amacıyla çok fazla ilaç geliştirilmesi ve kullanılmasına karşın, bunların organlarda (özellikle karaciğer ve böbreklerde) meydana getirdiği toksisitenin yanı sıra hasta beklentilerine cevap verememesinden dolayı alternatif tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır (Demir ve Yılmaz 2013). Nitekim bu gün klinik kullanım potansiyeline sahip yaklaşık 800 tip bitki çeşiti diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlardan birisi de yine bitkilerden elde edilen doğal bir flavonoid olan quercetindir (Maciel ve ark 2013). Birçok meyve ve sebzelerin kabuklarında, çekirdeklerinde bol miktarda bulunan doğal bir flavonoid olan quercetinin hayvan modellerinde oluşturulan deneysel diyabette koruyucu etkinlik gösterdiği bilinmektedir (Alam ve ark 2014). Flavonoidlerin sıçanlarda Langerhans adacıklarını koruduğu, STZ ile diyabet oluşumundan sonra ise buradaki hücrelerde rejenerasyona neden olduğu bildirilmektedir (Abdelmoaty ve ark 2010). Yapılan çalışmalarda quercetinin antifibrotik, antikoagülatif, antibakteriyel, antiaterojenik, antikanserojenik, antihipertansif ve antiproliferatif özellikleri olduğu da bildirilmektedir (Russo ve ark 2012, Leiherer ve ark 2013). Bu bilgiler doğrultusunda hareketle bu araştırmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda etkin antioksidan özelliğe sahip olan flavonoidlerden quercetin uygulamasının antioksidan sistem, insülin, glikoz ve bazı karaciğer enzimleri üzerine etkisi belirlendi.

STZ'nin pankreas Langerhans adacıklarında yer alan ß hücrelerini etkileyerek diyabet oluşturmasından sonra yapılan birçok çalışmada STZ tercih edilmektedir. Ayrıca STZ'nin bu diyabetojenik etkisinin serbest oksijen radikallerinin salınımını artırmasından dolayı olduğu da ileri sürülmektedir (Vardı ve ark 2003). Araştırmada daha önce laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda belirtilen streptozotosin ve quercetin miktarları dikkate alınarak, en uygun dozlar kullanıldı. Vessal ve ark (2003) yaptıkları çalışmalarında 40 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak ve 10 mg/kg canlı ağırlık/gün Quercetin intraperitoneal olarak, Sanders ve ark (2001) 100 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak ve 10 mg/kg canlı ağırlık/gün Quercetin intraperitoneal olarak, yine Edremitlioğlu ve ark (2011, 2012) 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak ve 15 mg/kg canlı ağırlık/gün Quercetin intraperitoneal olarak uygulama yaptıkları bildirilmektedir.

Yine benzer çalışmalarda 50 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak ve 15 mg/kg canlı ağırlık/gün Quercetin intraperitoneal olarak uygulama yapıldığı gözlemlenmektedir (Coşkun ve ark 2005, Abdelmoaty ve ark 2010, Kanter ve ark 2012). Araştırmada daha önce uygulanan bu dozlar dikkate alınarak 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak, 15 mg/kg canlı ağırlık/gün Quercetin intraperitoneal olarak çalışma boyunca enjekte edildi.

Bu araştırmada, bir aylık deneme sonunda elde edilen serum örneklerinde belirlenen oksidatif hasarın önemli bir belirteci lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyinin diyabet oluşturulan sıçanlarda diğer üç gruba göre önemli ($p<0.05$) oranda arttığı belirlendi. Quercetin uygulanan grupta belirlenen MDA düzeyi kontrole benzerken, diyabet oluşturulduktan sonra quercetin takviyesi yapılan DQ grubunda ise MDA düzeyinin D grubuna göre önemli oranda düşük olduğu ($p<0.05$), K ve Q gruplarından elde edilen düzeylere ise yaklaştığı fakat önemli oranda hala yüksek kaldığı gözlendi ($p<0.05$). (Çizelge 3.1, Şekil 3.1). Çalışmada antioksidan parametreler olarak bilinen SOD ve GSH düzeylerinin ise diyabetik sıçanlarda diğer üç gruba (K, Q ve DQ) göre önemli oranda düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$), (Çizelge 3.1, Şekil 3.2, 3.3).

STZ ile DM oluşturulmuş sıçanlarda, DM sonucu oluşan oksidatif stresin neden olduğu ve bazı organlarda meydana gelen oksidan hasar ve antioksidan kapasiteleri üzerine quercetin'in etkilerinin incelendiği karaciğer MDA, SOD, CAT, GPx, ALT, AST ve açlık kan glukozu değerlerinin belirlendiği bir çalışmada, deneme sonunda elde edilen verilerde DM oluşturulan grupta MDA, GPx, ALT, AST ve açlık glikozunun anlamlı düzeyde arttığı gözlenirken, DM+Q uygulanan grubta ise bu değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı bildirilmektedir (Edremitlioğlu ve ark 2012).

Molina ve ark (2003) fare karaciğerinde oksidatif strese karşı quercetin'in etkilerinin inceledikleri araştırma sonunda; oksidatif stres sonucu ALT ve AST enzim düzeylerinde ve GSH, SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalma, MDA aktivitesinde ise artış olduğunu, quercetin uygulanan farelerde ise tüm değerlerin normale yaklaştığını bildirilmektedirler. Quercetin'in STZ ile DM oluşturulmuş sıçanlarda, oksidatif stresin pankreas β-hücrelerinde yarattığı morfolojik değişiklikler üzerine koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada

da, DM oluşturulan grupta glukoz, MDA aktivitelerinin anlamlı düzeyde arttığı, plazma insülin, SOD, CAT, GPx aktivitelerinin ise anlamlı düzeylerde azaldığı gözlenirken, diyabet oluştuktan sonra quercetin uygulanan grupta bu parametrelerin kontrol grubu değerlerine yakın olduğu ve pankreas β-hücrelerinin bütünlüğünün korunduğu bildirilmektedir (Adewole ve ark 2007).

Yine benzer bir çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin uygulaması ile birlikte diyabetik grupta artmış olan kan glukozu, pankreatik MDA değerlerini azaltırken insülin düzeyi, pankreatik SOD, GPx düzeylerini kontrol değerlerine yaklaştırdığı ve bundan dolayı quercetinin koruyucu etkisinin olduğundan bahsedilmektedir (El-Baky 2011).

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, flavonoid grubundan olan Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE) uygulamasının, retinadaki malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda MDA ve NO düzeyleri ve GPx aktivitesi arttığı, CAPE tedavisi ile GPx haricindekilerin azaldığı, SOD aktivitesinin diyabetik grupta azalırken, CAPE tedavisi ile arttığı bildirilmektedir (Durmuş ve ark 2008).

Phachonpai ve ark (2010) yaptıkları çalışmada sıçanlara uygulanan quercetinin SOD, CAT ve GPx enzim düzeylerinde artışa, MDA düzeyinde ise azalmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine quercetinin antioksidatif etkinliğinin belirlenmeye çalışıldığı bir başka çalışmada, 2 hafta uygulanan quercetinin sıçanlarda SOD, CAT ve GPx enzim düzeylerini artırırken, MDA düzeyinde azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir (Sriraksa ve ark 2012). Çiftci ve ark (2011) quercetinin, sıçanlarda antioksidan enzim aktivitelerinden SOD, CAT ve GPx seviyelerini pozitif yönde etkilediğini, Alia ve ark (2006) ve Ben Abdallah ve ark (2011) quercetin uygulamasının SOD, CAT ve GPx enzim düzeylerinde artış olduğu bildirilmektedir.

Ishikawa ve Kubota (1991), bitkiler üzerinde yaptıkları çalışmada, quercetin içeren sentetik diyet sonunda SOD ve CAT enzim düzeylerinde artış olduğu gözlemlenmiş, Gargouri ve ark (2011), quercetin uygulamasının, insan lenfositlerindeki SOD ve CAT enzim düzeylerini arttırdığını bildirmişlerdir.

Quercetin'in STZ ile DM oluşturulmuş sıçanların böbrek fonksiyonlarına ve oksidan-antioksidan kapasite arasındaki dengeye etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada; DM grupta açlık kan glikoz düzeyi yüksek bulunurken, quercetin uygulanan grupta bunun azaldığı, ayrıca DM grubunda, MDA ve NADPH aktiviteleri artarken, SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığı, quercetin verilen grupta ise, MDA ve NADPH aktivitelerinin azaldığı ve SOD ve CAT aktivitelerinin arttığının gözlendiği bildirilmektedir (Edremitlioğlu ve ark 2011).

Alloksan ile diyabet oluşturulmuş farelerin karaciğerinde, lipit peroksidasyonu ve histopatolojik değişikliklere quercetin ve chrysin'in etkilerinin incelendiği bir çalışmada, karaciğerde ortaya çıkan oksidatif stres, lipit peroksidasyon son ürünü olan MDA enzim düzeylerini arttırmış olup, quercetin ve chrysin uygulaması sonrası MDA düzeylerinin normale döndüğü, sonuç olarak; diyabetik komplikasyonların önlenmesinde ya da tedavisinde flavonoidlerin diyet takviyesi olarak kullanılmasının yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir (Sirovina ve ark 2013).

STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda ortaya çıkan oksidadif stresin sıçan pankreasında ve β-hücrelerinde meydana getirdiği hasara karşı quercetin'in koruyucu etkisinin diyabet oluşturulan sıçanlarda serum glukoz ve MDA seviyelerinde anlamlı bir artış, serum insülin ve antioksidan enzim düzeylerindeki azalma gözlendiği, DM+Q uygulanan grupta ise tüm değerlerin normale yakın düzeylerde olduğu, bu sonuçlardan hareketle quercetin'in oksidatif strese karşı koruyucu bir rol üstlendiği bildirilmektedir (Coşkun ve ark 2005).

Abdelmoaty ve ark (2010), quercetin'in, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda antioksidan ve antidiyabetik üzerine etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, DM grubunun SOD, GPx ve CAT değerlerinin anlamlı bir düzeyde azaldığı belirlenirken DM+Q grubunda bu parametrelere ait değerlerin kontrol grubu değerlerine yaklaştığını ifade etmektedirler.

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda flavonoid grubundan olan narçiçeği'nin, kan glukoz seviyesi, total kolestrol, trigliserid, LDL, HDL düzeyleri ile enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmanın sonunda; diyabet oluşturulan grubun SOD, CAT, GPx, GST seviyelerinin

anlamlı bir şekilde azaldığı, DM+Narçiçeği ekstresi (21 gün, 250 ve 500 mg/kg oral solüsyon) uygulanan sıçan grubunun SOD, CAT, GPx ve GST aktiviteleri anlamlı bir düzeyde arttığı bildirilmektedir (Bagri ve ark 2009).

Chis ve ark (2009) ise STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda flavonoid grubundan olan kırmızı üzüm çekirdeği ekstresi (20 gün) uygulamasının antioksidanlara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, DM grubunun eritrosit ve karaciğer SOD ve CAT enzim düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı, DM+Üzüm çekirdeği ekstresi uygulanan grubun eritrosit ve karaciğer SOD ve CAT enzim düzeyleri ise anlamlı olarak normale yakın artış gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Liang ve ark (2011), STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin'in kemik kaybı ve osteopeni'yi engellemesi üzerine yaptığı çalışmalarında, serum SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinin DM grubunda anlamlı bir şekilde azaldığı, oral olarak 8 hafta quercetin takviyesi (5 mg/kg, 30 mg/kg ve 50 mg/kg) uygulanan DM+Q gruplarının (30 ve 50 mg/kg verilen gruplar) SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinin anlamlı bir şekilde artığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda deneme sonunda lipit peroksidasyonun göstergesi olarak nitelendirilen serum MDA düzeyinin diyabet oluşturulan sıçanlarda önemli düzeyde artması birçok araştırmacı tarafından da bildirildiği gibi (Kakkar ve ark 1998, Braga ve ark 2013, Maciel ve ark 2013, Antu ve ark 2014) diyabetin oksidatif strese neden olmasından dolayı beklenen bir durumdu. Diyabet oluşturulan grupta MDA düzeyinin artmasına karşın, oksidatif stresin önlenmesinde etkin rol oynayan antioksidanlardan SOD ve GSH düzeylerininde bu grupta belirgin şekilde azalması da daha önce yapılan çalışmalar ile uyum içerisindedir. Yine bizim çalışmamızda K grubu ile Q grubuna ait MDA, SOD ve GSH düzeylerinin benzer olması, DQ grubunda ise D grubundan önemli derecede farklı, diğer gruplara ise yaklaşması quercetinin kuvvetli antioksidan özelliğinden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Nitekim Kanter ve ark (2012)'da yapmış oldukları çalışmada quercetin'in apoptoz ve oksidatif strese karşı koruyucu rolünün olduğu, diyabette azalan SOD ve GPx aktiviteleri, DM+Q grubunda normale yakın artış gösterdiği bildirilmektedir.

Gebe diyabetik sıçanlarda, lipit parametreleri ve oksidatif stres üzerine quercetin'in tedavi edici etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan hamile sıçanlarda serum SOD ve GPx aktiviteleri DM grubunda azaldığı, DM+Q uygulanan grupta ise serum SOD ve CAT aktivitelerinin kontrol grubu değerlerine yakın bir artış olduğunun gözlendiği bildirilmektedir (Braga ve ark 2013).

Yine Göktepe ve Günay (2014) da yapmış oldukları çalışmalarında, quercetin uygulamasının sıçanlarda, lipit peraksidasyonun son ürünü olan MDA miktarını azaltarak serbest radikallere karşı koruyucu etkisinin olduğu ve antioksidan enzim düzeylerinin (SOD, CAT, GPx ve GST) artışına neden olarak hücrenin antioksidan savunma sistemlerini güçlendirdiği sonucuna varmışlardır.

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer, böbrek ve pankreas dokularında oluşan yapısal dejenerasyonun hafifletilmesi üzerine quercetin ve quinic asitin sinerjik etkilerinin araştırıldığı 6 haftalık bir çalışmada, diyabet sonrası yükselen serum MDA değerlerinin 6. hafta sonunda (50 ve 100 mg/kg) quercetin uygulanan gruplarda anlamlı bir düşüş gözlenirken, diyabet ile düşen serum SOD ve CAT aktivitelerinin 6. hafta sonunda (50 ve 100 mg/kg) quercetin uygulanan gruplarda ise anlamlı ölçüde arttığı bildirilmektedir (Arya ve ark 2014).

Diyabetli hastalarda karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusunun insülin direncinin en sık görüldüğü yerler olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte insülin direncinde ekstrahepatik dokulardan çok karaciğer önemli rol oynamaktadır (Çambay 2011). Diyabetli hastalarda serum aminotransferazlarının yükselmesi sıklıkla gözlenmekte ve bu genellikle karaciğerde meydana gelen yağ infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır. Obezite de serum aminotransferazlarının özellikle de ALT aktivitesinin yükseldiği bilinmektedir (Miyake ve ark 2003). Pratikte ve sağlık taramalarında ALT ve AST düzeylerindeki artışın karaciğerde meydana gelen bozuklukların tespitinde kullanıldığı bilinmektedir (Çambay 2011). Diyabette de serum glikoz, AST ve ALT düzeylerinin önemli oranda yükseldiği bildirilmektedir (Maritim ve ark 2003). Nitekim transaminazların (ALT/AST) ve gamma glutamil transferazların (GGT) yükselmesinin diyabetin komplikasyonlarından retinopati ve nöropati ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Jamieson 2003).

Can ve ark (2004)'da STZ'nin 100 mg/kg dozunda periton içi uygulanması ile deneysel diyabet oluşturdukları çalışmalarında, serum ALT seviyelerinin normal sıçanlara oranla diyabetli sıçanlarda yükselmiş olduğunu ve bunun istatistiksel olarak $p < 0,001$ düzeyinde önemli olduğunu belirlemişlerdir.

STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda karaciğer enzimleri ve serum proteinlerindeki elektroforetik değişikliklerin incelenmesi üzerine yapılan çalışmada, ALT, AST ve ALP enzim aktivitelerinin diyabetli sıçanlarda kontrol grubuna göre arttığı bildirilirken sadece AST düzeyindeki artış önemsiz olduğu gözlenmiştir (Kafa 2006). STZ ile diyabet oluşturturulan başka bir çalışmada da diyabetli grupta ALT, AST ve glikoz düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmektedir (Kusunoki ve ark 2004).

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yapılan bir çalışmada, plazma insülin seviyelerinde belirgin bir azalma, adenozin deaminaz enziminin dokulardaki aktivitesinde ise yükselme olduğu gözlenmiştir (Pawelczyk ve ark 2000). Diyabetli sıçanlara uygulanan insülin tedavisi ise iskelet kaslarında, kalp ve karaciğerde yükselen adenozin deaminaz aktivitesini azaltmaktadır. Araştırıcılar bunu insülinin plazma adenozinin lokal konsantrasyonunu etkilemesinden dolayı olabileceğini ifade etmektedirler (Rutkiewicz ve Gorski 1990).

Quercetinin STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda karaciğer, böbrek, beyin ve kalpte oksidatif stres sonucu oluşan hasarlara karşı antioksidan olarak kullanıldığı bir çalışmada, DM'lu grupta karaciğer ALT ve AST düzeyleri ile serum glikoz miktarlarının diğer gruplara göre anlamlı şekilde yükseldiği, kontrol ve quercetin uygulanan gruplardaki değerlerin birbirine yakın olduğu, DQ gurubunda ise bu değerlerin yüksek olduğu belirlenmiştir. Araştırıcılar bunun nedenin ise quercetinin subakut (14gün) uygulamasından kaynaklanabileceğini düşünmektedirler (Sanders ve ark 2001).

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, bir flavonoid olan narçiçeğinin AST ve ALT gibi karaciğer enzimlerindeki koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, DM grubta ALT ve AST enzim seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenirken, 8 Hafta süresince 500 mg narçiçeği uygulanan grupla, kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$) bildirilmiş, bu nedenle diyabetin

oluşturduğu hasarın ve karaciğer enzimlerinden AST ve ALT artışının dışarıdan yani, eksojen olarak alınan antioksidanlarla azalabileceği, narçiçeğinin bu konuda etkili bir antioksidan olduğu ve antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini bildirmektedirler (Çambay 2011).

Quercetin'in STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, oksidatif stresin neden olduğu fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, DM grubunda ALP ve ALT aktivitelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu, DM+Q (50 mg/kg) uygulanan grubun ALP ve ALT aktivitelerinin ise kontrol grubu değerlerine yaklaştığı ileri sürülmektedir (Maciel ve ark 2013). STZ, insülin üretiminin gerçekleştiği ß hücrelerinde hasara neden olarak insülin yetersizliğine yol açmaktadır (Demir ve Yılmaz 2013). Yapılan birçok çalışmada diyabetli sıçanlarda quercetin takviyesinin, azalan insülin düzeyi üzerinde olumlu etkileri olduğu ifade edilmektedir (Coşkun ve ark 2005, Abdelmoaty ve ark 2010, Maciel ve ark 2013).

Bu çalışmada diyabet oluşturulan grupta plazma glikoz, ALT ve AST düzeyleri diğer üç gruba (K, Q ve DQ) grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek iken insülin düzeyi ise belirgin bir şekilde düşük olarak belirlendi. Buna karşın sadece quercetin uygulanan gruptan elde edilen veriler ile kontrol grubu verilerinin benzer olduğu, DQ grubundan da elde edilen bu verilerin de K ve Q grubuna benzer olduğu gözlendi (Çizelge 3.2, Şekil 3.4, 3.5, 3.6, 3.7). Diyabet oluşturulan grupta (D) diğer gruplara göre insülin düzeyinin azalırken, ALT, AST ve kan glikoz düzeyinin artması beklenen bir sonuçtu. Yine quercetinin diyabetli sıçanlarda glikoz, ALT ve AST düzeylerinin D grubuna göre azaltması ve Q grubunda önemli bir değişikliğe yol açmazken kontrol değerleri ile benzer olması daha önce yapılan çalışmalar ile uyum içerisindedir (Sanders ve ark 2001, Vessal ve ark 2003, Coşkun ve ark 2005, Maciel ve ark 2013). Vessal ve ark (2003), STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda quercetin'in antidiyabetik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, quercetin grubunda plazma glukoz insülin seviyesi üzerinde kontrole göre farklılık görülmezken, DM+Q uygulanan grupta diaybetli gruba göre plazma glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığını, insülin düzeyini ise artırdığını bildirmektedirler. Abdelmoaty ve ark (2010)'nın yapmış oldukları çalışmada da quercetin uygulamasının diyabet oluşturulan sıçanlarda kan glikoz düzeyini düşürdüğü, insülin düzeyini artırdığını

bildirirlerken bunu quercetinin antioksidan özelliği ile oksidatif stresi azaltmasından kaynaklanabileceğini ifade etmektedirler.

Diyabet ve diyabetin neden olduğu komplikasyonlarla oksidatif stresin ilişkisini belirlemek amacı ile yapılan çalışmalarda, oksidatif strese en duyarlı yapılardan birisi olarak bilinen β hücrelerinde meydana gelen hasarın hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (Coşkun ve ark 2005, Altan ve ark 2006, Abdelmoaty ve ark 2010, Erukainure ve ark 2013, Maciel ve ark 2013). Ayrıca bu çalışmalarda enerji metabolizmasındaki değişimin metabolik stres, hipoksi ve iskemi reperfüzyonu sonucu şekillenen doku hasarının serbest radikal üretimini artırdığı ve antioksidan sistemi baskıladığı vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularda bu görüşü destekler niteliktedir. Bundan dolayı diyabet tedavisinde özellikle bozulan antioksidan sistemin düzeltilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla kullandığımız quercetinin diyabette artan oksidatif stresin, protein glikasyonu ve glikoz metabolizmasının düzeltilmesinde etkin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda doğal bir flavonoid olan ve antioksidanca etkin olmasından dolayı tercih edilen quercetinin; sıçanlarda MDA, SOD, GSH, insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri üzerine diyabetlilerde olumlu etkisinin olmasının yanı sıra Q grubundaki sıçanlarda olumsuz etki oluşturmaması bakımından dikkate değer görünmektedir.

Ayrıca çalışmada elde edilen bulguların farklı yaş gruplarında ve farklı quercetin dozlarının yine farklı sürelerce uygulanmasına yönelik çalışmaların yapılmasının quercetinin uygulamasının pozitif ve negatif yönlerini ortaya koyması bakımından faydalı olacağı ve bu çalışmadan elde edilen bulguların literatüre katkı sağlaması açısından önemli olduğu kanaatine varıldı.

6. KAYNAKLAR

Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, 2007. Tip1 diyabet. güncel pediatri, 5, 1-10.

Abdel-Raheem IT, Abdel-Ghany AA, Mohamed GA, 2009. Protective effect of quercetin against gentamicin-ınduced nephrotoxicity in rats. Biol. Pharm. Bull, 32(1), 61-7.

Abd El- Gawad HM, Khalifa AE, 2001. Quercetin, coenzyme Q10, and L-canavanine as protective agents against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced shock in rat brain. Pharmacol Res, 43(3), 257-63.

Abdelmoaty MA, Ibrahim MA, Ahmed NS, Abdelaziz MA, 2010. Confirmatory studıes on the antıoxıdant and antıdıabetıc effect of quercetın ın rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 25 (2) , 188-92.

Adewole SO, Caxton-Martins EA, Ojewole JAO, 2007. Projective effect of quercetin on the morphology of pancreatic β-cells of streptozotocin-treated diyabetic rats. Afr. J Trad. CAM, 4(1), 64-74.

Ahmed I, Goldstein B, 2006. Diabetes mellitus. Clinicis in Dermatology, 24, 237-46.

guirre L, Arias N, Macarulla MT, Gracia A, Portillo MP, 2011. beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes. The Open Nutraceuticals Journal, 4, 189-98.

Akçay G, Akçay MN, Akarsu E, 2000. Endokrin ve metabolizma hastalıkları. 1.Baskı, Erzurum, Aktif Yayıncılık, s. 191-235.

Akiyama S, Katsumata S, Suzuki K, 2010. Dietary hesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidemic effects in streptozotocin-ınduced marginal type 1 diabetic rats. J. Clin. Biochem. Nutr. 46, 87-92.

Akkaya H, Çelik S, 2010 Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. F.Ü. Sağ.Bil. Vet. Derg, 24(1), 5-10.

Aksan Aİ, 1945. Pratikte şeker hastalığı ve tedavisi. 1.Baskı, İstanbul Kader Basımevi, s.36-9.

Aktan TM, Canbilen A, Keklikoğlu N, 2003. Kupffer hücresi. Cerrahpaşa J Med, 34, 110-3.

Aktümsek A, 2009. Anatomi ve fizyoloji insan biyolojisi. 2.Baskı, Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, s. 315-8.

Al-Ghaithi F, El-Ridi MR, Edeghate E, et al., 2004. Biochemical effects of citrullus colocynthis in normal and diabetes rats. Molecular and Cellular Biochemistry, XXX, 1-7.

Alam M, Meerza D, Naseem I, 2014. Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice. Life Science, 109 (1), 8-14.

Alarcon-Aguilara FJ, Jimenez-Estrada M, Reyes-Chilpa R, at al., 2000. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, and one polysaccharide fraction from psacalium decompositum in mice. Journal of Ethnopharm, 69, 207-15.

Alia M, Ramos S, Mateos R, et al., 2006. Quercetin protects human hepatoma hepg2 against oxidative stres ınduced by tert-butyl hydroperoxide. Toxicology and Applied Pharmacology, 212, 110-8.

Alp H, Molvalılar S, 1987. Endokrin hastalıkları. 1.Baskı, İstanbul, Bayda Basın Yayın Dağıtım, s. 207-85.

Altan N, Dinçel AS, Koca C, 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Türk Biyokimya Dergisi, 31(2), 51-6.

Altan N, Yiğit Ş, Elmalı E, ve ark., 1997. Effects of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase in streptozotocine-ınduced diabetic rat muscle. General Pharmacology, 28(5), 795-6.

Altınışık M, 2009. Enzimlerin klinik tanıda önemi II. ADÜFT Biyokimya AD. 15 Nisan 2015. http://www.mustafaaltinisik.org.uk/67-shmyo-203-08.ppt/2009.

Altınışık M, 2010. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 11(1), 51–9.

Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM, 1993. oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7915-22.

American Diabetes Association, 2012. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 35, S64-S71.

Antioksidan Nedir?,15 Nisan 2015. http://hastaneciyiz.blogspot.com.tr/2013/01/ antioksidan - nedir.html.2003.

Antu KA, Riya MP, Mishra A, et al., 2014. Symplocos cochinchinensis attenuates streptozotocin-diabetes ınduced pathophysiological alterations of liver, kidney, pancreas and eye lens in rats. Experimental and Toxicologic Pathology, 66, 281-91.

Arya A, Al-Obaidi MMJ, Shahid N, et al., 2014, Synergistic effect of quercetin and quinic acid by alleviating structural degeneration in the liver, kidney and pancreas tissues of stz-ınduced diabetic rats: A Mechanistic Study. Food and Chemical Toxicology, 71, 183–96.

Avila MA, Velasco JA, Cansado J, et al., 1994. Quercetin mediates the down-regulation of mutant p53 in the human breast cancer cell line MDA-MB468. Cancer Research, 54, 2424-8.

Baba R, Koketsu M, Nagashima M, et al., 2010. Role of insulin resistance in Non-Obese adolescents. nagoya J. Med. Sci, 72, 161-6.

Bagchi K, Puri S, 1998. Free radicals and antioxidants in health and disease. La Revue de Santedela Med. Oriantale, 4(2), 350-60.

Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S, 2009. Antidiabetic effect of punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. Food and Chemical Toxicology, 47, 50–4.

Bağrıaçık N, 1997. Diabetes mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. İ.Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğt. Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, s. 9-18.

Bakonyi T, Radak Z, 2004. High altitude and free radicals. Journal of Sports Science and Medicine, 3, 64-9.

Bando N, Nakamatsu S, Treao J, 2007. Effect of an Excessive Intake Of Quercetin On The Vitamin E Level And Antioxidative Enzyme Activities Of Mause Liver Under Paraguat-Induced Oxidative Stres. Biosci.Biotechnol.Biochem, 71(10), 2569-72.

Baynes JW, Thorpe SR, 1999. Perspectives in Diabetes Role Of Oxidative Stress İn Diabetic Complications A New Perspective On An Old Paradigm. Diabetes 48, 1–9.

Baysal T, Yıldız H, 2003. Bitkisel fenoliklerin kullanım olanakları ve insan sağlığı üzerine etkileri. Gıda Müh.Dergisi, 14, 29-35.

Beers MH, Berkow R, 2002. The Merck Manual Of Diagnosis and Therapy. 17.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 165-85, 344-5, 2041-5.

Ben Abdallah F, Zribi N, Ammar-Keskes L, 2011. Antioxidative potential of quercetin against hydrogen peroxide ınduced oxidative stress in spermatozoa in vitro. Andrologia, 43, 261-5.

Benter IB, Yousif MHM, Griffiths SM, et al., 2005. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase-ediated signalling contributes to diabetes-induced vascular dysfunction in the mesenteric bed. British Journal of Pharmacology, 145, 829–36.

Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, 2008. Fizyoloji. 5.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, s. 585-6, 768-84.

Bolkent Ş, Yanardağ R, Tabakoğlu-Oğuz A, Özsoy-Saçan Ö, 2000. Effects of chard (beta vulgaris l. var. cicla) extract on pancreatic b cells in streptozotocin-diabetic rats: A morphological and biochemical study. Journal of Ethnopharmacology, 73, 251-9.

Booth AN, Murray CW, Jones FT, Deeds F, 1956. Body And quercetin in the animal the metabolic fate of rutin. J. Biol. Chem, 223, 251-7.

Boots AW, Haenen GRMM, Bast A, 2008. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. European Journal of Pharmacology, 585, 325-37.

Braga CP, Momentti AC, Peixoto FB, et al., 2013. Influence of treatment with quercetin on lipid parameters and oxidative stress of pregnant diabetic rats. Can. J. Physiol. Pharmacol, 91, 171–7.

Buchanan TA, 2003. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. Chin Thev, 25, B32-B46.

Büyükben A, Kıral F, Sekkın S, 2012. Diyabet oluşturulan ratlarda pratein hasarı üzerine quercetinin koruyucu etkisi. Türk Biyokimya Dergisi, 37(S1), 175.

Can A, Akev N, Ozsoy N, Bolkent S, Arda BP, Yanardağ R, Okyar A,. 2004. Effect of aloe vera leaf gel and pulp exracts on the liver in the type II diabetic rat models. Biol.Pharm. Bull, 27(5), 694-8.

Caro J, 1991. F : Clinical Review 26, Insulin resistance ın obese and nonobese man.J.Clin Endocrin and Metab, 73(4), 691-5.

Carr AC, Zhu BZ, Frei B, 2000. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin c) and a-tocopherol (Vitamin E). Circ Res, 87, 349-54.

Casagrande R, Georgetti SR, Verri WA, at al., 2006. Evaluation of functional stability of quercetin as a raw material and in different topical formulations by its antilipoperoxidative activity. AAPS PharmSciTech, 7(1), E1-8.

Cengiz M, Cengiz S, 2000. Tip 2 Diyabetli hastalarda c vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve hba1c düzeyleri üzerine etkisi. Cerrahpaşa J Med, 31, 211-5.

Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, at al., 2002. Evidence for an ındependent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation effects of short- and long-term simvastatin treatment. Circulation, 106, 1211-8.

Chen H, Carlson EC, Pellet L, at al., 2001. Overexpression of metallothionein in pancreatic b-cells reduces streptozotocin-ınduced dna damage and diabetes. Diabetes, 50, 2040-6.

Chen ZY, Chan PT, Ho KY, Fung KP, Wang J, 1996. Antioxiidant activity of natural flavonoids is governed by number and location of their aromatic hydroxyl groups. Chemistry and Physics of Lipids, 79, 157-63.

Chis IC, Ungureanu MI, Marton A, et al., 2009. Antioxidant effects of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus. Diabetes & Vascular Disease Research, 6(3), 200-4.

Cho SY, Park JY, Park EM, et al., 2002. Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. Clinica Chimica Acta, 317, 109–17.

Coşkun T, 2005. Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 48, 69-84.

Coşkun Ö, Kanter M, Korkmaz A, Öter Ş, 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and ß cell damage in rat pancreas. Pharmacological Research, 51,117-23.

Crespy V, Morand C, Monach C, et al., 1999. Part of quercetin absorbed in the small ıntestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. AM J Physiol, 277, G120-6.

Cruickshank K, 1997. The epidemiology of diabetes mellitus: Non-insulin-dependent diabetes mellitus. In. Pickup JC, Williams G.(eds) Textbook of Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science Ltd, Oxford, p,3.17-3.28.

Çambay Z, 2011. Diyabetik Sıçanlarda nar (punica granatum) çiçeğinin serumdaki aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerine etkilerinin araştırılması. Ecological Life Sci, 6(4), 124-33.

Çapanoğlu Güven Ç, Toydemir Oktun G, Boyacıoğlu D, 2010. Flavonoidlerin biyoyararlılığını etkileyen faktörler. Gıda, 35(5), 387-94.

Çarlıoğlu A, Akdeniz D, Alkan R, ve ark., 2014. Diyabetik ratlarda karaciğer, böbrek ve pankreas hasarında zofenoprilin etkisi.Turk Neph Dial Transpl, 23 (2), 118-24.

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

Çelik S, Yılmaz Ö, 1999. Diabetik ratlarda vitamin e'nin serum lipitleri ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi. Tr. J. of Biology, 23, 39-46.

Çelikezen FÇ, 2004. Ratlada akciğer fibrozisinde lipid peroksidasyonu (MDA), antioksidan madde (Glutatyon, Seruloplazmin) ve bazı antioksidan vitamin (ß-karoten, retinol) düzeylerinin incelenmesi. Yüksek Lisans tezi , Y.Y.Ü. Sağlık Bil. Enst. Van.

Çiftçci O, Vardı N, Özdemir İ, 2011. Effects of quercetin and chrysin on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin ınduced hepatotoxicity in rats. Inc. Environ Toxicol, 28, 146-54.

Çiftçi R, Yüce A, 2013. Karaciğer fibrozisli ratlarda kuersetinin homosistein düzeyi ve koroner damar hasarı üzerine etkisi. F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg. 27 (3), 159-67.

Çiğremiş Y, Köse M, Özuğurlu F, ve ark., 2003. Tip II Diabetes mellitus'lu hastaların eritrosit İçi Cu, Zn-SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin araştırılması. G.Ü. Fen Bil. Dergisi, 16(2), 239-44.

Çimen MBY, 1999. Flavonoidler ve antioksidan özellikleri.T Klin Tıp Bilimleri, 19, 296-304.

Darley-Usmar V, Halliwell B, 1996. Blood radicals reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal lons and the vascular system. Pharmaceutical Research, 13, 649-50.

Darville MI, Eizirik DL, 1998. Regulation by cytokines of the inducible nitric oxide synthase promoter in insulin-producing cells. Diabetologia, 41, 1101-8.

Das K, Chainy GBN, 2001. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. Biochimica et Biophysica Acta, 1537, 1-13.

Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ, 1997. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. Biochem. J, 324, 1-18.

Dede F, 2010. Anatomi atlası ve ders kitabı. 6.Baskı, Adana,Nobel Yayın Dağıtım, s.918-9

De Fronzo RA, 1999. Pharmacologic Therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med, 131, 281-303.

De Fronzo RA, Ferrannini E, 1991. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for nıddm, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease, Diabetes Care, 14, 173-94.

De Pascual-Teresa S, Sanchez-Moreno C, Granado F, et al., 2007. Short and mid-term bioavailability of flavanones from oranges ın humans. Current Topıcs In Nutraceutical Research, 5(2/3), 129-34.

Dejkhamron P, Menon RK,Sperling MA, 2007. Childhood diabetes mellitus: recent advances & future prospects. Indian J Med Res, 125, 231-50.

Demir E, Yılmaz Ö, 2013. Streptozotosin ile tip-2 diyabet oluşturulan sıçanlarda çam yağının antihiperglisemik ve bazı biyokimyasal parametrelere Etkisi. Fen Bil., 25(3), 140-56.

Dias AS, Porawski M, Alanso M, et al., 2005. Quercetin decreases oxidative stres, nf-kb activation and inos overexpression in liver of streptozotocin-ınduced diyabetic rats. J Nutr, 135(10), 2299-304.

Dilek ON, 2003. Karaciğer. 1.Baskı, Afyon, Kocatepe Üniv. Klinik Tıp Kitapları Serisi, 1.Cilt, s. 51-60.

Dinççağ N, 2011. Diabetes Mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi, 18, 181-223.

Duarte J, Galisteo M, Ocete MA, et al., 2001. Effects of chronic quercetin treatment on hepatic oxidative status of spontaneusly hypertensive rats. Molecular and Cellular Biochemistry, 221, 155-60.

Dunn JS, Duffy E, Gilmar MK, et al., 1944. Further observatıons on the effects of alloxan on the pancreatıc ıslets. J. Physiol, 103, 233-43.

Durmuş M, Yılmaz HR, Uz E, Özçelik N, 2008. The effect of caffeic acid phenethyl ester (cape)treatment on levels of mda, no and antioxidant enzyme activities in retinas of streptozotocin-ınduced diabetic rats.Turk J Med Sci., 38 (6), 525-30.

Durmuş SA, Ünsaldı E, 2005. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve kırık iyileşmesi. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları, s. 20-7.

Edremitlioğlu M, Andiç MF, Korkut O, 2012. Quercetin, a powerful antioksidant bioflavonoid, prevents oxidative damage in different tissues of long-term diabetic rats. Balkan Med. J. 29, 49-55.

Edremitlioğlu M, Antiç MF, Sayın DB, ve ark., 2011. Quercetin, a powerful antioksidant bioflavonoid, attenuates renal dysfunction in long-term experimental diabetes mellitus. Marmara Med. J, 24(2), 88-99.

Ejrnaes M, Herrath MGV, Christen U, 2006. Cure of chronic viral infection and virus-induced type 1 diabetes by neutralizing antibodies. Clinical & Developmental Immunology, 13(1), 67-77.

Ekici l, Sağdıç O, 2008. Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. Gıda, 33 (5), 251-60.

El-Baky AE, 2011. Quercetin protective action on oxidative stres, sorbitol, ınsulin risistance and β-cells function in expermintal diyabetic rats. IJPSR, 2(2), 11-8.

Elia G, Amici C, Rossi A, et al., 1996. Modulation of prostaglandin a1-induced thermotolerance by quercetin in human leukemic cells: role of heat shock protein 70. Cancer Res, 56, 210-7.

Elik M, Serdaroğlu G, Özkan R, 2007. Mirisetin ve kuersetin bileşiklerinin antioksidan etkinliklerinin DFT yöntemiyle incelenmesi. C.Ü. Fen Bil. Dergisi, 28(2), 53-65.

Elmalı E, Altan N, Bukan N, 2004. Effect of the sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozocin-ınduced diabetic rats. Drugs R D, 5(4),203-8.

Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A, 1992. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. Gazi Tıp Dergisi, 3, 243-50.

Erukainure OL, Ebuehi OAT, Adeboyejo FO, et al., 2013. Hematological and biochemical changes in diabetic rats fed with fiber-enriched cake. J Acute Medicine, 3, 39-44.

Fang Z, Zhang M, Wang L, 2007, HPLC-DAD-ESIMS analysis of phenolic compounds in bayberries (Myrica rubra Sieb. et Zucc.). Food Chemistry, 100, 845-52.

Ferrandiz ML, Alcaraz MJ, 1991. Anti-Inflammatory Activity and Inhibition of Arachidonic Acid Metabolism by Filavonoids. Agents and Actions, 32 (3/4), 283-5.

Finaud J, Lac G, Filaire E, 2006. Oxidative stres relationship with exercise and training. Sports Med, 36 (4), 327-58.

Formica JV, Regelson W, 1995. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. Fd Chem. Toxic, ; 33(12), 1061-80.

Ganong WF, 1999. Ganong tıbbi fizyoloji. 19.Baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, s. 353-75.

Gargouri B, Monsour RB, Abdallah FB, et al., 2011. Protective effect of quercetin against oxidative stres caused by dimethoate in human peripherol blood ımpyhocytes. Lipids in Haelth and Disease, 10(149), 1-4.

Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, at al., 1992. Gene Expression of GLUT4 in skeletal muscle from ınsulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. Diabetes, 41, 465-75.

Gey F, Puska P, Jordan P, Moser UK, 1991. Inverse correlation between plasma vitamin e and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Am J C/in Nutr, 53, 326-34.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G, 1995. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress?. Metabolism, 44(3), 363-8.

Gonzalez-Gallego J, Sanchez-Campos S, Tunon MJ, 2007. Anti-Inflammatory properties of dietary flavonoids. Nutr Hosp, 22(3), 287-93.

Göktepe M, Günay M, 2014. Quercetin uygulamasının egzersiz, serbest radikal ve antioksidan enzim düzeyleri üzerine etkisi.International Journal of Science Culture and Sport, SI(1), 775-88.

Guillen C, Navarro P, Robledo M, at al., 2006. Differential mitogenic signaling in ınsulin receptor-deficient fetal pancreatic β-Cells. Endocrinology, 147(4), 1959-68.

Gutteridge JMC, 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin. Chem, 41(12), 1819-28.

Guyton AC, Hall JE, 2007. Tıbbi fizyoloji. 11.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 859-63, 971-2.

Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, ve ark., 2005. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. Fırat Tıp Dergisi, 10(3), 117-22.

Hall JE, 2011. Guyton&Hall tıbbi fizyoloji cep kitabı. 11.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 537.

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D, 2005. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin N Am, 52, 1553-78.

Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE, 1992. Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 119(6), 598-620.

Halliwell B, 2001. Free radicals and other reactive species in disease. Encyclopedia of Life Sciences, 1-7.

Hatemi H, Korugan Ü, 1983. Diabetes mellitus. 1.Baskı, İstanbul, Dergah Yayınları,s.28-29.

Hollman PCH, 2004. Absorption, bioavailability, and metabolism of flavonoids. Pharmaceutical Biology, 42, 74-83.

Hollman PCH, Katan MB, 1999. Bioavailability and Health effects of dietary flavonols in man. Food Chem Toxicology, 37, 937-42.

Hollman PCH, Vries JHM, Leeuwen SD, et al., 1995. Absorbtion of diatary quercetin glycoides and quercetin in healty ileostomy volunteers. AM J Clin. Nutr, 62, 1276-82.

Houslay MD, 1991. "Crosstalk": a Pivotal Role For Protein Kinase C in Modulating Relationships Between Signal Transduction Pathways. Eur. J. Biochem, 195, 9-27.

Hu QH, Wang C, Li JM, et al., 2009. Allopurinol, rutin, and quercetin attenuate hyperuricemia and renal dysfunction in rats ınduced by fructose ıntake: renal organic ion transporter ınvolvement. AM J Physiol Renal Physiol, 297, F1080-F91.

Huang THW, Peng G, Kota BP, et al., 2005. Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. British Journal of Pharmacology, 145, 767-74.

Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, et al., 1999. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta-cells of GK rats a model of type 2 diabetes. Diabetes, 48, 927–32.

Ishikawa Y, Kubota T, 1991. Effect of host plants and dietary quercetin on antioxidant enzymes in onion and seedcorn maggots, delia antiqua and d. platura (Diptera anthomyiidae). App. Ent. Zool. 26 (2), 245-53.

İrer S, Alper G, 2004. Deneysel diyabet modelleri. Türk Klinik Biyokimya Derg., 2(3), 127-36.

Jamieson A, 2003. Deranged liver function tests in type 1 diabetes mellitus: an unusual presentation of treponema pallidum ınfection. European Journal of Internal Medicine, 14, 113-5.

Jansonius JN, 1998. Structure, evolution and action of vitamin bs-dependent enzymes. Current Opinion in Structural Biology, 8, 759-69.

Jafri MA, Aslam M, Javed K, Singh S, 2000. Effect of punica granatum linn. (flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology, 70, 309-14.

Kafa B, 2006. Streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda karaciğer enzimleri ve serum proteinlerindeki elektroforotik değişiklikler. Yük. Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniv. Sağ. Bil. Enst. Aydın, s, 1-65.

Kahraman A, Serteser M, Köken T, 2002. Flavonoidler. Kocatepe Tıp Dergisi, 3, 1-8.

Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, et al., 1998. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-ınduced diabetes. Clinical Science, 94, 623-32.

Kalak S, Akkuş İ, Çağlayan O, ve ark., 1996. Diabetes mellituc ve serbest radikaller. Türkiye Klinikleri J Med, 16, 206-11.

Kandaswami C, Middleton E, 1994. Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flaconoids. Adv. Exp Med Biol, 366, 351-76.

Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa JI, at al., 1999. Beneficial effects of antioxidants in diabetes possible protection of pancreatic β-cells against glucose toxicity. Diabetes, 48, 2398-406.

Kanter M, Aktaş C, Erboğa M, 2012. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-ınduced diabetic rat testis. Food and Chemical Toxicology, 50, 719-25.

Kanter M, Altan MF, Dönmez S, et al., 2007. The effects of quercetin on bone minerals, biomechanical behavior, and structure in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Cell Biochem Funct, 25, 747-52.

Kanter M, Uysal H, Karaca T, Özdemir Sağmanlıgil H, 2006. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic β-cell damage by melatonin in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Arch. Toxicol, 80, 362-9.

Karaciğer Kanseri ve Türleri, 16 Nisan 2015. http://www.uzmanportal.com/karaciger-kanseri-ve-turleri.html/2015**.**

Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, İnegöl Gümüş İ, 2009. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. Yeni Tıp Dergisi, 26, 134-8.

Karcıoğlu Ö, Ünverir P, 2004. Hipoglisemi ve acil serviste yönetimi. JAEM, 2(3), 40-6.

Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN, 2011. Fatty acids, obesity, and ınsulin resistance: time for a reevaluation. Diabetes, 60, 2241-9.

Kayaalp OS, 2000. Rasyonel ve Tedavi yönünden tıbbi farmakoloi. 9.Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık, 2.Cilt, s. 1253-90.

Kelley DE, Goodpaster BH, 2001. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. Medicine & Science in Sports & Exercise, 495-501.

Kesavulu MM, Rao BK, Giri R, et al., 2001. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetics with coronary heart disease. Diabetes Research and Clinical Practice, 53, 33-9.

Kim JH, Kang MJ, Choi HN, et al., 2011. Qurcetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus. Nutr.Res.Pract, 5(2), 107-11.

Koca C, Altan N, Sepici Dincel A, ve ark., 2008. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. T.rk Klinik Biyokimya Derg, 6(3), 99-107.

Kocabaş A, Aldemir Kocabaş B, Karagüzel G, Akçurin S, 2013. Tip 1 Diabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis, 3, 113-8.

Kohnert KD, Axcrona UM, Hehmke B, et al., 1999. Islet Neuronal abnormalities associated with impaired insulin secretion in type 2 diabetes in the chinese hamster. Regulatory Peptides, 82, 71-9.

Konya C, Ferdinandy P, 2006. Vitamin C: New role of the old vitamin in the cardiovascular system?. British Journal of Pharmacology, 147, 125-7.

Kumari A, Yadav SK, Pakade YB, et al., 2010. Development of biodegradable nanoparticles for delivery of quercetin. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 80, 184-92.

Kusunoki M, Tsutsumi K, Inoue Y, et al., 2004. Lipoprotein lipase activator no-1886 ımproves fatty liver caused by high-fat feeding in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Metabolism, 53(2), 260-3.

Kühl C, 1991. Insulin secretion and ınsulin resistance in pregnancy and GDM. Diabetes 40(2), 18-24.

Lakhtakia R, 2013. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Med J, 13(3), 368-70.

Lee BH, Shin TJ, Hwang SH, et al., 2011. Inhibitory effects of quercetin on muscle-type of nicotinic acetylcholine receptor-mediated ıon currents expressed in xenopus oocytes. Korean J Physiol Pharmacol, 15, 195-201.

Leiherer A, Mündlein A, Drexel H, 2013. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. Vascular Pharmacology, 58, 3-20.

Lenaerts AJ, Johnson CM, Marrieta KS, et al., 2005. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs. International Journal of Antimicrobial Agents, 26, 152-8.

Lenzen S, 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-ınduced diabetes. Diabetologia, 51, 216-26.

Liang W, Luo ZGe S, et al., 2011. Oral administration of quercetin inhibits bone loss in rat model of diabetic osteopenia. European Journal of Pharmacology, 670, 317–24.

Liu M, Liberzon A, Kong SE, at al., 2007. Network-Based analysis of affected biological processes in type 2 diabetes models. Published June, 15, 958-72.

Maciel RM, Costa MM, Martins DB, et al., 2013. Antioxidant and anti-ınflammatory effects of quercetin in functional and morphological alterations in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Research in Veterinary Science, 95, 389-97.

Maele VD, Rogier N, Daminet S, 2005. Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. Can Vet J, 46, 718-23.

Maher P, Lewerenz J, Lozano C,Torres JL, 2008. A Novel approach to enhancing cellular glutathione levels. J Neurochem, 107(3), 690-700.

Mahler RJ, Adler ML, 1999. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(4), 1165-71.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB, 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. Inc. J Biochem Mol Toxicol, 17, 24-38.

McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF, 1999. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. Hypertension, 34, 539-45.

McKenna MC, Hopkins IB, Lindauer SL, Bamford P, 2006. Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation. Neurochemistry International, 48, 629-36.

Memişoğulları R, 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 3, 30-9.

Mercan U, 2004. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Vet. Fak. Dergisi, 15(1-2), 91-6.

Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC, 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: ımplications for ınflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev, 52, 673-751.

Mitrakou A, Kelley M, Mokan M, et al., 1992. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early ınsulin release in ımpaired glucose tolerance. N Engl J med, 326, 22-9.

Mittal G, Kaur M, Soni G, 2002. Impact of hypercholesterolemia on in vitro toxicity of n-nitrosodiethylamine: effect on lipidperoxidation of blood and tissue. Indian J Exp Biol, 40(9), 1071-3.

Miyake Y, Eguchi H, Shinchi K, et al., 2003. Glucose ıntolerance and serum aminotransferase activities in japanese men. Journal of Hepatology, 38, 18-23.

Moco S, Çapanoğlu E, Tikunov Y, et al., 2007. Tissue specialization at the metabolite level is perceived during the development of tomato fruit. J Exp Bot, 58(15-16), 4131-46.

Molina MF, Sanchez-Reus I, Iglesias I, Benedi J, 2003. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects against ethanol-ınduced oxidative stress in mouse liver. Biol. Pharm. Bull. 26(10), 1398-1402.

Morel N, Morel O, Delabranche X,et al., 2006. Microparticules circulantes au cours des traumatismes graves et des sepsis : un élement du couplage inflammation–thrombose microparticles during sepsis and trauma. a link between inflammation and thrombotic processes. Annales Françaises d'Anesthesie et de Reanimation, 25, 955-66.

Moskaug JO, Carlsen H, Myhrstad M, Blomhoff R, 2004. Molecular imaging of the biological effects of quercetin and quercetin-rich foods. Mechanisms of Ageing and Development, 125, 315-24.

Muhammed AK, 2012. Streptozotosin ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda morin'in (2',3,4',5,7-pentahydroxyflavone) koruyucu etkileri. Doktora Tezi, Ank. Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s. 73-4.

Murat B, 2004. Pre-Diyaliz, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan peritan diyaliz hastalarında insülin direncinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arşt. Hast. 2.Dahiliye Kliniği, İstanbul, s. 9.

Nijveldt RJ, Nood EV, Danny EC, Hoorn DECV, et al., 2001. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Clin Nutr, 74, 418–25.

Noyan A, 2005. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji. 15.Baskı, Ankara, Meteksan, s. 882-3, 1050-65.

Okçu Z, Keleş F, 2009. Kalp-Damar hastalıkları ve antioksidanlar. Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Dergisi, 40 (1), 153-60.

Oksante Ar-Ge laboratuarı, 2012. oksidatif stres ve antioksidanlar, 16 Nisan 2015, http://www.oksante.com.tr/oksantest.pdf.2012.

Omar HS, El-Beshbishy HA, Moussa Z, et al., 2011. Antioxidant activity of artocarpus heterophyllus lam. (jack fruit) leaf extracts: remarkable attenuations of hyperglycemia and hyperlipidemia in streptozotocin-diabetic rats. The Scientific World Journal, 11, 788–800.

Onat T, Emerk K, Sözmen EY, 2006. İnsan biyokimyası. 12.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, s. 280-6, 526-31, 749-57.

Öbek E, 1990. İç hastalıkları. 4.Baskı, Bursa, Güneş Kitabevi, s. 59-63.

Öğüt S, Atay E, 2012. Yaşlılık ve oksidatif stres. S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 19(2), 68-74.

Öntürk H, Özbek H, 2007. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. Genel Tıp Dergisi, 17(4), 231-6.

Östenson CG, 2001. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. Acta Physiol Scand, 171, 241-7.

Öztürk B, 2012. Flavonoidler ne kadar antioksidan?. Türk Biyokimya Dergisi, 37(S1), 68.

Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, et al., 1999. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. Diabetes Care, 22, 1053-58.

Pari L, Umamaheswari J, 2000. Antihyperglycaemic activity of musa sapientum flowers: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. Phytotherapy Research Phytother. Res,14: 136-8.

Pawelczyk T, Sakowicz M, et al., 2000. Decreased expression of adenosine kinase in streptozotocin-ınduced diabetes mellitus rats. Archives of Biochemistry and Biophysics, 375(1), 1-6.

Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, et al., 1990. Evidence against altered expression of glut1 or glut4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes, 39, 865-70.

Pekiner BD, Evcimen ND, Ulusu NN, et al., 2003. Effects of vitamin e on microsomal ca2+-atpase activity and calcium levels in streptozotocin-ınduced diabetic rat kidney. Cell Biochem Funct, 21, 177–82.

Phachonpai W, Wattanathorn J, Muchimapura S, et al., 2010. Neuroprotective effect of quercetin encapsulated liposomes: a novel therapeutic strategy against alzheimer's disease. American Journal of Applied Sciences, 7(4), 480-5.

Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C, 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. Int J Biomed Sci, 4(2), 89-96.

Pietta PG, 2000. Flavonoids as antioxidants. J. Nat. Prod, 63, 1035-42.

Polonsky KS, 1995. The β-Cell in diabetes: From molecular genetics to clinical research. Diabetes, 44, 705-17.

Porte D, 1991. β-Cells in type II diabetes mellitus. Diabetes, 40, 166-80.

Pourmorad F, Hosseinimehr SJ, Shahabimajd N, 2006. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected ıranian medicinal plants. African Journal of Biotechnology, 5(11), 1142-5.

Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH, 2000. Effects of averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology, 72, 69-76.

Raju TAN, Lakshmi ANV, Anand T, et al., 2000. protective effects of quercetin during ınfluenza virus-ınduced oxidative stres. Asia Pacific J Clin Nutr, 9(4), 314-7.

Rao MU, Sreenivasulu M, Chengaiah B, et al., 2010. Herbal medicines for diabetes mellitus: a review. Int.J. PharmTech Res, 2(3), 1883-92.

Raz I, Roy Eldor R, Naparstek Y, 2005. Immune modulation for prevention of type 1 diabetes mellitus. TRENDS in Biotechnology, 23(3), 128-34.

Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A, 2009. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet, 373, 1789–97.

Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V, 2004. β-Cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes, 53(1), 119-24.

Rodriguez BL, Abbott RD, Fujımoto W, et al., 2002. The american diabetes association and world health organization classifications for diabetes. Diabetes Care, 25, 951-5.

Roghani M, Baluchnejadmojarad T, 2010. Hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of chronic epigallocatechin-gallate in streptozotocin-diabetic rats. Pathophysiology, 17, 55-9.

Russo M, Spangnuolo C, Tedesco I, et al., 2012. The flavonoid quercetin in disease prevention and theraphy: Facts and fancies. Biochemical Pharmacology, 83, 6-15.

Rutkiewicz J, Gorski J, 1990. On the role of insulin in regulation of adenosine deaminase activity in rat tissues. Published by Elsevier Science Publishers B.V. (Biomed. Division), 271(1,2), 79-80.

Ryan EA, Imes S, Liu D, et al., 1995. Defects in ınsulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. Diabetes, 44, 506-12.

Saito M, Kuratsune H, Nitta H, et al., 2006. Plasma lipid levels and nutritional intake in childhood- and adolescence-onset young type 1 diabetic patients in japan. Diabetes Research and Clinical Practice, 73, 29-34.

Sanchez SS, Abregü AV, Aybar MJ, Riera ANS, 2000. Changes in liver gangliosides in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Cell Biology International, 24(12), 897-904.

Sanders RA, Rauscher FM, Watkins JB, 2001. Effects of quercetin on antioxidant defense in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Inc. J Biochem Mol Toxicol, 15,143-9.

Saredi S1, Patte-Mensah C, Melcangi RC, Mensah-Nyagan AG, 2005. Effect of streptozotocin-ınduced diabetes on the gene expression and biological activity of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the rat spinal cord. Neuroscience, 135(3), 869-77.

Sayılan G. 2008, Streptozotosin ile diyabet geliştirilmiş sıçanlarda l-karnitinin protein oksidasyonu üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniv. Sağ.Bil. Enst,Edirne, s. 10-4.

Sechi LA, Ceriello A, Griffin CA, et al., 1997. Renal antioxidant enzyme mrna levels are ıncreased in rats with experimental diabetes mellitus. Diabetologia, 40, 23-9.

Serbest Oksijen Radikalleri. 15 Nisan 2015, http:// www. mustafaaltinisik. org/serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar/pdf/2015.

Sezer K, Keskin M, 2014. Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. F.Ü. Sağ. Bil.Vet.Dergisi, 28(1), 49-56.

Singh RP, Sharad S, Kapur S, 2004. Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. JIACM, 5(3), 218-25.

Singh S, Singh SK, Kumar M, et al., 2011. Ameliorative potential of quercetin against paracetamol-induced oxidative stress in mice blood. Toxicol Int, 18(2), 140-5.

Sirovina D, Orsolic N, Koncic MZ, et al., 2013. Quercetin vs chrysin: effect on liver histopathology in diabetic mice. Human and Experimental Toxicology, 32(10), 1058-66.

Skalska S, Kyselova Z, Gajdosikova A, et al., 2008. Protective effect of stobadine on ncv in streptozotocin-diabetic rats: augmentation by vitamin E. Gen. Physiol. Biophys, 27, 106-14.

Soliman GZA, 2008. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in egyptian type 2 diabetic patients. Singapore Med J, 49(2), 129-36.

Sözmen EY, Sözmen B, Delen Y, Onat T, 2001. Catalase/Superoxide dismutase (sod) and catalase/paraoxonase (pon) ratios may ımplicate poor glycemic control. Archives of Medical Research, 32, 283-7.

Sriraksa N, Wattanathorn J, Muchimapura S, et al., 2012. Cognitive-Enhancing effect of quercetin in a ratmodel of parkinson's disease ınduced by 6-hydroxydopamine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 823206, 1-9.

Sugiura M, Ohshima M, Ogawa K, et al., 2006. Choronic administration of satsuma mandarin fruit ımproves oxidative stres in streptozotocin-ınduced diyabetic rat liver. Biol.Pharm.Bull, 29(3), 588-91.

Szkudelski T, 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas. Physiol. Res, 50, 536-46.

Şentürk H, Canbakan B, Hatemi İ, 2004. Karaciğer enzim yüksekliklerine klinik yaklaşım. i.ü. cerrahpaşa tıp fak. sürekli tıp eğt. etkinlikleri, Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sepmozyumu Dizisi, 38, 9-13.

Tabakoğlu E, Turgut R, 2013. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. AVKAE Dergisi, 3(1), 69-75.

Taysi S, Koçer İ, Memişoğulları R, Kiziltunç A, 2002. Serum Oxidant/Antioxidant status in patients with behçet's disease. Annals of Clinical & Laboratory Science, 32(4), 377-82.

Taysi S, Polat F, Gul M, et al., 2002. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int, 21, 200-4.

Temel S, Gökçimen A, 2002. Karaciğer yıldızsı hücreleri (ıto hücreleri). T Klin J Med Sci, 22, 342-8.

Terao J, Piskula M, Yao Q, 1994. Protective effect of epicatechin, epicatechin gallate and quercetin on lipid peroxidation in phospolipid bilayers. Arc. Biochem. Biophys, 308(1), 278-84.

Tieppo J, Cuevas MJ, Vercelino R, et al., 2009. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. J. Nutr, 139, 1339-46.

Tokyol Ç, Yılmaz S, Kahraman A, et al., 2006. the effects of desferrioxamine and quercetin on liver ınjury ınduced by hepatic ıschaemia-reperfusion in rats. Acta chir belg, 106, 68-72.

Turgut, K., 2000. Veteriner klinik laboratuar teşhis, 1. Basım, Konya, Bahçıvanlar Basımevi, s. 179-226.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 6. Baskı, Miki Matbaa, Ankara, s. 1-216.

Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM, 2002. Impaired glucose tolerance and ımpaired fasting glycaemia: the current status on definition and ıntervention. Diabetic Medicine, 19, 708–23.

Urso ML, Clarkson PM, 2003. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. Toxicology, 189, 41-54.

Ünal D, Kara A, Aksak S, et al., 2012. Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system. Dicle Tıp Derg / Dicle Med J, 39(2), 310-5.

Valentovic MA, Alejandro N, Carpenter AB, et al., 2006. Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo(α)pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. Toxicology Letters, 164, 214-20.

Valko M, Rhodes Cj, Moncol J, et al., 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-ınduced cancer. Chemico-Biological Interactions, 160, 1-40.

Vardı N, Iraz M, Öztürk F, ve Ark., 2003. Deneysel diyabetin sıçan endokrin pankreasında oluşturduğu morfolojik değişiklikler. Türkiye Klin.Tıp Bilimleri, 23, 27-32.

Vekemans K, Braet F, 2005. Structural and functional aspects of the liver and liver sinusoidal cells in relation to colon carcinoma metastasis. World J Gastroenterol, 11(33), 5095-102.

Vessal M, Mina Hemati M, Vasei M, 2003. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-ınduced diabetic rats. Comparative Biochemistry and Physiology Part C, 135, 357-64.

Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL, 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocrine Reviews, 25, 612-28.

Vinha AF, Ferreres F, Silva BM, et al., 2005. Phenolic profiles of portuguese olive fruits (olea europaea l.): ınfluences of cultivar and geographical origin. Food Chemistry, 89, 561-8.

Voet D, Voet J, 1995. Biochemistry, John Wiley and Sons, New York, p. 191- 4.

Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, ve Ark., 2001. Melatonin ınhibitis lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diyabetic rats. J. Pineal Res, 31,193-8.

Weggemans RM, Trautwein EA, 2003. Relation between soy-associated ısoflavones and ldl and hdl cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition, 57, 940-6.

World Health Organization, 1980 Expert committee on diabetes mellitus, second report. Technical Report Series 646. WHO, Geneva, p: 61, 1-80.

World Health Organization, 1985. Who experts report. diabetes mellitus. Technical Report Series 727. WHO Geneva, p. 1-113.

World Health Organization, 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS, (2), 1-65.

Yeğin SÇ, Mert N, 2013. Deneysel Olarak Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda hba1c, mda, gsh-px ve sod miktarlarının tayini. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 24(2), 51-4.

Yerer MB, Aydoğan S, 2000. Oksidatif stres ve antioksidanlar. Erciyes Üniv. Sağ.Bil.Dergisi, 9(1), 49-53.

Yılmaz B, 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. A.Ü. Veteriner Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı 1. Basım, Feryal Matbaacılık, Ankara, s. 82.

Yılmaz B, 2005. Fizyoloji. 2.Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık, s. 121-3, 319.

Yılmaz HR, Uz E, Yücel N, ve ark., 2004. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (cape) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. J Biochem Mol Toxicol, 18, 234-8.

Yılmaz İ, 2010. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17(2), 143-53.

Yi L, Jin X, Chen CY, et al., 2011. Chemical structures of 4-oxo-flavonoids in relation to ınhibition of oxidized low-density lipoprotein (ldl)-ınduced vascular endothelial dysfunction. Int J Mol Sci, 12(9), 5471–89.

Young JF, Nielsen SE, Horaldsdottir J, et al., 1999. Effect of fruit juice ıntake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidantive status. AM J Clin. Nutr, 69, 87-94.

Young IS, Woodside JV, 2001. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol, 54,176–86.

Zielinska M, Kostrzewa A, Ipnatowicz E, et al., 2001. The flavonoids, quercetin and isorhamnetin 3-o-acylglucosides diminish neutrophil oxidative metabolism and lipid peroxidation. Acta Biochimica Polonica, 48(1), 183-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

Konya'da 1977 yılında doğdu. İlk, orta ve lise eğitimimi aynı ilde tamamladıktan sonra 1996 yılında Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Beden Eğitimi Öğretmenliği Bölümü'nü kazanarak, 2000 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda başladığım yüksek lisans eğitimimi 2011 yılında tamamladım. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı.

Selçuk Üniversitesi Sağlık-Kültür ve Spor Daire Başkanlığı'nda 2002 – 2011 yılları arasında yöneticilik yaptı. 2011'de Giresun Üniversitesi Espiye Meslek Yüksekokulu'nda Öğretim Görevlisi olarak göreve başladı. 2011 – 2013 yılları arasında Yüksekokul Müdür Yardımcılığı yaptı. Halen akademik görevime devam etmekte evli ve iki çocuk babasıdır.