



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ TİPİ DİYABETTE *Teucrium leuocladum* Boiss. subsp. *leuocladum* (KISA MAHMUT OTU) EKSTRESİNİN OKSİDAN ve ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

NAJLAA BASSALAT

DANIŞMAN

Prof. Dr. SİBEL TAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA- 2018

TEZ ONAYI

Najlaa BASSALAT tarafından hazırlanan 'Deneysel olarak oluşturulmuş Tip 1 Diyabette *Teucrium leucocladum* Boiss. subsp. *leucocladum* (kısa mahmut otu) Ekstresinin Oksidan ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Sibel TAŞ

Başkan: Prof. Dr. Sibel TAŞ
Uludağ Üniversitesi/ Fen-Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Anabilim Dalı

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

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

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Ali BAYRAM
Enstitü Müdürü
28/05/2018

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

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

NAJLAA BASSALAT

Najlaa
28/05/2018

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ TİP 1 DİYABETTE *Teucrium leuocladum* Boiss. subsp. *leuocladum* (KISA MAHMUT OTU) EKSTRESİNİN OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

NAJLAA BASSALAT

Uludağ Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Sibel TAŞ

Diyabetes Mellitusta kan glikoz ve lipit düzeylerinde gözlenen artışa bağlı olarak gelişen oksidatif stres, diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. *Teucrium leuocladum* ise artan kan glikozu ve lipit düzeylerini düşürerek ve antioksidan enzim sistemlerine etki ederek oksidatif stresi azaltabilir. Bu çalışmada; streptozotosin ile tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Teucrium leuocladum* bitki ekstresinin kan glikozu ve oksidan-antioksidan sistemler üzerine olan etkisi araştırıldı. Tip 1 diyabet streptozotosinin sıçanlara tek doz (65mg/kg) intraperitoneal olarak enjeksiyonu ile oluşturuldu. *Teucrium leuocladum* bitki ekstresi sıçanlara 21 gün süre ile 100 mg/kg intraperitoneal (I.P.) enjeksiyon yoluyla verildi. Wistar türü erkek sıçanlar rastgele kendi aralarında dört gruba ayrıldı; Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+ TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL). Kontrol+*Teucrium leuocladum* grubunda kontrol grubuna göre; serum trigliserit, plazma ve doku(kas,karaciğer) malondialdehit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde ise anlamlı bir artış saptandı. Diyabet+*Teucrium leuocladum* grubunda diyabet grubuna göre kan glikoz, serum total kolesterol, trigliserit ve doku malondiadehit düzeylerinde anlamlı bir azalma bulunurken, serum insülin, plazma glutatyon peroksidaz düzeyinde, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde ise anlamlı artış olduğu saptandı. Sonuç olarak bu çalışmada; *Teucrium leuocladum* bitki ekstresinin tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, antihiperlipidemik, antihiperlipidemik ve antioksidan etki gösterdiği bununla birlikte oksidatif strese karşı koruyucu ve /veya önleyici etki göstermesi nedeniyle diyabette tedavi/destekleyici olarak kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Diyabet, streptozotosin, *Teucrium leuocladum*, oksidatif stres, antioksidan. 2018, i+70.

ABSTRACT

MSc Thesis

Teucrium leuocladum Boiss. subsp. *leuocladum* IN TYPE1 DIABETIC RATS: EFFECTS ON THE OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS

NAJLAA BASSALAT

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

Supervisor: Prof. Dr. Sibel TAŞ

Nowadays, *Teucrium leuocladum* plant is one of the most ancient herbal drugs grown in the world, which are gaining popularity as medicaments from time immemorial within Mediterranean countries and its extract is rich in natural antioxidants. The current study was designed to test the antioxidative and antidiabetic activities of *Teucrium leuocladum* plant on hypoglycemic, oxidative–antioxidative systems in streptozotocin-induced (65mg/kg) diabetic rats. Wistar rats were divided into four groups; Control(C), Control+*Teucrium leuocladum* (C+TL), Diabet (D), Diabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL). *Teucrium leuocladum* extract reduced enhanced tissue and plasma malondialdehyde levels and increased the reduced insulin. Also serum paraoxonase and arylesterase activity, erythrocyte superoxide dismutase and whole blood glutathione peroxidase enzyme quantitative were significantly increased in the C+ TL, D+Tl groups. In conclusion, this paper demonstrates that *Teucrium leuocladum* plant extract manifest antihyperglycemic, antihyperlipidemic effects, reduced the lipid peroxidation process and enhanced the antioxidative defense system in an experimental diabetic model.

Keywords: Diabetes, streptozotocin, *Teucrium leuocladum*, oxidative stress, antioxidant. 2018, ii+70.

TEŐEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaőan, büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düőündüęüm kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Sayın Sibel TAŞ hocama teőekkürü bir borç biliyor ve Őükranlarımı sunuyorum. Yine çalıőmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren ve gelecekteki hayatımda bana yol açacak olduğuna inandığım kıymetli hocam Prof. Dr. Sayın Nidal JARADAT'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Deneyimin son kısmında Laboratuvar imkanlarından faydalanmamızı sağlayan U.Ő Tıbbi Farmakoloji A.B.D.'dan Prof. Dr. Sinan avuna ve Prof. Dr. Mehmet Cansev'e teőekkür ederim. Çalışma süresince bana destek olan değerli arkadaőım Haneen Majdalawa sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Çalıőmamda desteğini ve bana olan güvenini benden esirgemeyen kıymetli babam ve annem ve beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek Şekilde yetiőtirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük Őansım olan aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜRLER.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	5
2.1. İnsülinin Yapısı ve Metabolik Etkileri.....	5
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus, Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller, Antioksidanlar....	8
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	8
2.2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	10
2.2.3. Serbest Radikaller.....	11
2.3. Diyabet Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Mekanizmalar.....	13
2.4.Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	17
2.4.1. Enzim Yapısında Olan Antioksidanlar	17
2.4.2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar	19
2.5. Diyabet ve Antioksidan Tedavi Yaklaşımları.....	21
2.6. Bitkilerde Bulunan Doğal Antioksidanlar	23
2.6.1.Karotenoidler	24
2.6.2. Polifenoller.....	26
2.7. <i>Teucrium leucocladum</i> ve Diyabet ile İlişkisi	30
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	33
3.1. Deney Hayvanları ve Bakım Koşulları.....	33
3.1.1Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	33
3.1.2. Diyabetin Oluşturulması.....	33
3.1.3 <i>Teucrium leucocladum</i> Ekstresinin Hazırlanması.....	33
3.1.4 <i>Teucrium leucocladum</i> Ekstresinin Verilişi.....	34
3.1.5.Örneklerin Toplanması.....	34
3.1.6. Deneyde Kullanan Araç , Gereçler ve Kimyasal Maddeler.....	34
3.1.7. Deneyde Kullanılan Ticari Kitler.....	36
3.2. Yöntem.....	36
3.2.1. Doku MDA Düzeyi Ölçümü	36
3.2.2.Plazma MDA Düzeyi Ölçümü	37
3.2.3. Serum Lipit (TK, TG ve HDL-K) Düzeylerinin Ölçümü.....	37
3.2.4. İnsülin Enzim Düzeyinin Belirlenmesi.....	38
3.2.5. Paraoksonaz Enzim Aktivitesinin Ölçümü	38
3.2.6. Arilesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçümü	39
3.2.7. Plazma SOD Enzim Miktarının Kantitatif Ölçümü	40
3.2.8. Plazma GPX Enzim Miktarının Kantitatif Ölçümü.....	40
3.2.9. <i>Teucrium leucocladum</i> Ekstresinin Difenil-1-pikrihidrazil (DPPH) Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini.....	41
3.2.10. İstatistiksel Analiz.....	42
4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	53

KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	70



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
dL	Desilitre
MG	Miligram
µl	Mikrolitre
mL	Mililitre
µM	Mikromolar
Mmol	Mikromol
P	İstatistiksel anlamlılık değeri
pH	Hydrojen iyonu konsantrasyonu
%	Yüzde
0C	Santigrat derece
<	Küçük

Kısaltmalar	Açıklama
AGE	Glikasyon son ürünleri
ARE	Ariesteraz
ATP	Adenozin Trifosfat
DNA	Deoksiribonükleik Asit
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FDA	Flavin Adenin Dinükleotid
GR	Glutasyon Reduktaz
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GST	Glutasyon-S-Transferaz
G6PD	Glukoz-6-Fostat Dehidrogenaz
GSSG	Okside Glutasyon

GULT2	Glikoz Taşıyıcı
HO ₂	Perhidroksil Radikali
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit radikali
HDL	High Density Lipoprotein
HDL- K	HDL- Kolesterol
HOCL	Hipokloröz Asit
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Melellitus
KAT	Katalaz
LDL	Low Density Lipoprotein
LOOH	Lipit Hidroperoksit
LOO [·]	Lipit Peroksil
MDA	Malondialdehit
NADP	Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (okside)
NADPH	Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat (redükte)
NIDDM	Non- Insulin Dependent Diabetes Melellitus
NO	Nitrojen Oksit
NO ₂	Nitrojendioksit
PKC	Protein Kinaz C
O ²⁻	Süperoksit Radikali
¹ O ₂	Singlet Oksijen
OH [·]	Hidroksil Radikali
PON	Paraoksonaz
ROS	Reaktif oksijen Radikali
ROO [·]	Peroksil Radikali
ROOH	Hidroperokit
RS	Thyl Radikali

RO	Alkoksil Radikali
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotocin
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TG	Trigliserit
TK	Total Kolesterol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. <i>Teucrium leucocladum</i>	31
Şekil 4.1. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (D+TL), gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi.....	44
Şekil 4.2. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (D+TL), gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen kan glikoz değişimi.....	44
Şekil 4.3. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (D+TL), Kalp MDA Düzeyleri.....	48
Şekil 4.4. Kontrol (K), Kontrol + <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (K+TL), Diyabet (D), Diyabet + <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (D+TL), Böbrek MDA Düzeyleri.....	49
Şekil 4.5. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (D+TL), Kas MDA Düzeyleri.....	49
Şekil 4.6. Kontrol (K), Kontrol + <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (K+TL), Diyabet (D), Diyabet + <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (D + TL), Karaciğer MDA Düzeyleri.....	50
Şekil 4.7. Kontrol (K), Kontrol + <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (K+TL), Diyabet (D), Diyabet + <i>Teucrium leucocladum</i> ekstraktı (D + TL), Plazama MDA Düzeyleri.....	50
Şekil 4.8. Trolox standartının ve <i>Teucrium leucocladum</i> ekstresinin antioksidan aktivitesi.....	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı.....	37
Çizelge 3.2. Plazama MDA ölçümü ve deneyin yapılışı.....	37
Çizelge 3.3. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin aşamaları.....	39
Çizelge 3.4. Deneyde kullanılan ayıraçlar.....	39
Çizelge 4.1. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leuocladum</i> (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leuocladum</i> (D+TL), gruplarında yem, sıvı alımı, vücut ağırlığı, glikoz ve insülin değerleri.....	45
Çizelge 4.2. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leuocladum</i> (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leuocladum</i> (D+TL), gruplarında kolesterol, trigliserit ve HDL-Kolesterol seviyeleri.....	46
Çizelge 4.3. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leuocladum</i> (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leuocladum</i> (D+TL), gruplarında plazma SOD, Plazma GPX, PON ve Arilesteraz aktivitesi değişimi.....	47
Çizelge 4.4. Kontrol (K), Kontrol+ <i>Teucrium leuocladum</i> (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+ <i>Teucrium leuocladum</i> (D+TL), gruplarında Kalp, Kas, Karaciğer ve Böbrek Dokusu MDA ve Plazma MDA düzeyleri.....	51
Çizelge 4.5. <i>Teucrium leuocladum</i> hesaplanan IC50.....	51

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus; insülin eksikliği ya da etkisindeki defektler nedeniyle hiperglisemi tablosu ile seyreden ve vücudun karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasından yeterince yararlanamadığı metabolik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Son 10 yılda diyabetin tanı ve sınıflandırılmasında güncel yaklaşımların olduğu görülmekte ve buna göre diyabet temel olarak tip1 diyabet, tip 2 diyabet ve diğer tipler (diyabetin diğer formları; pankreatik hastalıklar, endokrinopatiler, gestasyonel diyabet gibi) olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Cowie ve ark. 2009).

Tip 1 diyabet; insüline bağımlı diyabet olup (IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus) pankreas β hücrelerinin otoimmün veya çevresel faktörler etkisi ile harabiyeti sonucu mutlak insülin eksikliği tablosuyla seyreden bir hastalıktır. Tip 2 diyabet ise insüline bağımlı olmayan diyabet olarak adlandırılır (NIDDM: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) insülin direncinin yanı sıra pankreas β hücrelerinde insülin sentezi ve salgılanmasında görülen defektler sonucunda oluşmaktadır (Yenigün ve Altuntaş 2001).

Tip 1 diyabette hastalığın başlangıç ve ilerleyen dönemlerinde hiperglisemiye bağlı olarak polidipsi (çok su içme), poliüri (sık idrara çıkma), polifaji (çok yeme) en belirgin semptomlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Noyan 1995). Ayrıca ilerleyen dönemlerde karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında görülen bozulmaların yanı sıra hiperglisemi, hiperlipidemi ve antioksidan savunmanın da yetersiz olması oksidatif stres tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (Girotti 1985). Doğal koşullarda vücutta oksidan ve antioksidan sistemler arasında bir denge bulunup bu denge diyabette olduğu gibi oksidanlar lehine döndüğünde ateroskleroz, nefropati, nöropati ve retinopati gibi pek çok komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Oksidatif stres ile mücadelede enzimatik (örneğin; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) ve enzimatik olmayan (örneğin; vitamin A, C, E, glutatyon gibi) antioksidan savunma sistemleri hücrelerde ve dokularda koruma sağlayarak organizmaya olumlu yönde katkı sağlarlar (Bonfont ve ark. 2000).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda araştırmacıların diyabet gibi oksidatif strese neden olan pek çok hastalıkların tedavisinde veya tedaviyi desteklemede antioksidan vitamin takviyelerine yoğunlaştığı görülmektedir. Bitkilerde aynı zamanda doğal antioksidan

kaynağıdır ve bu nedenle birçok bitkinin etken maddelerinin çeşitli hastalıklar üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar günümüzde ilgi odağı haline gelmiştir (Jia ve ark.2003, Vuksan ve Sievenpiper 2005).

Aslında bitkilerle tedavi yada fitoterapi yeni bir konu olmayıp çok eski dönemlerden beri çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Teknolojinin ilerlemesine paralel olarak özellikle kanser ve diyabet hastalığının görülme sıklığının artması insanları doğal olana ve tabiata yönelmede yeniden bir istek ve gayret oluşturmuştur. Artık günümüzde halkın çeşitli hastalıkların tedavilerinde ilaçların yanı sıra tedavi/destekleyici olarak bitkisel preparatları tercih etme yönünde bir taleplerinin olduğu görülmekte ve özellikle bilim adamlarının bu konu üzerinde yoğun araştırmalar yaptığı dikkat çekmektedir. Bitkisel ürünlerin bu kadar yoğun çalışılmasının nedeni; hem maliyet açısından hem de ilaçlar kadar yan etkilerinin bulunmamasından ve aynı zamanda antioksidan içeriklerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle diyabet tedavisinde ilaçların yan etkileri nedeniyle yeni bileşikler üretmek için yoğun talep vardır ve antidiyabetik etkiye sahip fito bileşenlerce zengin bitkiler üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Orhan ve Aslan 2010). Araştırmacılara göre bitkiler antidiyabetik etkisini; bağırsaktan glikoz absorpsiyonunu inhibe ederek, pankreastan insülin sekresyonunu arttırarak, hepatositlerden glikoz üretimini inhibe ederek, yağ ve kas dokuları tarafından glikoz alımını arttırarak gerçekleştirildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Mentreddy 2007).

Filistinde ve birçok gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi sağlık hizmetinde tıbbi bitkiler önemli bir role sahiptir. Filistin tepelerinde, dağlarında 2600'den fazla bitki türü olup bunlardan 700'den fazlasının şifalı bitkiler olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Ali-Shtayeh ve ark.1998). Diyabet ise Filistin halkının %9'unu etkileyen ciddi bir sağlık sorunu olup diyabet ile mücadelede ilaçların yanı sıra bitkilerle hazırladıkları yada hazırlanmış ekstraları tedavi amaçlı kullanmaktadırlar (Ali-Shtayeh ve ark.2006,2011).

Filistin Batı Şeria'da, diyabet hastalığının tedavisinde yaklaşık yirmi altı bitki türü kullanılmaktadır (Said ve ark.2002) ve bunlardan biri de Filistin'de yetişen *Teucrium leuocladum* Boiss. subsp. *leuocladum*'dur. *Teucrium* cinsi, Labiatae (*Lamiaceae*)

familyasına ait bir türdür. *Teucrium leuocladum* bitkisinin Filistin’de yayılış gösterdiği farmakognosist Prof. Dr. Nidal Jaradat tarafından belirlenmiş ve teşhis edilmiş olup yerel olarak da “Ja'adh” adı altında bilinmektedir. Dünyada, Lamiaceae familyasının yaklaşık olarak 250 cins ve 7000 türü bulunmaktadır (Kahraman ve ark.2009). Lamiaceae familyasına ait bitkilerin bir çoğu zengin sekonder metabolitlere sahip olup aynı zamanda uçucu yağlar ve aromatik yağlar yönünden de oldukça zengindir. Bu özellikler bu familyaya ait bitkilerin tıp alanında tedavi amaçlı kullanımlarıyla birlikte eczacılık, kozmetik ve gıda sektörü gibi farklı alanlarda da kullanımlarında yol sağlamaktadır (Başer 1993, Kahraman ve 2009). Bu familya üyelerinin yayılış alanları incelendiğinde başta Akdeniz ülkeleri, Güney Batı Asya, Avustralya ve Güney Amerika olduğu görülmektedir (Bahramiki ve Razieh 2012). Aynı zamanda Türkiye de Lamiaceae familyasının en önemli gen merkezlerinden biridir. Lamiaceae familyasına ait cinslerden biri olan *Teucrium leuocladum* subsp. *leuocladum* sadece Filistin, Mısır ve İsrail’de yayılış göstermektedir. Filistinde, dağlık ve tepelik bölgelerde Nablus, El-Halil, Ramaallah, Doğu Kudüs’te yetişir. Mısırdaki ise çölle bütünleşen Sina dağında yetişmektedir.

Yapılan çalışmalarda *Teucrium* cinslerinin hipoglisemik, hipolipidemik, hepatoprotektif, antioksidan, antipiretik, anti-inflamatuar, antiülser, antitümör, antibakteriyel gibi pek çok etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (Gharaibeh ve ark.1988, Roman-Ramos ve ark.1991, Tariq ve ark.1989, Autore ve ark. 1984, Nagao ve ark.1982). *Teucrium* cinslerinden biri olan *T. leuocladum*’un Filistin halkı tarafından yaygın olarak kullanılmasına karşın yaptığımız literatur taramalarında bu bitkinin diyabet üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu amaçla bu çalışma, streptozotocin (STZ) ile tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Teucrium leuocladum* bitkisinin antidiyabetik ve oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisini göstermek için planlandı. Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda intraperitoneal olarak verilen *Teucrium leuocladum* bitki ekstraktının; antioksidan savunma mekanizmalarına etkisini araştırmak için eritrosit süperoksit dismutaz (SOD), kan glutatyon peroksidaz (GPX) düzeyleri, serum paraoksonaz (PON) ve arilesteraz (ARE) aktivitelerine bakıldı. Oksidatif durumu tespit için de; plazma malondialdehit (MDA) düzeylerinin yanı sıra kalp, kas, böbrek ve karaciğer dokularında doku MDA düzeyleri tespit edildi. Ayrıca

kan glikoz, insülin ve lipit profili; total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri tespit edildi.



2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. İnsülinin Yapısı ve Metabolik Etkileri

İnsülin reseptörü, iki aminoasit zincirinin birbirine disülfid bağlarla bağlanması sonucu dört alt birimden oluşmuş bir polipeptittir. Bu alt birimler iki alfa ve iki beta zinciri olup alfa alt birimi hücre zarının dışında bulunurken, beta zinciri hücre zarı içine geçmiş ve sitoplazmaya doğru yönelmiştir. İnsülin reseptörüne bağlandığı zaman beta alt üniteleri otofosforilasyona uğrar ve bunun sonucunda alt birimler protein kinaza çevrilir. Protein kinaz ise hücre içi enzimlerinin otofosforilasyonuna neden olur ve sonuçta bu enzimlerden bazıları aktive edilir yada inaktive edilir. İnsülin hormonunun uyarısı sonucunda hücre zarının glikoza, aminoasitlere, potasyum ve fosfat iyonlarına geçirgenliği artar. Ayrıca yaklaşık 10-15 dakika sonra hücre içi enzimlerinin fosforilasyon durumlarında meydana gelen değişiklikler metabolik enzimlerin etkinlik düzeyinide geliştirir. Yine daha uzun vadede (saatler, günler) mRNA transkripsiyon hızında değişiklikler sonucunda ribozomlarda yeni proteinler sentezlenir. Sonuç olarak insülin bu yolla metabolik amaçlara ulaşmak için hücrelerin enzim mekanizmalarını değiştirir. İnsülin hormonunun metabolik etkileri temelde karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları üzerinedir.

İnsülinin hormonunun karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi: Karbonhidrat metabolizmasına insülinin etkisi üç farklı dokuda gözlenir. Bunlar; başlıca karaciğerde, kasta ve yağ dokusundadır (Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002).

İnsülin hormonunun karaciğer dokusu üzerine etkisi

İnsülin hormonu, karaciğer fosforilazını inaktive ederek karaciğerdeki depo glikojenin parçalanmasını önler. Ayrıca insülin glikokinaz enziminin aktivitesini de artırarak karaciğer hücreleri tarafından glikozun alınımını artırır. Eğer vücudun tüketiceğinden daha fazla glikoz vücuda girerse insülin, karaciğer hücrelerinde glikozun fazlasını yağ asitlerine dönüştürür. Bu yağ asitleride çok düşük yoğunluklu lipoproteinler içinde TG'ler halinde paketlenerek dolaşıma geçer ve kan yoluyla yağ dokusuna taşınıp depolanır. İnsülin ayrıca karaciğerde glikoneojenez için gerekli olan karaciğer enzim düzeylerini ve aktivitesini azaltarak glikoneojenezi inhibe eder (Haller ve ark. 2005).

İnsülinin Kas Dokusu Üzerine Etkileri

Genel olarak bakıldığında insülin, kas dokusunun hücre zarlarında glikoz taşıyıcılarını arttırarak hücre içine glikoz taşınmasını sağlar. Normal koşullarda kas dokusu enerjisini yağ asitlerinden sağlar ancak yoğun egzersiz veya beslenmeyi izleyen birkaç saat içinde insülin salgısı artar. Bu durumda kas glikoza karşı büyük geçirgenlik kazanır. Glikozun fazlası ise kas hücrelerinde glikojen şeklinde depo edilir (Blanco ve Blanco 2017).

İnsülin hormonunun yağ metabolizması üzerine etkileri

İnsülin, yağ dokusunda da hücre zarlarına glikoz taşıyıcılarını arttırma yoluyla glikozun alımını çoğaltır. İnsülin vücutta glikoz kullanımını arttırdığı için yağların tüketimi azalır buda yağ depolanmasını sağlar. İnsülin, yağ dokusuna etkili olan lipaz enzimini inhibe ederek dolaşımında yağ asitlerinin seviyesini azaltır. Ayrıca, glikozun yağ hücreleri içine taşınmasını ve metabolizmasını arttırır. Sonuçta triaçilgliserolun sentezinin yapılabilmesi için gerekli gliserol-3-fosfat oluşması sağlanır. Gliserol, yağ asitleri ile birleşerek depo yağ olan trigliseriti (TG) oluşturur. Bunun yanı sıra insülin, yağ dokusunda lipoprotein lipaz enziminin aktivitesini de arttırma yönünde etki gösterirki buda TG'leri yağ asitlerine parçalar (Ganong 2002).

İnsülin hormonunun protein sentezi üzerine etkileri

İnsülinin protein metabolizması üzerinde genel bir etkisi vardır. Özellikle insülin pek çok dokuda, aminoasitlerin hücre içine alınmasını ve proteinlerin sentezini uyardığı belirtilmektedir. Ayrıca insülinin proteinlerin katabolizmasını inhibe etmesi sayesinde hücrelerden özelliklede kas hücrelerinden aminoasit salınımı azalır. Yine karaciğerde glikoneojenez etki eden enzimlerin aktivitesini azaltmak yoluyla glikoneojenez hızını baskılar. Sonuç olarak eğer insülin ortamda varsa protein sentezi artmakta, yıkımı ise önlenmektedir (Havel ve Peter 2002).

İnsülin salgısının kontrolü

İnsülin salgısının kontrolü, glikozun pankreas beta hücrelerine geri bildirim etkisi ile şu şekilde gerçekleşir: Glikoz, GLUT-2 taşıyıcısıyla beta hücrelerine girer. Glikoz glikokinaz enziminin etkisi ile metabolize edilir, ATP oluşur ve bu ATP’de potasyum kanallarını kapatır. Potasyumun hücre dışına çıkışında azalma olması hücre zarını depolarize eder ve bunun sonucunda voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır ve kalsiyum hücre içine girer. Böylece hücre içinde kalsiyumun artması ile ekzositozla insülinin serbestlenmesi ortaya çıkar.

İnsanda ve deney hayvanlarında glikozun insülin salgılanmasına etkisi iki evrede gerçekleşmektedir. Glikozun açlık kan değeri olan 80-90 mg/dl’den aniden 2-3 katı gibi bir değere yükselirse ve bu yüksek düzeyde uzun süre kalırsa, 3-5 dakika içinde insülin salgılanmasında bir artış olur. Bu başlangıç artışı, pankreas hücrelerinde daha önce yapılmış olan insülinin sitoplazmadaki Ca^{+2} artışına bağlı olarak salınmasıdır ve insülin düzeyinin yaklaşık on kat arttığı görülür. Bunu takip eden 5-10 dakika içinde insülin konsantrasyonu normal düzeyinin yarısına düşer. Bu süreci takiben uzun süreli yanıt dönemi vardır ve yaklaşık 15 dakikada insülin sekresyonu ikinci kez yükselir ve 2-3 saat içinde yeni bir platoya ulaşır. Bunun nedeni ise yeni sentezlenen insülinin salgılanmasıdır. İnsülin sekresyonunu uyaran temel etki glikoz olmasına karşın amino asitler (en güçlü olarak arjinin ve lizin) ve bazı gastrointestinal sistem hormonları da (sekretin, kolesistokinin, gastrin ve gastrin inhibitör polipeptit) bu salgıyı uyabilir.

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

GLP-1 bir preproglukagon ürünüdür ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarını etkileyerek pankreas beta hücrelerine kalsiyum girişini arttırma yoluyla etkisini göstermektedir.

Ayrıca şiddetli hipoglisemide adrenalin, büyüme ve kortizol hormonuda kan glikozunun normal değerlere gelmesinde etkili hormonlardır (Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002).

2.2. Diyabetes Mellitus, Oksidatif Stres ve Diyabette Antioksidan Kullanımı

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet hastalığı, pankreasta insülin yapan beta hücrelerinin otoimmün olarak tahrip edilmesi sonucu oluşabileceği gibi dış etkenlere bağlı olarak ta ortaya çıkabilir. Araştırmacılar Tip 1 diyabete genetik olarak yatkın kişilerde beta hücrelerindeki tahribatın henüz hastalığın klinik olarak teşhisi konmadan yıllar öncesinden oluştuğunu belirtmektedirler. Otoimmün işlemi hızlandıran kesin mekanizma bilinmemekle birlikte bazı dış etkenlerinde (fiziksel, kimyasal) buna sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Diabetes Control and Complications Trial 1990).

Hayvanlarda diyabet streptozotocin, alloksan gibi kimyasal ilaçlarla veya farklı toksinlerle beta hücrelerini tahrip ederek oluşturabileceği gibi insüline karşı antikorlar vererek yada pankreasın cerrahi olarak çıkarılması ile de oluşturulabilir. Sonuçta insülin hormonunun yeterli salgılanamaması sonucu diyabet tablosu oluşur. Diyabetli kişilerde insülin hormonunun eksikliğine bağlı olarak karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmalar meydana gelir. İnsülin hormonunun yeterli salgılanamaması sonucunda hormona duyarlı lipaz enzimi aktive olur ve depo edilmiş TG'lerin hidroliziyle kana yağ asitleri ve gliserol serbestlenir. Buna bağlı olarak plazma yağ asiti konsantrasyonu yükselir. Plazmada yüksek konsantrasyonda bulunan yağ asitleri ise karaciğerde kolesterol ve fosfolipitlere çevrilir. Ayrıca hem kolesterol, hem fosfolipitler hem de karaciğerde yapılan TG'ler lipoproteinler olarak kana salınır. Kanda lipit konsantrasyonunun yükselmesi ise diyabette ateroskleroz tablosunun oluşmasına zemin sağlar. Yine insülin eksikliğinde karaciğer mitokondri hücrelerinde yağ asitlerinin oksidasyona uğraması sonucu asetoasetik asit oluşur ve bunun büyük kısmı asetil-CoA'ya çevrilip enerji için kullanılır. Fakat insülin yokluğu periferik dokularda asetoasetik asit tüketimini inhibe eder buda karaciğerden fazla miktarda asetoasetik asit salınmasına neden olurki buna bağlı olarak asidoz tablosu gelişir. Ayrıca asetoasetik asitin bir kısmının beta hidroksibütirik asite ve asetona çevrilmesi (keton cisimler) ve kanda düzeylerinin artmasıyla da ketoz tablosu oluşur.

Yapılan pek çok çalışmada ilerlemiş diyabette beta hidroksibütirik asit ve asetoasetik asitin ağır asidoz ve komaya neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca diyabette insülin yokluğuna bağlı olarak protein sentezinin ve depolanmasının olmadığı, protein katabolizmasının ise arttığı ve buna bağlı olarak plazmada aminoasit konsantrasyonunun arttığı belirtilmektedir. Plazmadaki bu fazla aminoasitler ise glikoneojenez veya enerji için kullanılmaktadır. Sonuç olarak, Tip 1 diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalara bağlı olarak ciddi klinik tablonun geliştiği görülmektedir (Thorens ve Waeber 1993).

Tip 1 Diyabetin Patofizyolojisi

Tip 1 diyabet poliüri, polifaji, polidipsi, hiperglisemi, glikozüri, ketoz, asidoz ve koma ile seyredebilir. Çok şiddetli ve tedavi almayan diyabetli kişilerde yüksek kan glikoz düzeyi hücre dışı sıvılara osmotik basınç uygulayarak hücreyi dehidrate eder. Ayrıca glomerular filtratta tubuluslara gelen glikoz düzeyi eşik değerin üstüne çıktığında (180 mg/dl ve üzeri) bu glikoz geri emilemez ve idrarla atılır. Glikozun idrarla kaybı ozmotik diürez oluşmasına neden olur. Ozmotik diürez ise idrarla fazla sıvı kaybı demektir ki buda ekstrasellüler sıvıda dehidratasyonun meydana gelmesine neden olur. Bütün bu gelişen olaylar sonucunda diyabetli kişide aşırı ve sık idrara çıkma (poliüri) tablosu oluşur. Vücutta fazla sıvı kaybı doğal olarak diyabetli kişide sıvı tüketiminde artışa (polidipsi) neden olur. Ayrıca diyabette glikoz metabolizmasındaki bozulma çok yemek yeme (polifaji) tablosunun oluşmasına da neden olur. Polifajinin nedeni, hipotalamik ventromedial çekirdek hücrelerinde glikoz tüketiminde azalmaya bağlı olarak çekirdeğin doyma alanının etkinliğinin azalması ve lateral iştah alanının çalışmasını engelleyecek bir etkinin ortadan kalkmasıdır. Aslında hücre içi glikoz eksikliğinin beklenen sonucu glikojenin tüketilmesidir. Yapılan pek çok çalışmada diyabetli hayvanların karaciğer dokusunda ve iskelet kasında glikojen düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (taş ve ark. 2014). Yine diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yapılan çalışmalarda polifaji, polidipsi ve poliüri tablosu çok belirgin olarak tespit edilmiştir (taş ve ark. 2005). Diyabette enerji için karbonhidratların değilde yağların kullanılıyor olması vücut sıvılarında ketoasitlerin, asetoasetik asitin ve beta hidroksibütirik asit düzeylerinin yükseleceğinin göstergesidir ki buda asidoza neden olur.

Ayrıca keton cisimler kuvvetli asitirler ve bunlar ekstrasellüler sıvıdan gelen sodyumla beraber böbrekten atıldıkları için diyabetli kişilerde ekstrasellüler sıvı sodyum

düzelelerinde azalmalar gözlenebilir. Yine sodyum düzelelerinde azalmaya bağlı olarak H⁺ düzelelerinde görülen artış kişiyi asidoz nedeniyle komaya sokabilir. Ayrıca pek çok çalışmada lipit metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak kalp damar hastalıklarında arttığı bildirilmiştir (Polakof 2010).

Sonuçta tedavi edilmemiş Tip 1 diyabetli hastalarda hiperglisemi ve hiperlipidemiye bağlı olarak ateroskleroz, arteriyoskleroz, nöropati, retinopati, nefropati gibi ağır klinik tablolar ortaya çıkabilir. Ayrıca keton cisimlerin vücutta artmasına bağlı olarak asidoz tablosuda gelişebilir. Artık günümüzde diyabet tedavi edilebilir bir hastalık olup tedavide kişilere normal karbonhidrat diyeti ile beraber insülin tedavisi önerilmektedir. Bu sayede kan glikozu kontrol altında tutulmaya çalışılırken aynı zamanda yağ metabolizmasının hızı azaltılır ve kan kolesterol düzeyinin de yükselmesi önlenir. Yine günümüzde insülinin yanı sıra kan glikozunu düşürmeye yönelik ve tip 2 diyabet tedavisinde de kullanılan ilaçlarla kombine tedavi şekilleri uygulanmaktadır. Ayrıca kişinin günlük yaşantısında daha aktif bir hayat sürmesi, egzersiz yapmasında önerilmektedir (Bluest ve ark. 2010).

2.2.2. Serbest radikaller ve oksidatif stres

Serbest Radikaller, Serbest Radikal Kaynakları ve Etkileri

Dış orbitalde bir veya birden fazla eşlenmeyen elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller serbest radikaller olarak bilinir (Halliwell ve Gutteridge 1985). Serbest radikallerin diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilmeleri yapılarında eşlenmemiş elektron bulundurmalarından dolayıdır. Atomların veya moleküllerin elektronları çiftler halinde (eşlenik) bulunuyorsa bu onlara kararlı bir yapı kazandırır. Bu kararlı yapıları nedeniyle de reaksiyona girme eğilimleri serbest radikallere göre daha düşüktür ve bunlarda nonradikaller olarak bilinir (Halliwell 2006, Valko ve ark. 2007). Serbest radikallerin oksijen kaynaklı olanlarına reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlarına da reaktif nitrojen türleri (RNS) denilmektedir (Halliwell 2006, Valko ve ark. 2007).

Lipit peroksil, peroksil, süperoksit, hidroksil ve alkoksil radikalleri reaktif oksijen türlerine örnek olarak verilebilir. Nitrik oksit ve nitrojen dioksitte reaktif nitrojen türlerini oluşturur. Endojen ve eksojen kaynaklar serbest radikallerin oluşmasına neden

olabilir. Mitokondri, endojen kaynak olarak üretim yeridir. UV ışınları ve çeşitli kimyasal maddeler ise eksojen kaynakları oluşturmaktadır. Biyolojik organizmada serbest radikaller sürekli olarak oluşsada bunlar antioksidan savunma mekanizmaları tarafından ortamdan düzenli olarak temizlenirler. Vücutta serbest radikallerin üretimi ile antioksidanlar arasında bir denge bulunur bu duruma oksidatif denge adı verilir. Oksidatif dengenin serbest radikaller yönüne kayması durumunda ise oksidatif stres meydana gelir (Hermes ve Zenteno 2002). Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROT), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), peroksil ($ROO\cdot$), hidroksil ($OH\cdot$), lipid peroksil ($LOO\cdot$), alkoksil ($RO\cdot$) radikalleri ve H_2O_2 gibi serbest radikallerde oksidatif stresin oluşmasına neden olurlar (Babior 2000). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin; hücrede DNA'nın yanı sıra karbohidratların, proteinlerin, lipidlerin ve enzimlerinde zarar görmesine yol açtığı bütün bunların sonucunda da kanser, diyabet gibi pek çok hastalığın oluştuğu bildirilmektedir (Valko ve ark. 2007, Elahi ve ark. 2009, Lobo ve ark. 2010).

2.2.3. Serbest radikaller

Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Süperoksit anyonu, moleküler yapıdaki oksijene bir tane elektron bağlandığı zaman oluşur ve serbest radikal olduğu halde fazla etkili değildir. Fakat geçiş metallerini indirgeyebilme ve H_2O_2 kaynağı olmaları nedeniyle önemlidirler (McCord ve Fridovich 1969) .

Farklı yollarla süperoksit radikalleri meydana gelebilir. Bunlar; (Sies 1991):

- 1) Eğer bir biyomolekül indirgeyici bir yapıya sahipse oksijene bir elektron verme yoluyla yükseltgenirken süperoksit radikali oluşur. Örneğin; indirgenmiş nükleotidlerden olan flavinler, tiyoller, hidrokarbonlar gibi biyolojik moleküller yükseltgenmeleri esnasında süperoksitlerin oluşmasına neden olurlar.
- 2) Enzimlerin örneğin; oksidazları, dehidrojenazları katalize etmeleri esnasında süperoksit radikali meydana gelebilir.
- 3) Mitokondrideki enerji metabolizması esnasında, elektron transferi yapılırken oksijen tüketilir ve bu arada bir miktar süperoksit meydana gelebilir.

4) Fagositoz özelliği olan lökositler aktive edildiklerinde süperoksit üretebilirler ki bu durum antibakteriyel etkinin oluşması için önemli olup daha reaktif türlerin oluşumuna neden olur.

Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Peroksit molekülü, süperoksit anyonunun bir tane elektron almasıyla ya da moleküler oksijenin bulunduğu ortamdaki moleküllerden iki elektron alınmasıyla meydana gelebilir. Oluşan peroksit molekülün iki tane hidrojen atomuyla birleşmesi sonucunda hidrojen peroksit oluşur (Cheesman ve Slater 1993, Halliwell ve Gutteridge 1984). Bir serbest radikal değildir ancak biyolojik membranlara nüfuz ederse bu önemlidir. Hidrojen peroksit miyeloperoksidaz enzimi tarafından hipokloröz asite (HOCl) dönüştürülmesi esnasında geçiş metallerinin oksidasyona uğramasıyla oluşur buda ROT moleküllerinin meydana gelmesinde aracı olarak etki gösterir. Ayrıca hidrojen peroksit intrasellüler iletişim molekülü olarak önemli bir role sahiptir (Rhee 1999, Nordberg ve Arner 2001). Dismutasyon tepkimesi hidrojen peroksitin oluşmasını sağlayan diğer bir olaydır. Bu durum kendiliğinden olabileği gibi süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalize edilmesi yoluyla da oluşabilir. Hidrojen peroksitin oksitleyici özelliğinden dolayı fosfolipitleri, karbohidratları, DNA'yı, proteinleri, tiyol grubu içeren enzimleri hedef alarak fenton reaksiyonu yoluyla hasarlanmalarına yol açabilirler (Winterbourn 1995). Hidrojen peroksit, katalaz, glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzim sistemleri tarafından ortamdaki temizlenirler (Schrader ve Fahimi 2006).

Hidroksil radikali (OH⁻)

Hidroksil radikali, nükleik asitler, lipitler, proteinler gibi biyolojik moleküllerle daha etkili/güçlü reaksiyona girmelerinden /okside etmelerinden dolayı biyolojik sistemlere ROT'lardan daha fazla zarar verirler (Fantel 1996). Hidroksil radikalinin oluşması şunlardan biri yoluyla olabilir:

Eğer hidrojen peroksitin geçiş metalleri ortamda varsa indirgenebilir (Fenton Reaksiyonu) veya süperoksit radikali ile hidrojen peroksit reaksiyona girebilir (Haberweiss Reaksiyonu) yada yüksek enerjili iyonize edici radyasyona suyun maruz kalması sonucunda oluşabilir (Cheesman ve Slater 1993, Halliwell 1999).

Singlet oksijen (¹O₂)

Oksijenin mutajenik ve yüksek enerjili şekli olup ya eşlenmemiş olan oksijenin elektronlarından birine enerji verilmesi sonucunda kendi bulunduğu orbitalden farklı orbitaleye da kendisinin spin yönünün tersine olacak şekilde yer değiştirmesi ile oluşur (Ames ve ark. 1993, Halliwell 1999). Singlet oksijen serbest radikallerin reaksiyonları sonucunda oluşabileceği gibi aynı zamanda serbest radikallerin reaksiyonlarına da yol açabilir (Bast ve ark. 1991, Halliwell ve Gutteridge 1990, Cheesman ve Slater 1993, Sies 1991).

Diğer reaktif oksijen türleri

Reaktif oksijen türlerinin yine diğer grubu ise şunlardır: Organik peroksitler (ROOH), bunların yıkım ürünlerinden alkoksi (RO), hidroksiperoksil (ROO) olabileceği gibi indirekt hidro ve nitroaromatlarda olabilir. Ayrıca karbonun merkez olarak kabul edildiği organik radikallerin (R.), tiyil radikallerin (RS) de önemli olduğu belirtilmektedir (cheesman ve Slater 1993, Valavanidis ve ark. 2006).

2.3. Diyabet, Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Diyabetes mellitus aynı zamanda artmış bir oksidatif stress durumudur ve diyabete bağlı komplikasyonların oluşmasında önemli role sahiptir. Diyabet gelişiminde serbest radikallerin artışı ile kan glikozu, lipid peroksidasyonu ve düşük yoğunluklu lipoprotein arasındaki ilişkiyi belgeleyen birçok çalışma yapılmıştır (Tanaka ve ark. 2002). Diyabette bozulmuş metabolik tablo sonucu oluşan gerek hiperglisemi gerekse hiperlipidemi ROT oluşumunu arttırır. ROT'lar, DNA'nın nükleotidlerindeki proteinlerin sülfidril gruplarını, ribonükleoproteinlerin yapısında bulunan çapraz bağlama bölgelerini ve hücre membranlarındaki lipidleri veya plazma membran yapılarını etkileyerek oksidatif hasar oluşmasına zemin hazırlarlar. Hücre membran yapısında bulunan lipidler ROT'un zararlı etkilerine karşı en çok etkilenen yapılardır. Hücre membranı yapısında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin ROT ile reaksiyona girmesi sonucunda peroksidasyonun meydana gelebileceği bildirilmiştir (Weiss ve Lobuglio 1982, Freeman ve Crapo 1982, Halliwell 1999). Peroksidasyon ise hücre membranının, geçirgenliğinde ve akışkanlığında bozulmalara neden olur. Radikal metilen grubu içeren bir molekülden bir tane hidrojen atomu uzaklaştırıldığında

peroksidasyon başlamış olur. Karbon oksijen peroksil radikalini oluşturmak için bağlanarak lipit molekülünden bir H⁺ atomu çıkarılır ve sonuçta lipit hidroksili oluşturulur. Bu yeni oluşumla, endoperoksitlerin yüksek düzeyde oksidasyonu MDA'nın oluşmasına neden olur. Gerek dokularda gerekse plazmada MDA düzeyinde artış olması oksidatif stresin önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (Erenel ve ark. 1992, Sinclair ve ark. 1990). Serbest radikaller proteinler üzerine etkisini; proteinleri agrege ederek, çapraz bağlanmalara veya amino asitlerin modifikasyonuna neden olarak yada proteinlerin fragmentasyonuna sebep olarak gösterir (Erenel ve ark. 1992).

Aslında proteinler üzerinde serbest radikallerin etki derecesi aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Yapısında sülfür bulunan veya doymamış bağ bulunan moleküllerin serbest radikallerle aktive edilme dereceleri oldukça yüksektir. Örneğin; sistein, histidin, triptofan, metionin, tirozin, fenil alanin gibi aminoasitlerin serbest radikallerden daha kolay etkilendikleri bilinmektedir (Nordberg ve Arner 2001).

Şayet proteinlerin tiyol gruplarında oksidasyon olursa membranlardaki taşıma sistemlerinde aksamalar, enzimlerin fonksiyonlarında bozulmalar, kasılma mekanizmalarında bozulmalar gibi tabloların oluşmasına neden olurlar. Yine hidroksil gibi serbest radikaller, karbonhidratları otooksidasyona uğratmaları sonucu karbon merkezli radikal üretirler.

Diyabette ROT oluşumu farklı üç mekanizma yoluyla açıklanabilir:

Glikozun Oto-oksidasyona uğraması ve Süperoksit Oluşumu

Ortamda bir geçiş elementi varsa glikoz, süperoksit anyonuna ve reaktif yapıda ketoaldehitlere dönüşür. Sonrasında başlayan reaksiyonlarla, süperoksit radikali hidrojen peroksit aracılığı ile çok etkili reaktif bir ürün olan hidroksil radikalini oluşturur. Hücre içinde glukozun oksidasyona uğramasıyla NADH ortaya çıkar ve bu NADH'ın solunum zincirinde oksidatif fosforilasyona uğramasıyla gerekli enerji ATP'nin oluşması için kullanılmaktadır. Solunum zincirinde gerçekleşen bu reaksiyonlar esnasında süperoksit radikali oluşur. Glikoz düzeyi yükseldiği zaman bu reaksiyonların sonunda süperoksit radikalin üretimi yükselir. Hücre içi ROT üretim kaynağının temeli mitokondridir ve normal koşullarda solunum zinciri reaksiyonları gerçekleşirken devamlı olarak süperoksit radikali oluşmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada diyabette gözlenen pek çok patolojilerin hiperglisemiye bağlı olarak mitokondride artan ROT düzeyi ile ilgisi olduğu belirtilmektedir (Brownlee 2001, Altan ve ark. 1997, Green ve ark. 2004).

Proteinlerin Glikasyonu ve AGE (ilerlemiş glikasyon son ürünleri) Oluşumu

Kan glikoz düzeyi eğer yüksek ise proteinler herhangi bir enzimin aracılığı olmadan glikoza bağlanarak glikasyon reaksiyonlarını başlatır. Protein glikasyona uğradığı zaman, moleküler yapıdaki oksijene bir tane elektron verme yoluyla serbest oksijen radikali oluşur (Gillery 1988). Bu enzimatik olmayan protein-glikoz arasındaki glikasyon reaksiyonları sonucunda ilk olarak Schiff bazları, daha sonra ise stabil olan Amadori ürünleri meydana gelir. Bu olayı takiben ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) meydana geldiği görülür (Dinçer 2002). AGE'ler, hem serbest radikal üretimine neden olabildiği gibi hemde endotelin-1 vasıtasıyla vazokonstriksiyona neden olur ve endotel hasarına yol açar. Ayrıca AGE'ler proteinler üzerinede etki ederek onların yapılarını ve fonksiyonlarını bozmaktadırlar (Kuyvenhoven ve Meinders 1999). Yine Giardino ve arkadaşları (1998) yaptıkları bir çalışmada lipit peroksidasyonu ile hücre içinde AGE'lerin meydana gelmesi ile ilgili bir ilişki olduğunu ve lipit peroksidasyonu önlendiği zaman ise AGE oluşumunun önlendiğini belirtmişlerdir.

Ayrıca Griendling ve FitzGerald (2003a,b) deneysel olarak diabetik nefropati oluşturulmuş sıçanlara AGE inhibitörlerini verdikleri zaman kan glikozunda herhangi bir değişiklik olmadığı halde albümin ürinin önlenebildiğini bulmuşlardır. Yine farklı çalışmalarda ortamda AGE ve serbest radikaller varsa bunların protein kinaz C (PKC) nin aktivasyonuna neden olduğunu ve sonuçta damar permeabilitesinin değişmesiyle vasküler komplikasyonların gelişebileceğini belirlemişlerdir (Taniyama ve ark. 2003, Griendling ve FitzGerald 2003, Dündar ve Aslan 2000).

Poliol Yol

Kan glikoz düzeyi yüksek ise, polioliol yolunda sorbitol oluşur. Polioliol yolunda aldoz redüktaz enziminin aktive edilebilmesi için NADPH kullanılır dolayısıyla hücre içindeki NADPH düzeyi düşer. Okside glutatyonun redükte forma çevrilmesi ve ayrıca nitrik oksitin (NO) sentezi içinde NADPH'a ihtiyaç vardır. Dolayısıyla sorbitol yolunun aktif olması ve NADPH'ın yokluğunda hücredeki antioksidan kapasitenin sınırlanmasına neden olur (Boullier ve ark. 2001). Redükte olmuş glutatyonun yanı sıra vazodilatasyonda rolü olan NO sentezindeki azalma diyabette vasküler komplikasyonlara neden olabilir. Vazodilatasyona neden olan mediatörlerin düzeyi azaldığında endonöronal kan akımında azalma görülür buda endonöronal hipoksiye veya iskemiye neden olur (Liu ve ark. 2002a,b). Glukoz sorbitol yolunda, fruktoza ve sorbitola çevrildiğinde hücrede miyoinozitol seviyelerinde azalmaya bağlı olarak Na-K ATP-az enzim aktivitesinde düşme saptanmıştır. Sinirde iletim hızı için bu enzimin aktivitesi çok önemlidir (Soriano ve ark. 2001, Bonnefont-Rousselot ve ark.2000). Sorbitol bir doku toksiniymiş gibi davrandığı için diyabette retinopati, nöropati, nefropati ve kalp hastalığı gibi hastalıkların oluşmasında zemin hazırladığı belirtilmektedir (Corbett ve ark. 1992, Kolp ve ark. 1992).

Aynı zamanda pek çok çalışmada diyabette gelişen hiperlipidemi tablosuna bağlı olarak, lipid peroksidasyonuna duyarlılığın arttığı ve buna bağlı olarak ateroskleroz insidansında artış olduğu belirtilmiştir (Gaede ve ark. 2003). Diyabette lipit peroksidasyonunun artması oksidatif stresin bir belirtecidir ve bir çok hastalığın oluşmasına da neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabet hastalarında LDL oksidasyonunun arttığı belirtilmiştir (Landolfi ve ark. 1984).

Okside LDL'nin damar duvarında büyüme faktörü ve sitokinlerin yapımını uyararak endotel hücre duvarında vazodilatör fonksiyonları durdurduğu ve damar endotel yapısında bozulmaya bağlı olarak ateroskleroz tablosunun oluştuğu belirtilmektedir (Brownlee ve ark. 2001, Griendling ve FitzGerald2003a,b, Taniyama ve Griendling 2003).Oksidatif stres göstergelerinden biride MDA'dır. Yapılan çalışmalarda diyabette artmış serbest radikallerin, membran fosfolipidlerine sitotoksik etki yapması sonucu MDA gibi toksik ürünlerin oluşumunun arttığı belirtilmiştir (Erenel ve ark. 1992, Sinclair ve ark. 1990).

2.4. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Antioksidan savunma mekanizmalarının enzimatik yada nonenzimatik olabileceği belirtilmiştir. Enzimatik yapıda olmayan antioksidanlar A, C ve E vitaminleri, alfa lipoik asit, glutatyon, farklı karotenoidler, koenzim Q10, farklı biyoflavanoidler, antioksidan mineraller (bakır, çinko, mangan ve selenyum) ve folik asit, ürik asit, albümin, B1, B2, B6 ve B12 vitaminleri gibi kofaktörler olup her geçen gün bu konuda yeni çalışmalar yapılmaktadır. Enzimatik antioksidanlara gelince bunlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve glutatyon redüktaz (GSH-RD).

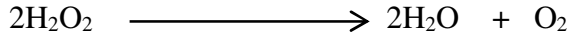
2.4.1. Enzim yapısında olan antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD enzimi damar endotelindeki önemli antioksidan enzimlerden biri olup endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinin arasında bulunmaktadır. SOD, $\bullet\text{O}_2^-$ radikalini uzaklaştıran ve lipid peroksidasyonunu inhibe eden bir enzimdir (McCord ve Fridovich 1969). Süperoksit radikali kendi başına çok toksik değildir ancak serbest radikal zincir reaksiyonuna yol açabildiği için ortamdan uzaklaştırılması önemlidir. SOD, serbest radikallerin bulunduğu ortamda $\bullet\text{O}_2^-$ 'yi H_2O_2 'ye dönüştürür, bu da daha sonra lizozomlardaki katalaz ile veya mitokondriyumdaki glutatyon peroksidaz ile detoksifiye edilir (Bouayed ve Torsten 2010).

Katalaz (KAT)

Bir metalloenzim (kofaktörü metal iyonu olan enzim) olan KAT dört protein alt biriminden oluşmaktadır, her bir alt grupta bir hem grubu ve NADPH molekülü içerir. SOD enziminin aktivasyonu ile oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2), KAT enziminin etkisiyle suya ve oksijene dönüşür.



Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz, flavin adenin dinükleotid (FAD) kapsayan flavoprotein enzimdir. Glutasyon redüktaz, NADPH'nin bir elektronunu okside glutasyonun disülfidine transfer ederek GSH'a yeniden dönüştürür. Bu sebeple NADPH serbest radikal hasarını engeller (Scibior ve Czczot 2006).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunan bir enzimdir. H_2O_2 'nin sebep olduğu oksidatif hasara karşı hücreleri korur. GSH-Px aktivitesinde azalma olursa H_2O_2 düzeyi artar bu da hücre hasarına sebep olur. GSH-Px, lipid peroksidasyonunun başlamasını önlediği gibi lipid peroksidasyonu sonucunda meydana gelen lipid hidroperoksitlerinde metabolize edilmesini sağlar (Lubos ve ark. 2011).

Paraoksonaz (PON) ve Arilesteraz (ARE)

Birincil olarak toksikolojik araştırmalar esnasında bulunmuş bir enzimdir. PON 1 karaciğerde sentezlendikten sonra kan dolaşımına salınır ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile yakından ilişkilidir. Yapılan pek çok çalışmada PON'un, HDL'nin hem antioksidan hemde antiaterojenik etkisi üzerinden etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Mackness ve ark. 1998). PON'un, diyabet, kanser gibi pek çok hastalıkta gelişebilecek oksidatif hasarı önlediği ve ayrıca diyabette kardiyovasküler korumayı sağladığı belirtilmiştir. PON, kardiyovasküler sistem üzerine etkisini hem düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu önleyerek hem de okside LDL üzerindeki oksitlenmiş lipidlerin metabolize edilmesini sağlayarak gerçekleştirir.

Ayrıca, PON1 makrofajların lipid peroksit içeriğini düşürür, makrofajlar yoluyla okside LDL'nin fagositozunu önleyerek makrofajların sonunda köpük hücre oluşumunu

önleyerek ateroskleroz işleminin temel adımlarından birini engeller (Karakurt ve ark. 2012). ARE ise enzimin kütlesini gösteren bir parametredir.

Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD)

G6PD, nükleotid koenzimlerin ve nükleik asitlerin öncüsü pentozun oluşması için gerekli reaksiyonların başlamasını katalize etme özelliğine sahiptir (Doğan ve ark.2007). Ayrıca, farklı detoksifikasyon ve biyosentetik reaksiyonların başlaması için gerekli olan NADPH oluşmasında sağlar. Bazı organizmalarda yada farklı durumlarda, glikozun kullanılması için temel glikolitik yol için alternatif sağlayabilir. G6PD'ın düz kas hücrelerini ve vasküler endotelial hücrelerini serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı koruyucu etki gösterdiği son dönemde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. G6PD düzeyindeki azalma hem hücrede oksidatif stres düzeyinin artışına hemde NO üretimindeki azalmaya bağlı olarak diyabetes mellitus, ateroskleroz gibi pek çok hastalık tablosunun oluşmasına neden olabilir (Mehta ve ark. 2000, Leopold ve ark. 2001).

2.4.2.Enzim yapısında olmayan antioksidanlar

E vitamini (Tokoferoller)

Yağda çözünen ve lipit peroksidasyonunu önleyen güçlü bir antioksidandır. E vitamini tokoferol yapısında olup a, b, g ve d olmak üzere dört formu vardır .En fazla biyolojik aktivitesi ve antioksidan etkisi olan a-tokoferoldur, hücre zarının yapısında bulunan fosfolipitlerdeki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin neden olabileceği hasara karşı korur (Skyrme-Jones ve ark. 2000).

C vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini suda çözünen güçlü bir antioksidan olup hidrofilik bir yapıya sahiptir.Ayrıca suda çözünen başka antioksidan vitaminlerle karşılaştırıldığında plazma lipit peroksidasyonuna karşı çok güçlü antioksidan olarak kabul edilmektedir (Heller ve ark. 2001). C vitamini; organizmada meydana gelen hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici etkiye sahip olup süperoksit ve hidroksil radikallerini indirger.

C vitamini,ortamdaki elektronları membrandaki E vitaminine transferini sağlayarak LDL oksidasyonunu önler ve böylece aterosklerozun gelişmesini önlemede büyük katkı

sağlar.C vitamini; lipit peroksidasyonunun başlamasından önce sulu ortamda bulunan peroksil radikalleriyle reaksiyona girip radikallerin ortamdaki temizlenmesini sağlar (Memişoğulları 2005).

A vitamini (β - Karoten)

Yağda çözünebilen bir vitamin olan A vitamini görme, büyüme, üremenin yanı sıra epitel dokusuyada dayanıklılık sağlayan önemli vitaminlerdir.Vücut içinde A vitamini; retinol, retinal ve retinoik asit olarak bulunabilir. Sebzelerde vitamin A, 2 molekül retinalin birleşmesi sonucu β karoten formunda bir provitamin olarak bulunur. Beta karoten antioksidan özelliklerini serbest radikalleri azaltarak ve inhibe ederek gerçekleştirir. Karotenoidlerin yapılarında bulunan konjuge çift bağlar antioksidan etkilerden sorumludur. Son derece güçlü bir "singlet" O_2 'i ortamdaki temizleyen β -karoten aynı zamanda hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleriyle de reaksiyona girer ve böylece lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunun oluşmasını önler (Palace ve ark. 1999).

Glutasyon (GSH)

Hücre içerisinde indirgenmiş (GSH) bir tripeptittir. Reaktif oksijen ve azot türlerine karşı koruma da dahil olmak üzere birçok biyolojik role sahiptir. GSH süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali ile doğrudan reaksiyona girerek antioksidan etki göstermektedir (Lushchak 2011).

Ürik asit

Ürik asitin antioksidan etkisini nasıl gösterdiği hakkında değişik fikirler vardır. Bazı araştırmacılara göre C vitaminini oksidasyondan koruyarak, bazılarının göre geçiş metal iyonlarını (Fe, Cu) bağlayarak, bir kısmına göre de radikal süpürücüsü olarak (süperoksit radikali, hidroksil radikali) antioksidan etki gösterdiği savunulmaktadır (Yu 1998).

Albumin

Albumin önemli fizyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip antioksidanlar arasında yer almakla birlikte vücut içerisinde de ozmotik basıncın düzenlenmesini de sağlar. Ayrıca hem ve bakır bağlama özelliğinin yanında HOCL'yi de ortamdan uzaklaştırma etkisine sahiptir (Roche ve ark. 2008).

Seruloplazmin

Doku homojenatlarında ve basit yapılu lipit emülsiyonlarında çok güçlü serbest radikal inhibitörü olarak etki göstermektedir. Serbest ferrik iyonları ve ferritin bağlanmasını kolaylaştırmanın yanı sıra ekstrasellüler SOD gibi davranma özelliğininin de olduğu bildirilmiştir. Ayrıca seruloplazmin,eritrosit membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerine bağlı olarak oluşabilecek serbest radikal ürünlerine karşı koruyucu etkiye sahiptir (Burtis ve Ashwood 2005).

Bilirubin

Memeli metabolizmasının son atık ürünlerinden biri olup peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek serbest radikalleri ortamdan temizler (Stocker ve ark. 1987).

2.5.Diyabet ve Antioksidan Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde diyabetli hastalara ilaç tedavisi yanında antioksidan tedavininde yararlı olabileceği görüşü gün geçtikçe destek görmektedir. Genel olarak bakıldığında gerek insan ve gerekse deneysel diyabet oluşturulmuş hayvan çalışmalarında araştırmacıların E, C, A, folik asit ve B vitaminleri üzerine yoğunlaştığı dikkat çekmektedir.

Diyabette antioksidanların oksidatif stres üzerine etkisi üzerine yapılan çalışmalarda oksidatif stres parametreleri olan KAT, SOD, GSH-PX ve GSH-RDın enzimatik aktiviteleri araştırılmakla birlikte tiyobarbitürik asit (TBA) düzeylerinin değişimlerinde tespit edildiği görülmektedir (Johansen ve ark. 2005). Kula ve ark.(1996) diyabetik sıçanlarda kalpte SOD enzim aktivitesinde azalma, karaciğerde ve kalpte KAT enzim düzeylerinde azalma saptamışlardır. Araştırmacılar diyabetli gruba C ve E vitaminleri verildikten 4 hafta sonra ise kalpte KAT enziminin anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir (Kedziora ve ark. 2003).

Başka bir çalışmada diyabet oluşturulmuş sıçanlara C vitamini + probiyotik kombinasyonu verildiğinde kan glukoz düzeylerinde ve oksidatif stres parametrelerinde azalma saptanmıştır (Aluwong ve ark. 2016). Cinar ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada diyabetik sıçanlara E vitamini 200 mg/kg olarak verildiğinde kan glukoz ve MDA düzeylerinde azalma saptarken, KAT, GSH-PX, GSH-RD antioksidan enzim aktivitelerinde ise değişim bulunmamıştır.

Gültekin ve ark. 2001 diyabetli sıçanlara melatonin+C+E vitaminlerini birlikte verdiklerinde kan glukoz ve MDA düzeylerinde azalma, antioksidan enzim aktivitelerinde de normale dönüş olduğu saptanmıştır. Streptozotocinle diyabet oluşturulmuş farelerde yapılan çalışmada da C, E ve D vitamini birlikte verildiğinde bu vitaminlerin oksidatif stresi önlediği ayrıca enflamasyona karşıda koruyucu olduğu saptanmıştır (Garcia ve ark.2011).

Deneysel olarak C vitamininin yüksek dozda fakat kısa bir sürede verilmesi diyabete bağlı endotel hasarını iyileştirmiştir (Heller ve ark.2001). Otero ve ark. (2005) diyabetik farelere E vitamini takviyesinin plazma glukoz veya kolesterol konsantrasyonlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığını bulmuşlardır. Araştırmacılar bu parametrelerden bağımsız olarak E vitamini takviyesinin oksidatif stres göstergelerinde azalmaya sebep olduğu ve buna bağlı olarak diyabette artan koroner ateroskleroz riskini azalttığını saptamışlardır.

Diyabette antioksidanların etkileri ile yapılmış klinik çalışmalarda bulunmaktadır. Paolisso ve ark. (1993) Tip 2 diyabetli hastalara 4 ay süre ile E vitaminini 900 mg/gün verdiklerinde insüline karşı dirençte azalma ve buna bağlı olarak kan glikoz düzeylerinde azalma bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu tablonun iyileşmesine bağlı olarak diyabet sonucu oluşan oksidatif stres parametrelerinde de azalma saptadıklarını belirtmişlerdir . Ceriello ve ark. (1991) 2 ay diyabet hastalarına E vitaminini iki farklı dozda günde 600 ve 1200 mg verdiklerinde glikozillenmiş hemoglobin düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlardır .

Bursell ve ark.(1999) da günde 1800 IU E vitamini alan Tip 1 diyabet hastalarının renal fonksiyonlarında iyileşme olduğunu ve E vitamini ilavesinin diyabetik retinopati ve nefropatinin oluşum risklerini azaltabileceğini bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda 250 mg C vitamini, 100mg E vitamini, 400 mg folik asit ve 100 mg chromium picolinat kombinasyonu verildiğinde diyabete bağlı oksidatif stres parametrelerinin düzeldiği ve kardiyovasküler sisteme olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (Gaede ve ark. 2003). Ancak yapılan başka bir çalışmada ise diyabetli hastalarda 4.5 sene süresince ramipril (10mg/gün) tedavisi ile birlikte verilen 400 IU/gün E vitamininin kardiyovasküler sisteme herhangi olumlu bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Lonn ve ark. 2001). Yine yapılan farklı çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda uzun süreli C vitamini kullanımının eritrositlerde sorbitol birikimini azalttığı, diyabette görülen vasküler damar bozulmalara karşı koruyucu etki gösterdiği ayrıca glukoz ve lipit metabolizmaları üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (Cunningham ve ark. 2013).

Sonuç olarak; diyabette antioksidan tedavinin etkileri ile ilgili tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde antioksidan tedavilerin dozu, süresi gibi faktörlerin etkili olabileceği görülmektedir. Günümüzde sentetik antioksidanların yanı sıra ayrıca bitkilerin yapısında bulunan antioksidan maddelerinde diyabet gibi oksidatif stresin arttığı hastalıklarda tedavi/destekleyici olarak olumlu etkileri olacağı belirtilmektedir (Li ve ark. 2004).

2.6. Bitkilerde Bulunan Doğal Antioksidanlar

Bitkilerin hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılması çok eski dönemlere dayanmaktadır. Eski uygarlıklara ait kitabelerden ve arkeolojik çalışmalar sonucunda elde edilen materyallerden bitkilerin tedavi amcı ile kullanılmaya o dönemlerden başladığı anlaşılmaktadır. Tarih öncesi dönemler olan Yontma taş devri (M.Ö. 50 000) Mezopotamya dönemi; Sümer, Akad, Asurlar ve M.Ö. 1550'de Mısır dönemine ait arkeolojik veriler ve yazılmış kitabelerde bu bilgilere rastlanmıştır. Daha sonra Hitit, Grek, Roma, Bizans, İslam, Selçuklu ve Osmanlı dönemindeki alimlerin bir çok bitkiyi hastalıkları tedavi etmek için kullandığını gösteren kayıtlar bulunmuştur.

Yine 19. Yüzyıl başlangıcında ve sonrasında tıbbi bitkiler ile ilgili dikkat çeken çalışmaların yapıldığı, bu dönemde aynı zamanda ilaç sanayisinde de ilerlemelerin olduğu görülmektedir.

19. yüzyıl sonunda ve 20. yüzyıl başında, vitaminlerin ve antibiyotiklerin keşfinin yapılmasıyla bilimde büyük gelişmelerin yaşanacağı yeni ufuklar açılmış ve günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte bitkilerin tedavi amaçlı kullanımları ile ilgili bilim adamlarının çalışmaları daha da yoğunlaşmıştır. Bitkilerden elde edilen ilaçlar; bir yada birden daha fazla bitkinin işlenmesi yada işlenmemiş haliyle tedavi edici ve insan sağlığı için yararı olduğu düşünülen maddeler olarak kabul edilmektedir. Gerek bilim adamlarının gerekse insanların bitkisel tedaviye yönelmelerinin temelinde bitkisel kaynakların doğal olması, içeriklerinde zengin antioksidan maddelerin bulunması, maliyetlerinin düşük olması ve ilaçlar gibi yan etkilerinin olmamasından kaynaklanmaktadır. Bitkisel kaynaklı temel antioksidanların bazıları aşağıda açıklanmaya çalışılmıştır (Cömert ve ark. 2014, <http://www.saglikpark.com>, 2008).

2.6.1. Karotenoidler

Karotenoidler yağda çözünebilir sebzelerde ve meyvelerde bulunan sarı, turuncu ve kırmızı renkte olan pigmentlerdir. Karotenoidler, kimyasal yapılarına göre karotenler, ksantofiller, karotenoid ketonlar ve karotenoid asitler olarak dört ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar arasında doğada en yaygın bulunan β -karotendir ve elli farklı karotenoid arasında β -karoten en yüksek provitamin A aktivitesine sahiptir (Krinsky ve Johnson 2005). Karotenoidler; reaktif oksijen türleri ve serbest radikallere karşı güçlü antioksidan özelliğe sahiptir (Koca ve Karadeniz 2003). Karotenoidlerin bir antioksidan olarak kalp hastalığının görülme riskini azaltabileceğini ancak araştırmacıların bu konuda daha fazla *in vivo* ve *in vitro* çalışmalara gerek olduğunu belirtmişlerdir (Barba ve ark. 2006).

Antioksidan kapasiteleri yüksek olan en önemli karotenoidler şunlardır:

Likopen

Likopen doğal olarak bulunan yaklaşık 600 karotenoidden birisidir. Likopenin güçlü antioksidan, özelliği tekli oksijenleri yakalama ve serbest radikalleri temizlemesinden dolayıdır ve bu sayede oksidatif stresin oluşturabileceği hasarlara karşı hücreleri koruyabileceği belirtilmiştir. Karotenoidler arasında en önemli olanı likopendir. Likopen domates, karpuz, pembe greyfurt, kuşburnu ve papatyada bulunur ve onlara rengini verir. Tüm karotenoidlerde olduğu gibi likopende sıcaklığa karşı duyarlıdır ve likopen

üzerine sıcaklığın olumlu etkileri vardır. Örnek verilecek olursa; domates gibi likopence zengin besinler pişirildiğinde likopenin protein komplekslerinden serbest hale geçmesiyle insan vücudu bundan daha fazla yararlanır. İnsanlar karotenoid sentezleyemediklerinden onları dışarıdan almak zorundadır. Likopen ile ilgili yapılan çalışmalarda, diyabet, kanser, koroner kalp hastalığı gibi hastalıklara ve bunlara bağlı olarak oluşan oksidatif strese karşı antioksidan olarak güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark. 2013, Duzguner ve ark. 2008).

β-Karoten

β -karoten, A vitamininin provitamini olup vücutta A vitamini düzeyi düştüğünde vitamin A ya çevrilir. Bitkilerde görülen farklı sarı, kırmızı ve turuncu tonları β -karotenden kaynaklanır. Özellikle başta havuçta olduğu gibi turuncu renge sahip meyvelerin ve sebzelerin β karoten içeriği çok zengin olup ısıdan, ışıktan ve hava ile temas ettiğinde oksijenden etkilenecek yapısında bozulmamalar oluşabilir. Tüm karotenoidlerde olduğu gibi β-karoten de yağda çözünür ve ayrıca güçlü antioksidan özelliğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda β -karoten antioksidan etkisini, ortamdan peroksil radikallerini ve singlet oksijeni temizleyip LDL'nin okside olmasını engelleyerek gösterdiği belirtilmiştir (Woodall ve ark. 1997, Rao ve Rao 2007). Ayrıca kanseri önlemede ve diyabette gelişen oksidatif strese karşı güçlü antioksidan etki gösterdiği de saptanmıştır (Druesne-Pecollo ve ark. 2010, Sluijs ve ark.2015).

Lutein

Lutein sadece bitkiler tarafından sentezlenir ve ıspanak, kara lahananın yanı sıra yeşil sebzelerin yapraklarında lutein yönünden oldukça zengindir. Hayvanlar luteini doğrudan ya da dolaylı yollarla bitkilerden sağlar. Lutein retinadaki ana pigment olup insanlarda maküler pigment olarak bilinen lutein (L), zeaksantin (Z) ve mezo-zeaksantin (MZ) merkezi retinada birikir ve bu hidroksi karotenoidler biyokimyasal yapılarının doğası gereği reaktif oksijen türlerini nötralize etmede ve retinada (biyolojik antioksidanlar) oksidatif hasarı önlemede yardımcı olurlar (Mares ve ark. 2013). İnsanlar lutein yönünden zengin sebzeleri tükettiklerinde maküler dejenerasyon veya katarak hastalığı oluşma riski azalmaktadır (Neelam ve ark. 2017).

Ayrıca luteinin retinayı çok fazla miktardaki ışığa karşı koruduğu ancak yaşın ilerlemesiyle luteinin miktarında azalmalar olabileceğide belirtilmektedir (Kasnak ve Palamutoğlu 2015). Diyabette lutein kullanımının tam kesin olmamakla beraber yararlı olabileceği ve bununla ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir.

2.6.2. Polifenoller

Polifenoller hemen neredeyse bütün meyvelerde ve sebzelerde azyada çok miktarda bulunabilirler. Polifenoller fenolik asitler, flavonoidler ve flavonoid olmayanlar (Hidrolizlenebilir taninler) olarak üçe ayrılır (Neo ve ark.2010). Polifenoller antioksidan etkiye sahiptirler ve antioksidan özelliklerindeki ortamdaki serbest radikalleri bağlayarak yada demiri indirgeyerek gösterirler (Pulido ve ark.2000). Bir antioksidan olan polifenoller biyoaktivite yönünden çok zengindirler. Polifenoller diyetle günlük 1gr alındığı zaman, C vitaminin alımına göre en az 10 kat daha değerli olduğu belirtilmiştir (Scalbert ve ark.2005). İşte bu sebeple polifenollerin antioksidan olarak çok güçlü olduğu kabul edilmiş olup yapılan pek çok çalışmada bu görüşleri destekler niteliktedir. Polifenollerin *in vivo* olarak endotel fonksiyonları koruyucu (Caton ve ark.2010), hücre sinyal iletimine katkı sağlayıcı özelliklerinin yanında enfeksiyonlara karşı güçlü etkileri olduğuda belirtilmektedir (Sies ve ark.2005).

Fenolik bileşikler beslenme fizyolojisi üzerinde faydalı etki gösterdikleri için biyoflavonoidler olarak isimlendirilir. Ayrıca kapiller dolaşımın geçirgenliği üzerinde düzenleyici etkisinin olması ve kan basıncını düşürme yönünde etki göstermesi nedeniyle P faktörü (Permeabilite Faktörü) yada P vitamini olarakta adlandırılabilir. Hayvan modellerinde ve şimdiye kadar gerçekleştirilen bir çok insan çalışmasında, polifenoller ve polifenollerden zengin besinlerin tüketilmesi sonrasında kan glikoz düzeyinin azaldığı, akut insülin sekresyonunun ve insüline duyarlılığın arttığı saptanmıştır. Polifenollerin kan glikoz düzeyine etki mekanizmaları şunlardan biri yada daha fazlası ile olabilir. Bunlar 1- Bağırsaktan karbonhidrat sindirimi ve glukoz emiliminin inhibisyonu 2- Pankreas β -hücrelerinden insülin sekresyonunun uyarılması 3- Karaciğerden glukoz salınımının modülasyonu, 4- İnsüline duyarlı dokularda insülin reseptörlerinin aktivasyonu 5- Glikoz alımını ve modülasyonu gibi hücre içi sinyal yollarını ve gen ifadelerini etkileyerek gösterir (Hanhineva ve ark. 2010).

Flavonoidler

Flavonoidler, meyveler, sebzeler, kabuklu yemişler, tahıl tohumları, kakao, okolata, çay, soya, kırmızı şarap, otlar ve içecek ürünlerinde bulunan 6000 fenolik bileşiğin büyük bir sınıfını temsil eder (Arts ve Hollman 2005). Flavonoidler gıdalarda en yaygın bulunan polifenollerdir. Flavonoidlerin serbest radikallerin temizlenmesinde enzim aktivitelerinin düzenlemesinde ve hücre çoğalmasının inhibe edilmesinde önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca yapılan çalışmalarda antibiyotik ve antiallerjen özelliklerinin olduğu, diyare, ülser gibi çeşitli hastalıklara karşı iyileştirici etkisi olduğu da belirtilmiştir (Capanoğlu ve ark. 2013). Flavonoidlerin bir çoğu glutatyon-S-transferazı (GST) aktive eder. GST'de mutajenik özelliğe sahip ksenobiyotikleri detoksifiye ederek organizmaya olumlu yönde katkı sağlar (Coskun ve ark. 2005). *In vitro* olarak hayvan modeli ve bazı insan çalışmalarında polifenollerin, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını düzenlemede (hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direncini azaltması, yağ dokusu metabolizmasını hızlandırması gibi) fonksiyonlarının olduğu bulunmuştur (Bahadoran ve ark. 2013, Johnston ve ark. 2005, Jung ve ark. 2004).

Antioksidan kapasitesi bakımından en önemli flavanoidler şunlardır:

Flavanoller

Flavanoller flavanoidlerin en yaygın sınıfıdır. En önemli bileşikleri kuersetin, rutin, kaempferol, mirisetin ve izoramnetindir. Diyabeti önlemek ve tedavi etmek için flavanollerden antidiyabetik ilaç yapma amacıyla bir çok çalışmanın bu konuya odaklandığı görülmektedir. Bu alışmalar arasında diyabetik sıçanlara kaempferol verildiğinde; plazma glukoza ve insülin düzeyinin, lipit peroksidasyon ürünlerinin, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan düzeylerinin kontrol gruplarına yaklaştığı gözlenmiştir (Al-Numair ve ark. 2015). Yine bir çok çalışmada diyabette kuersetinin lipit peroksidasyonunu azalttığı, antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığı (SOD, GPX ve KAT gibi) ve GLUT2'yi inhibe ederek glikozun intestinal emiliminde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Coskun ve ark. 2005, Stewart ve ark. 2009). Başka bir çalışmada da diyabetik farelerin diyetine 100 mg / kg rutin ilave edildiğinde plazma glikozunda anlamlı azalma, insülin düzeylerinde ise anlamlı artış saptanmıştır (Prince ve Kamalakkannan2006).

Fernandes ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada rutininin, glukoneojenik etki gösterdiği ve karaciğerde lipit metabolizması ile ilgili enzimlerin aktivasyonunda rol oynadığını böylece oksidatif strese karşı etkili olduğunu bulmuşlardır.

Flavonlar

Flavon sınıfına ait temel bileşikler apigenin, luteolin olup başlıca maydanoz, kereviz ve zeytinde bulunmaktadır. Flavonlar açısından zengin besinlerin hiperglisemi gelişimine ve onun komplikasyonlarına karşı koruyucu rolü olabileceği ile ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmalar vardır. Diyabetik farelere apigenin uygulanmasında hiperglisemi önlenmiş ve KAT, SOD, GSH gibi hücrel antioksidanların aktivitesinde de artış saptanmıştır (Panda ve Kar 2007). Aynı zamanda diyabetik sıçanlarda diyetle krisin eklendiğinde glikoz ve lipid peroksidasyon düzeyinin düştüğü ve insülin seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir (Sirovina ve ark. 2013). Yine başka bir çalışmada flavonların antidiyabetik, anti-hipertansif ve vasküler komplikasyonları önleyebileceği belirtilmiştir (El-Bassossy ve ark. 2013).

İzoflavonlar

En çok bilinen bileşikleri genistein ve daidzein olup baklagiller ve soya fasulyesinde fazla miktarda bulunmaktadır. Çok sayıda çalışmada, izoflavonların antidiyabetik etkiye sahip olduğu özellikle de β -hücre proliferasyonu ve glikoz ile uyarılan insülin sekresyonu üzerine doğrudan etkileri olduğu gösterilmiştir. Cederroth ve ark. (2008) farelerde genistein içeren diyet soyasının iskelet kasında glukoz alınımını arttırarak insüline duyarlılığı geliştirdiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada daidzein tedavisi ile kan glikozunda ve TC seviyelerinde azalma olduğu belirtilmiştir (Cheong ve ark. 2014). Ayrıca, başka bir çalışmada da diyabetik farelere genistein takviyesi yapıldığında oksidatif stress, inflamasyon, nöropatik ağrı ve vasküler yetersizliğe karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (Valsecchi ve ark. 2011). El Kordy ve Alshahrani (2015) yaptığı çalışmada genisteinin β -hücre kaybını, glukoz ve insülin düzeylerini iyileştirdiğini göstermişlerdir.

Antosiyaninler

Antosiyaninler, çeşitli bitki türlerinde bulunup, meyvelerin, yaprakların, tohumların, gövdelerin ve çiçeklerin kırmızı-mavi renginden sorumlu olan önemli doğal biyoaktif pigmentlerdir (Kumar ve ark. 2015). Antosiyaninler; siyanidin, delphinidin ve pelargonidin türevlerini içerir. *In vivo* olarak bu türevlerin diyabet ve oksidatif stresi önlediği gösterilmiştir. Bu doğal pigmentlerin antioksidan, antikanser, diyabetik retinopati, antiinflamatuvar ve üriner enfeksiyonların önlenmesinde etkili olduğu saptanmıştır (Yılmaz 2010). Ayrıca çekici renkleri nedeniyle de gıda sanayisinde de kullanılmaktadır. (Clifford 2000). Antosiyaninlerin, düşük yoğunluktaki lipoprotein konsantrasyonunu önlediği çalışmalarda gösterilmiştir. Gharip ve ark. (2013) diyabetik farelere 8 hafta 100 mg / kg delphinidin verilmesi sonucunda HbA1C'nin glikasyon oranını azalttığını bulmuşlardır. Mirshekar ve ark.(2010) ise diyabetik sıçanlara pelargonidin verildiğinde TBARS oluşumunu azalttığını saptamışlardır.

Kateşinler

En önemli flavonoid olup yeşil çayda bol miktarda bulunmaktadır. Başlıca kateşinler; (+) kateşin, (-) epikateşin, (+) gallokateşin, (-) epigallokateşindir. Antioksidan ve antikanserojen etkisi yönünden çok dikkat çekmektedir. Ayrıca obeziteyi önlemede etkili olabileceğini bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Kateşinin plazmada yarılanma süresi kısa olup nütrosötik etkisinden yaralanmak için sık olarak alınması gerekir. Yeşil çayda bulunan kateşinlerin hayvanlarda kan glikoz seviyelerini düşürdüğü ve kanda ROS düzeyini azalttığı belirtilmiştir (Yana ve ark. 2012). STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, 8 hafta boyunca (25 mg / kg) kateşinin oral olarak verilmesi sonucunda kan glikoz ve serum TG düzeylerindeki artışın önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Roghani ve Baluchnejadmojarad 2010). Yine bir çok hücre kültürü çalışmalarında yeşil çay ekstaktının hepatic glikoneojenezisi azaltarak kan glikozunu azalttığını bulmuşlardır. Yine Taş ve ark. (2005) STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yeşil çayın kan glikozunu, lipit düzeylerini yine plazma ve doku MDA düzeylerini azalttığını ve oksidatif strese karşı iyi geldiğini bulmuşlardır.

Fenolik Asitler

Bitkilerin yapısında genel olarak fazla miktarda organik asitler ve şekerlerle esterleşmiş şekilde bulunurlar (Balasundram ve ark. 2006). Fenolik asitlerin, kanser yada kalp hastalıkları gibi pek çok kronik hastalıkların oluşmasına neden olan serbest radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerini ortamdaki temizlemede antioksidan olarak güçlü etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Yu ve ark. 2003). Epidemiyolojik olarak yaptıkları çalışmada, peroksit radikallerinin neden olduğu oksidasyonları önlemede fenolik asitlerin çok etkili olduğunu saptamışlardır. db / db fareleriyle yapılan çalışmada farelere pirinç kepeğinin fenolik asit fraksiyonununun 17 gün süre ile verilmesi sonunda hipoglisemik etki gösterdiği ayrıca karaciğer glikojen sentezini ve glukokinaz aktivitesini de arttırdığını göstermişlerdir (Jung ve ark. 2007). Ayrıca fenolik asitlerin enfeksiyonları önlemede, bağışıklık sistemini güçlendirmede ve kan dolaşımını düzenlemedeki özelliklerinden dolayı anti-aging etkisi olabileceği de belirtilmiştir (Ravichandran ve ark.2012).

Hidrolizlenebilir Taninler

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

2.7. *Teucrium leuocladum* ve Diyabet ile İlişkisi

Yapılan araştırmalarda yaklaşık 200'den fazla bitkinin antidiyabetik özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir ve bu bitkilerde kanıtlanmış etki tarzlarına göre kategorize edilmiştir. Filistin'de yetişen *Teucrium leuocladum*'dur. *Teucrium* cinsi, Labiatae (*Lamiaceae*) familyasına ait bir türdür. *Teucrium leuocladum* Boiss. subsp. *leuocladum* bitkisinin Filistin'de yayılış gösterdiği farmakognosist Prof.Dr. Nidal Jaradat tarafından belirlenmiş ve teşhis edilmiş olup yerel olarak da "Ja'adh" adı altında bilinmektedir (Bahramiki ve Razieh 2012).

Aynı zamanda Türkiye de Lamiaceae familyasının en önemli gen merkezlerinden biridir. Lamiaceae familyasına ait cinslerden biri olan *Teucrium leuocladum subsp. leuocladum* sadece Filistin, Mısır ve İsrail’de yayılış göstermektedir. Filistinde, dağlık ve tepelik bölgelerde Nablus, El-Halil, Ramaallah, Doğu Kudüs’te yetişir. Mısırdaki ise çölle bütünleşen Sina dağında yetişmektedir.

Lamiaceae familyası 45 cins ve yaklaşık 574 tür ile temsil edilir. *T. leuoclada*, çok nadir görülen aromatik özelliğe olan 15-30 cm boyunda, kısa çalı yabani bir bitkidir. Bitkinin rengi yeşile benzer, kurşuni veya gümüşü rengi andırır. Bitkinin sapları ve dalları düz, yuvarlaktır. Yaprakları bitki sapında karşılıklı yerleşim göstermektedir ve yapraklar bitkinin toprağa yakın alt kısmında bol miktarda bulunurken bitkinin üst kısmında birkaç tane yaprak bulunur. Çiçekler dalların uçlarında küreseldir ve açık sarı yada beyaz renkli olabilirler. Çiçeklenme dönemi Hazirandan- Ağustos kadar olan bir dönemde gerçekleşir. Bulunduğu yerler (habitat); kayalık yerler, kumlu bölgeler, Negev Çölü, Arava Vadisi’dir (Feinbrun-Dothan 1978).



Şekil 2.1. *Teucrium leuocladum* (<http://flora.org.il/en/plants/TEULEU/>)

Çoğu *Teucrium* türü biyolojik özellikleri çok yönlü olan bir bitkidir. Bu bitkinin hipoglisemik, hipolipidemik, hepatoprotektif, antioksidan, antipiretik, anti-inflamatuar, antiülser, antitümör, antibakteriyel (Gharaibeh ve ark. 1988, Roman-Ramos ve ark. 1991, Tarik ve ark. 1989, Fernandez ve ark. 1997, Galati ve ark. 2000, Rasheed ve ark. 1995, Couladis ve ark. 2003, Nagao ve ark. 1982, Sosa ve ark. 1994, Autore ve ark. 1984) etkiler göstermesi nedeniyle tıp alanında kullanıldığı görülmektedir.

Teucrium cinslerinden biri olan *Teucrium creticum L*, geleneksel olarak Filistin'de şeker hastalığını iyileştirmek için kullanılmaktadır (Ali-Shtayeh ve ark. 2012). Yine *Teucrium polium L*, diüretik, antipiretik, diaffetik, antispazmodik, anti-inflamatuvar, (Saad ve ark. 2005, Tariq ve ark. 1989) antibakteriyel (Mansouri 1999) ve antidiyabetik etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Esmaeili ve Yazdanparast, 2004). Ayrıca Filistinde halk arasında mide ve barsak problemleri, soğuk algınlığı, kadınlarda kısırlık ve depresyon tedavisi için de kullanılmaktadır (Ali-Shtayeh ve ark. 2012).

Teucrium türündeki bitkilerin yapısında monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, steroller, saponinler, iridoidler, flavonoidler, polifenolik bileşikler, alkaloidler ve uçucu yağlar bulunmaktadır (Eikani ve ark. 1999, Kamel ve Sandra 1994, Piozzi ve ark. 1998, Perez-Alonso ve ark. 1993, Glasby 1991, Rizk 1986, Wassel ve Ahmed 1974). *Teucrium* cinslerinden biri olan *Teucrium leuocladum* ise flavonoidler yönünden zengin olup bunlar içerisinde en fazla cirsimaritin bulunmaktadır ve sonrasında apigenin 7-glukosid, vicenin-2, apigenin 5-galloil-glukosid ve luteolin 7-glukosid bileşenlerini içermektedir (Kawashty ve ark. 1999).

Filistin halkı *Teucrium leuocladum* bitkisini bir çok hastalıkta çok yaygın olarak kullanmaktadır. Filistinde yaşayan diyabet hastalarının kan glikozuna iyi geldiğini düşünerek bu bitkiyi çay olarak çok sık tükettiği bilinmektedir. Yaptığımız literatür taramalarında ise bu bitkinin etken maddelerinin tespit edilmiş olduğu ancak gerek insan gerekse deney hayvanında diyabette glikoz düzeylerinin yanısıra oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak *Teucrium leuocladum* bitkisinden elde edilen extaktın diyabette oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL

3.1.1 Deney hayvanları ve bakım koşulları

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 40 adet 200-250 g ağırlığında Wistar türü erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deneysel çalışmaya başlamadan 3 hafta önce ısısı 18°C- 22°C arasında sabit tutulan özel odaya alındı. Üç sıçan bir kafeste olacak şekilde yerleştirildi ve standart diyet (pelet) yem ile beslendiler. Sıçanların su ve yem alımları serbest bırakıldı.

3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması

Deney grupları; her biri 10 sıçandan oluşmak üzere toplam dört gruba ayrıldı:

Grup 1: Normal kontrol (K)

Grup 2: Kontrol+*Teucrium leucocladum* ekstresinin intraperitoneal enjeksiyonu (K+TL)

Grup 3: Diyabet (D)

Grup 4: Diyabet+*Teucrium leucocladum* ekstresinin intraperitoneal enjeksiyonu (D+TL)

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

3.1.3. Diyabetin oluşturulması

Sıçanlarda Tip 1 diyabet streptozotocin'in (STZ), pH'ı 4.5 olan 20 mM sodyum sitrat tamponu içinde çözülüp ve sıçanlara tek doz (65 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyonu yapılarak oluşturuldu (Taş ve ark. 2014). Diyabet grubunu oluşturan sıçanların STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra kuyrukları kesilerek alınan kanda glikoz düzeyleri 200 mg/dl ve üzerinde olduğu tespit edildiğinde deneysel çalışma başlatıldı.

3.1.4. *Teucrium leucocladum* ekstresinin hazırlanması

Filistin'de Nablus bölgesinden toplanan toz halindeki 4 g *Teucrium leucocladum* subsp. *leucocladum* (toprak üstü kısmı) bitkisi, 150ml su ve %70'lik etil alkol çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra ekstrasyon cihazı olan Emilmak'ta 2 atm basınçta 40°C de ve 120

rpm'de 6 saat süre ile işleme tabi tutuldu. Elde edilen ekstraksiyon çözeltisi vakumlu evaporatör cihazı olan Sindirmek cihazında 0.3 atm 45° C de 120 rpm'de 3 saat süre ile buharlaştırıldı, ekstrakt çözeltisinde kalan su fazı Spray Dry cihazında 3500m³/dk hava ile ve aynı zamanda 42°C sıcaklıkta kurutularak toz haline getirildi ve çalışmaya kadar -20 ° C'de steril vidalı şişelerde saklandı .

3.1.5. *Teucrium leucocladum* ekstresinin verilışı

Teucrium leucocladum ekstresi grup 2 ve grup 4'teki sıçanlara 21 gün süre ile 100 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal (I.P.) enjeksiyon yoluyla verildi. Bütün deney gruplarının içme suları ve yemleri günlük olarak hazırlandı ve deney süresi boyunca 24 saatlik yem ve su tüketimi kontrol edildi. Kan glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ise haftada bir kez olmak üzere ölçüldü. Kan glikoz düzeyleri sıçanların kuyrukları kesilerek alınan kanda glukometre kullanılarak (Accutrend Glucometer ROCHE Diagnostics Products, Almanya) ölçüldü.

3.1.6. Örneklerin toplanması

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

3.1.7. Deneyde kullanılan araç, gereçler ve kimyasal maddeler

1. Spektrofotometre, "BeckmanCoulterDu 730 Uv/Vis" (ABD)
2. Santrifüj, "HettichRotofix 32" (Almanya)
3. Santrifüj"ependorf5415 D" (Almanya)

4. Homojenizatör “Heidolph RZR 2020” (Almanya)
5. Vortex, “HeidolphReax Top” (Almanya)
6. Isıtıcıly mayetik karıştırıcı, “MTOPS MS300HS” (Güney Kore)
7. Hassas terazi, “Kern PC” (Almanya)
8. Derin dondurucu (-20°C), “Uğur” (Türkiye)
9. Buzdolabı, “Arçelik” (Türkiye)
10. Mikroplatespektrofotometre, “Biotek µQuant” (ABD)
11. İnkübatör, “Thermo Scientific LabsystemsİEMS Incubator/Shaker HT” (Finlandiya)
12. Accutrend blood glucosemeters (Almanya)
13. Klinik kimya analiz cihazı, “Abbott ARCHITECT c8000” (ABD)
14. Otomatik pipet (100-1000 µL), “BiohitProline Plus” (Almanya)
15. Otomatik pipet (20-200 µL), “BiohitProline Plus” (Almanya)
16. Otomatik pipet (20-300µL), “Eppendorf” (Almanya)
17. Pipet ucu (100-1000 µL), “CappExpell” (Danimarka)
18. Pipet ucu (20-200 µL), “Corning” (ABD)
19. Pridin (> %99), “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No: 437611
20. 2-Tiyobarbitürük asit (TBA) (>% 98), “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No:T5500
21. Trikloroasetik asit (TCA), “Merck” (Almanya) K8at. No: 100807
22. Potasyum klorür (KCL), “BioshopCanadaInc.” (Kanada) Kat. No: POC308
23. Sodyum dodesil sülfat (SDS), “Merck” (Almanya) Kat. No: 817034
24. Asetik asit gliceal %99,5-%100, “Carlo Erba” (Fransa) Kat. NO:CE.302011
25. 1-Bütanol, “Merck” (Almanya) Kat. NO:101990
26. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat. no: 6462
27. Sodyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat. no: 6400
28. Tetramethoxypropane, “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No: BCBP6297V
29. Sodyumsitrat, “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No:6104939
30. 2-Propanol ,“Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No:278475
31. Streptozotocin (STZ), “Santa Cruz Biotechnology- Chemcruz” (ABD) kat No: U-9889
32. *Teucrium leuocladum* ekstraktı, Kale Firması, Edremit-BALIKESİR.

3.1.8. Deneyde kullanılan ticari kitleler

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

3.2. Yöntem

3.2.1. Doku MDA düzeyi ölçümü

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

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

Çizelge 3.1. Doku MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

	Ayıraç körü	Standart	Örnek
	0.2 ml. distile su	0.2 ml standart	0.2g.Homojenat
Sodyum dodesil sülfat	0.2 mL	0.2 Ml	0.2 mL
Asetik asit	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Tiyobarbitürik asit (TBA)	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Distile su	0.6 mL	0.6 mL	0.6 mL
Vortekslendi.60 dk kaynatıldı ve buzlu suda soğutuldu.			
Distile su	1 mL	1 mL	1 mL
N-Bütanol / Piridin	5 mL	5 mL	5 mL
Vortekslendi 20dk 3000 rpm' de santrifüj edildi. Üst faz absorbands532 nm' de köre karşı okundu.			

3.2.2. Plazma MDA düzeyi ölçümü

Malonaldehit'in (MDA), TBA ayırıcı ile asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli bir kompleks oluşturması ve oluşan bu rengin 535 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi yöntemi ile yapıldı (Kamal ve ark. 1989).

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

Çizelge 3.2. Plazama MDA ölçümü ve deneyin yapılışı

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

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

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

3.2.4. İnsülin enzim düzeyinin belirlenmesi

Deneyin prensibi; elisa kiti kullanılarak insülin enzim düzeyi (Sandiviç-Eliza metodunu içeren “Elab science, RAT Insulin (INS)”) tayin edildi ve sonuçlar spektrofotometrede okundu. Kit içerisinde çıkan mikro kuyucuklu plaka, sıçan-insülinine özgü bir antikor (INS) ile kaplanmış olup standart ile örnekler bu mikro kuyucuklara konuldu. Böylece konulan bu standart ve örnekler mikro kuyucuk içerisindeki spesifik antikor ile kombine edilmiş oldu. Daha sonra, sıçan INS ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş tespit antikoru, her mikro plakaya ardı ardına ilave edilerek inkübe edildi. Kit içerisinde yer alan “serbest bileşenler çözeltisi” mikro kuyucuklara eklenip yıkandı ve sonra substrat çözeltileri mikro kuyucuklara eklendi. Kontrol kuyucukları olan “Rat INS, “biyotinlenmiş tespit antikoru” ve Avidin-HRP konjugatı” antikor ile girdiği tepkime sonunda mavi renkte olduğu gözlemlendi ve sonrasında kit içerisinde yer alan “Stop çözeltisi” eklenerek enzim-substrat tepkimesi sonlandırıldı. Tepkimenin sonlanması ile daha önceden oluşan mavi rengin sarı renge döndüğü gözlemlendi.

Deneyin yapılışı; 100 µl standart ve örnekler kuyucuklara eklendi ve 90 dakika 37°C’ de inkübe edildi. Kuyucukların içerisinde yer alan sıvılar alındı. Ardından kuyucukların üzerine 100 µl “Biotinleşmiş tespit çözeltisi” eklendi ve 1 saat 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklar içerisinde bulunan sıvılar tekrardan alındı ve 3 kere yıkandı. Daha sonra kuyucukların içerisine 100 µl “HRP konjugatı” eklendi ve 30 dakika 37°C de inkübe edildi. Tekrardan kuyucuklar içerisindeki sıvılar alındı ve 5 kere daha yıkandı. Ardından 90 µl “substrat ayırıcı” eklendi ve 15 dakika 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µl “stop çözeltisi” eklendi. Stop çözeltisinin eklenmesiyle birlikte hemen 450 nm’de optik yoğunluk (OD) değerleri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Deney için kullanılan örneklerin optik yoğunluk (OD) değerleri, sıçan INS düzeyi OD'sinin standart bir eğrisi alındı ve kıyaslanarak hesaplanması yapıldı ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

3.2.5. Paraoksanaz enzim aktivitesinin ölçümü

Paraoksanaz enzim aktivitesi, “Rel Assay Diagnostics, “Full Automated Paraoxsanase-1 (PON-1) Enzym Activity Kit” kullanılarak kinetik spektrofotometrede tayin edildi. Deneyin prensibi; deneyde kullanılan örneklerdeki paraoksanaz enziminin, reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz etmesi ve oluşan üründeki absorban artışının absorban spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenmesine dayanmaktadır. Sonrasında non-enzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler hesaplandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edildi. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin yapılma aşamaları çizelge 3.3’ de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Deneyde kullanılan ayıraçlar ve deneyin aşamaları

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

Deneyin yapılışı; spektrofotometre küvetine 500 µL “ayıraç 1” konuldu ve üzerine 25 µL örnek ilave edildi, karıştırıldı. Daha sonra üstüne 25 µL “ayıraç 2” eklendi ve karıştırıldı. Tam ekleme anında bir kronometre de zaman başlatıldı. Hızlı bir şekilde spektrofotometrede 412 nm’ dalga boyunda absorban değerleri ölçüldü ve 30. saniye ile 150. saniyelerde ki absorban değerleri alınarak hesaplandı.

Hesaplama: Sonuç (U/L) = [(150. Saniye ABS – 30. Saniye ABS) /2] x 1202,84

3.2.6. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü

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

Çizelge 3.4. Deneyde kullanılan ayıraçlar

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

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

3.2.7. Plazma SOD enzimin miktarının kantitatif ölçümü

Immunoassay Sandiviç-Enzimini temel alan bu yöntemde “YL Biotech, Rat Super Oxidase Dismutase (SOD)” elisa kiti kullanılarak SOD enzim düzeyi spektrofotometrik olarak ölçüldü. İlk olarak deneyde kullanılacak olan tüm ayıraçlar, örnekler ve standartlar hazırlandı. Hazırlanan örneklere daha sonra standartlar ve ELISA çözeltileri eklendi ve reaksiyonun gerçekleşmesi için örnekler 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. İnkübe edildikten sonra örnekler 5 defa yıkandı. Kit içerisinde yer alan “Kromojen A” ve “Kromojen B” çözeltileri örneklere eklenerek renk oluşumunun gerçekleşmesi için 10 dakika 37°C’de tekrar inkübe edildi. Daha sonra oluşan reaksiyonu durdurmak için kit içerisinde bulunan “Stop Çözeltisi” eklendi. Reaksiyonun bitiş noktasının tespit edilebilmesi için örnekler 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyundaspektrofotometrik (Mikroplatespektrofotometre, “Biotek µQuant”) olarak ölçüldü ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Analiz aralığı: 0,05 ng/ml - 20 ng/ml

Hassaslık: 0,016 ng/ml

3.2.8. Plazma GPX enzim miktarının kantitatif ölçümü

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

Analiz aralığı: 0,5 ng/ml – 200 ng/ml

Hassaslık: 0,24 ng/ml

3.2.9. *Teucrium leuocladum* ekstresinin difenil-1-pikrihidrazil (DPPH) yöntemi ile antioksidan aktivite tayini

DPPH birçok örneğin radikal süpürme aktivitesini izlemek için çok tercih edilen bir metottur. Metodun çalışma prensibi; hidrojen atomu verme eğilimindeki bir madde (antioksidan) DPPH çözeltisiyle karıştırılarak DPPH radikalinde indirgenme görülmesi ve bu çözeltinin başlangıç aşamasında mor olan rengin kaybolması esasına dayanır. Sonrasında ise 517 nm dalga boyunda rengi mor olan çözeltinin absorbansındaki azalma ölçülerek reaksiyon takip edilir. Antioksidan aktivite ise başlangıç aşamasındaki DPPH derişiminin % 50’sinin azalması için harcanan antioksidan miktarını ifade eden IC50 (etkin konsantrasyon) değeri ile ifade edilir (Brand-Williams ve ark. 1995).

Deneyin yapılışı; Filistin bölgelerinden toplanan *Teucrium leuocladum* subsp. *leuocladum* ekstresi 1mg/ml konsantrasyonda Metanol ve Trolox ile karıştırılıp stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltiden alınarak metanol içinde 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40,

50, 80 ve 100 µg/ml oranında seyreltme yapıldı. Aynı anda hazırlanmış (%0.002 w/v) DPPH çözeltisi hem metanol hem de yukarıda bahsedilen çalışma solüsyonlarının her biri ile 1:1:1 oranında karıştırıldı. Daha sonra bahsedilen DPPH çözeltisinin metanol ile 1:1 oranında karıştırılmasıyla bir negatif kontrol çözelti hazırlandı. Bütün bu çözeltiler 30 dakika boyunca karanlık bir kabinde, oda sıcaklığında inkübe edildi. Kuluçka döneminin sonunda bu çözeltilerin 517 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak absorbansı tayin edildi. Kör olarak metanol çözeltisi kullanıldı. Trolox ve *T. leucocladum* ekstresinin antioksidan aktivitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{DPPH aktivitesinin \% inhibisyonu} = \frac{A-B}{A} \times 100\%$$

Burada *A* ve *B* sırasıyla körün ve ekstrenin absorbansını temsil eder.

Çalışılan *T. leucocladum* ekstresinin ve trolox'unher biri için antioksidan IC₅₀ standart sapmaları BioData Fit 1.02 programı (biyolog için uygun veri) kullanılarak hesaplandı. *T.leucocladum* ekstresinin yukarıda belirtilen farklı konsantrasyonlarda antioksidan aktiviteleri, trolox standartının antioksidan aktivitesi olarak ifade edildi (Jarardat ve ark. 2017).

$$\text{Trolox'a göre \% inhibisyon} = \frac{\text{Trolox IC}_{50}}{\text{ekstres IC}_{50}} \times \% 100$$

3.2.10. İstatiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packages of Social Sciences for Windows Standart Version23.0) paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama (ort) ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi yapılarak anlamlılık değeri p<0,05 olan sonuçlara ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Testlerde p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yem, Sıvı, Vücut Ağırlığı Değerleri

Kontrol+*T.leucocladum* grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yem alımında (sırasıyla $17,4 \pm 0,56$ g/24s ve $18,8 \pm 0,46$ g/24s), sıvı alımında (sırasıyla $34,5 \pm 1,1$ mL/24s ve $36,1 \pm 1,5$ mL/24s) ve vücut ağırlığında (sırasıyla $222,4 \pm 8$ g ve $226,4 \pm 3,2$ g) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Diyabet grubunda kontrol grubuna göre, yem alımı (sırasıyla $36,6 \pm 0,82$ g/24s ve $20,8 \pm 0,46$ g/24s, $p<0,01$) ve sıvı alımında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla $182,7 \pm 3,3$ mL/24s ve $38,1 \pm 1,5$ mL/24s; $p<0,01$), vücut ağırlığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $202,7 \pm 4$ g ve $266,4 \pm 3,2$ g; $p<0,01$).

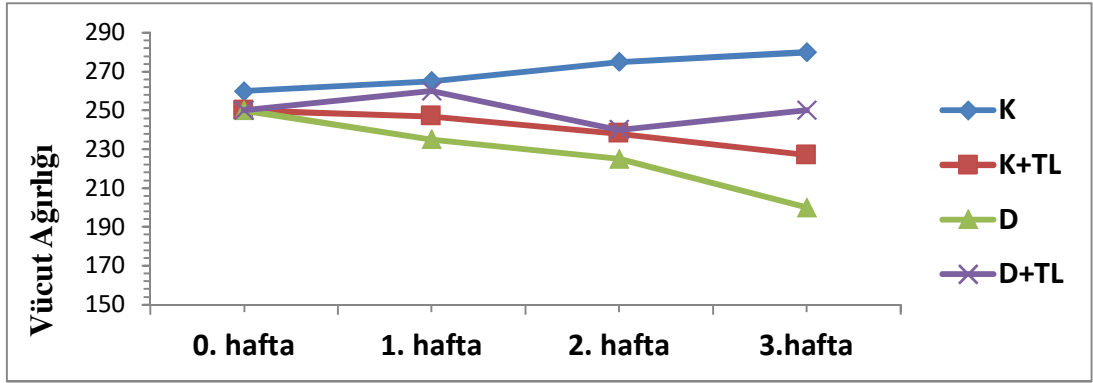
Diyabet+*T.leucocladum* grubunda diyabet grubuna göre yem alımında (sırasıyla $31,9 \pm 1$ g/24s ve $36,6 \pm 0,82$ g/24s; $p<0,05$) ve sıvı alımında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken (sırasıyla $61,2 \pm 1$ mL/24s ve $182,7 \pm 3,3$ mL /24s; $p<0,01$), vücut ağırlığında ise istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (sırasıyla $226,8 \pm 12$ g ve $202,7 \pm 4$ g) (Şekil 4.1, Çizelge 4.1).

Glikoz ve İnsülin Değerleri

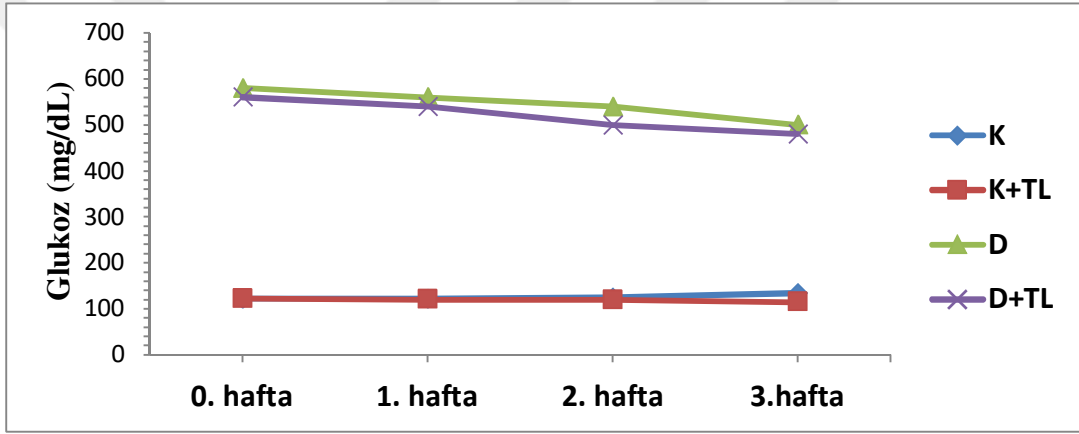
Kontrol+*T.leucocladum* grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz (sırasıyla $125,8 \pm 1,1$ mg/dL ve $126,2 \pm 3,4$ mg/dL) ve serum insülin (sırasıyla $1,6 \pm 0,24$ ng/mL ve $1,7 \pm 0,23$ ng/mL) düzeylerinde istatistiksel olarak anlam saptanmadı.

Diyabet grubunda kontrol grubuna göre kan glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla $534,2 \pm 10,6$ mg/dL ve $126,2 \pm 3,4$ mg/dL; $p<0,01$), serum insülin düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $0,5 \pm 0,08$ ng/mL ve $1,7 \pm 0,23$ ng/mL; $p<0,01$).

Diyabet+*T.leucocladum* grubunda diyabet grubuna göre kan glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken (sırasıyla $507,3 \pm 10,8$ mg/dL ve $534,2 \pm 10,6$ mg/dL; $p< 0,05$) serum insülin düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla $0,99 \pm 0,08$ ng/mL ve $0,5 \pm 0,08$ ng/mL; $p<0,01$) (Şekil 4.2, Çizelge 4.1).



Şekil 4.1 .Kontrol (K),Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL) gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen vücut ağırlığı değişimi.



Şekil 4.2. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL) gruplarında 3 haftalık periyotta meydana gelen kan glikoz değişimi.

Çizelge4.1.Kontrol (K),Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL) gruplarında yem, sıvı alımı, vücut ağırlığı, glukoz ve insülin değerleri (Ort ± SEM).

Parametreler	K	K+TL	D	D+TL
Yem alımı (g/24s)	17,4± 0,46	18,8 ± 0,56	36,6 ± 0,82 ^{a**}	31,9 ± 1 ^{b*}
Sıvı alımı (mL/24s)	34,5 ± 1,5	36,1 ± 1,1	182,7 ± 3,3 ^{a**}	61,2 ± 1 ^{b**}
Vücut ağırlığı (g)	255,4 ± 3,2	226,4 ± 8	202,7 ± 4 ^{a**}	226,8 ± 12
Glikoz (mg/dL)	126,2 ± 3,4	125,8 ± 1,1	534,2 ± 10,6 ^{a**}	507,3 ± 10,8 ^{b*}
İnsülin (ng/mL)	1,7 ± 0,23	1,6 ± 0,24	0,5 ± 0,08 ^{a**}	0,99 ± 0,08 ^{b**}

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

Lipit Değerleri

Kontrol+*T. leuocladum* grubunda kontrol grubuna göre serum trigliserit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken (sırasıyla 47,8 ± 2,8 mg/dL ve 78 ± 2,3 mg/dL; p<0,01),serum total kolesterol (TK) (sırasıyla 54,8 ± 0,8 mg/dL ve 58 ± 1,3 mg/dL) ve serum HDL-kolesterol düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi (sırasıyla 55,7 ± 3,2 mg/dL ve 53,6 ± 1,4 mg/dL).

Diyabet grubunda kontrol grubuna göreserum TK (sırasıyla 89,8 ± 3,7 mg/dLve 58 ± 1,3mg/dL; p<0,01) ve serum TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla 328,5 ± 38 mg/dL ve 78 ± 2,3 mg/dL; p<0,01),serum HDL-K düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla 47,1 ± 2,1mg/dLve53,6 ± 1,4mg/dL; p< 0,05).

Diyabet+*T.leuocladum* grubunda diyabet grubuna göreserum TK (sırasıyla 54,4 ± 2,2 mg/dLve 89,8 ± 3,7 mg/dL; p<0,01) ve serum TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken (sırasıyla 67,8 ± 3,1 mg/dL ve 328,5 ± 38 mg/dL; p<0,01), serum HDL-K düzeylerinde ise istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı (sırasıyla 55,4 ± 1,7 mg/dLve 47,1 ± 2,1 mg/dL) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Kontrol (K),Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL) gruplarında total kolesterol, trigliserit ve HDL-Kolesterol seviyeleri (Ort ± SEM)

Parametreler	K	K+TL	D	D+TL
Total Kolesterol (mg/dL)	58 ± 1,3	54,8 ± 0,8	89,8 ± 3,7 ^{a**}	54,4 ± 2,2 ^{b**}
Trigliserit (mg/dL)	78 ± 2,3	47,8 ± 2,8 ^{a**}	328,5 ± 38 ^{a**}	67,8 ± 3,1 ^{b**}
HDL-Kolesterol (mg/dL)	53,6 ± 1,4	55,7 ± 3,2	47,1 ± 2,1 ^{a*}	55,4 ± 1,7

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

SOD Değerleri

Kontrol+*T.leuocladum* grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, plazma SOD düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmazken (sırasıyla 0,97 ± 0,1ng/mL ve 0,89 ± 0,1 ng/mL), diyabet grubunda kontrol grubuna göre plazma SOD düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi (sırasıyla 1,37 ± 0,04 ng/mL ve 0,89 ± 0,1 ng/mL; p<0,01) ve Diyabet+*T.leuocladum* grubunda ise diyabet grubuna göre plazma SOD düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla 1,39 ± 0,08 ng/mL ve 1,37 ± 0,04 ng/mL).

GPX Değerleri

Kontrol+*T.leuocladum* grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, plazma GPX düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla 9,2 ± 0,31ng/mL ve 8,5 ± 0,24 ng/mL). Plazma GPX düzeylerinde; diyabet grubunda kontrol grubuna göre saptanan artış (sırasıyla 9,9 ± 0,42ng/mL ve 8,5 ± 0,24 ng/mL; p<0,05) ile Diyabet+*T.leuocladum* grubunda diyabet grubuna göre saptanan artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla 11,7 ± 0,59 ng/mL ve 9,9 ± 0,42; p<0,05).

PON ve ARE Değerleri

Kontrol+*T.leuocladum* grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PON aktivitesinde (sırasıyla 187,9 ± 11,3 Ü/L ve 135,3 ± 8,8 Ü/L; p<0,05) ve ARE aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla 175,3 ± 5,2 Ü/L ve 141,8 ± 1,6 Ü/L; p<0,01).

Diyabet grubunda kontrol grubuna göre, PON aktivitesinde (sırasıyla $61,5 \pm 2,1$ Ü/L ve $135,3 \pm 8,8$ Ü/L; $p < 0,01$) ve ARE aktivitesinde (sırasıyla $60,7 \pm 2,8$ Ü/L ve $141,8 \pm 1,6$ Ü/L; $p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken Diyabet+*T. leuocladum* grubun diyabet grubuna göre PON aktivitesinde (sırasıyla $137,8 \pm 20$ Ü/L ve $61,5 \pm 2,1$ Ü/L; $p < 0,01$) ve ARE aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla $158,5 \pm 9,5$ Ü/L ve $60,7 \pm 2,8$ Ü/L; $p < 0,01$) (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+TL), Diyabet(D), Diyabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL) gruplarında plazma süperoksit dismutaz (SOD), plazma glutatyon peroksidaz (GPX), paraoksonaz(PON) ve Arilesteraz (ARE) aktivitesi değişimi (Ort \pm SEM)

Parametreler	K	K+TL	D	D+TL
Plazma GPX (ng/mL)	$8,5 \pm 0,24$	$9,2 \pm 0,31$	$9,9 \pm 0,42^{a*}$	$11,7 \pm 0,59^{b*}$
Plazma SOD (ng/mL)	$0,89 \pm 0,1$	$0,97 \pm 0,1$	$1,37 \pm 0,04^{a**}$	$1,39 \pm 0,08$
PON (Ü/L)	$135,3 \pm 8,8$	$187,9 \pm 11,3^{a*}$	$61,5 \pm 2,1^{a**}$	$137,8 \pm 20^{b**}$
ARE (Ü/L)	$141,8 \pm 1,6$	$175,3 \pm 5,2^{a**}$	$60,7 \pm 2,8^{a**}$	$158,5 \pm 9,5^{b**}$

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

Doku MDA Değerleri

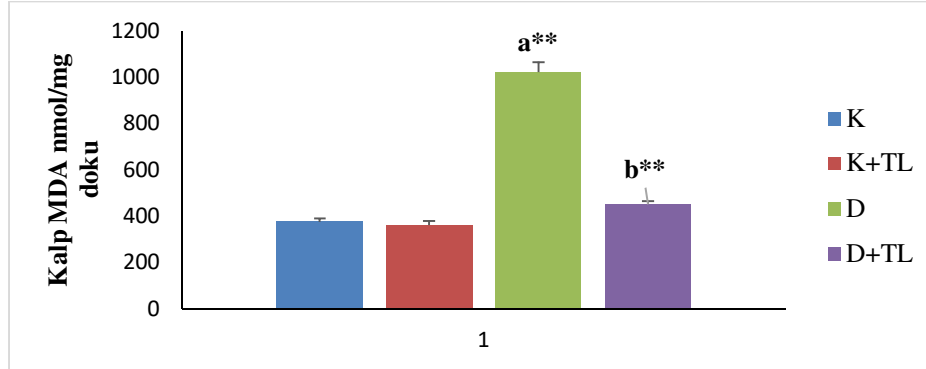
Kontrol+*T.leuocladum* grubunda kontrol grubuna göre kas doku MDA düzeyleri; (sırasıyla $311,2 \pm 11$ nmol/mg doku ve $374,3 \pm 6,7$ nmol/mg doku; $p < 0,01$) ve karaciğer doku MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $287,8 \pm 44$ nmol/mg doku ve $444 \pm 14,5$ nmol/mg doku; $p < 0,05$). Aynı zamanda böbrek doku MDA (sırasıyla $538,4 \pm 11$ nmol/mg doku ve $540,3 \pm 13$ nmol/mgdoku) ve kalp doku MDA düzeylerinde bir azalma gözlemlense de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $362,6 \pm 19$ nmol/mg doku ve $377,7 \pm 14,5$ nmol/mg doku). Diyabet grubunda kontrol grubuna göre kalp dokusunda (sırasıyla $1021,4 \pm 45$ nmol/mg doku ve $377,7 \pm 14,5$ nmol/mg doku; $p < 0,01$), böbrek dokusunda (sırasıyla $1003,6 \pm 31$ nmol/mg doku ve $540,3 \pm 13$ nmol/mg doku; $p < 0,01$), kas dokusunda (sırasıyla $686,3 \pm 43$ nmol/mg doku ve $374,3 \pm 6,7$ nmol/mg doku; $p < 0,01$)

ve karaciğer dokusunda (sırasıyla $913,5 \pm 35$ nmol/mg doku ve $444 \pm 14,5$ nmol/mg doku; $p < 0,01$) MDA düzeylerinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlıydı.

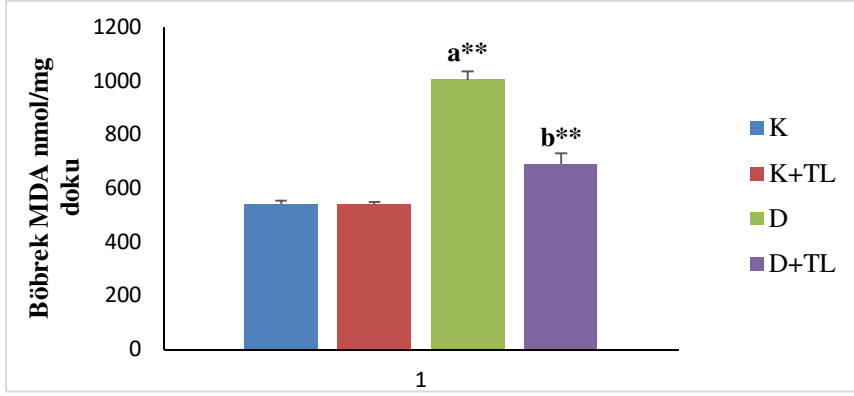
Diyabet+*T.leucocladum* grubu diyabet grubu ile karşılaştırıldığında göre kalp dokusunda (sırasıyla $452,9 \pm 13,4$ nmol/mg doku ve $1021,4 \pm 45$ nmol/mg doku; $p < 0,01$), böbrek dokusunda (sırasıyla $689,4 \pm 40$ nmol/mg doku ve $1003,6 \pm 31$ nmol/mg doku; $p < 0,01$), kas dokusunda (sırasıyla $313,9 \pm 34$ nmol/mg doku ve $686,3 \pm 43$ nmol/mg doku; $p < 0,01$) ve karaciğer dokusunda (sırasıyla $747,8 \pm 25$ nmol/mg doku ve $913,5 \pm 35$ nmol/mg doku; $p < 0,01$) MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Çizelge 4.4).

Plazma MDA Değerleri

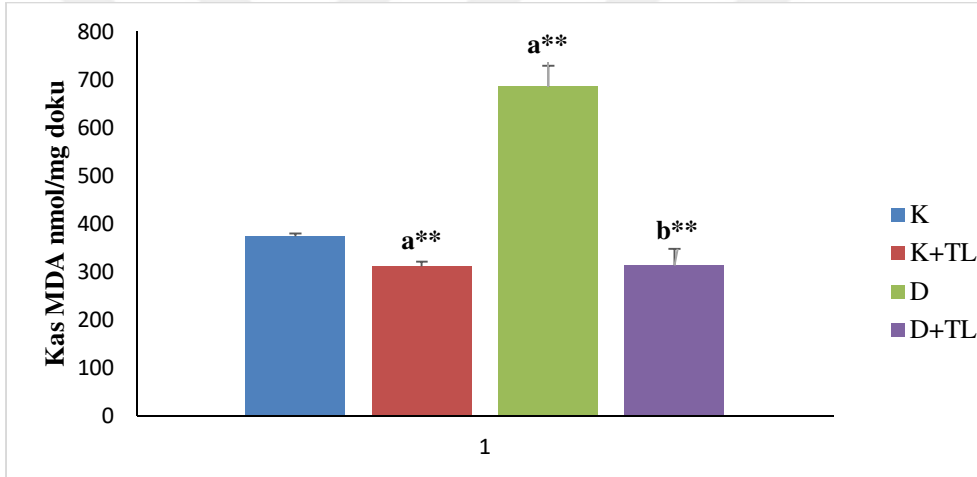
Kontrol+*T.leucocladum* grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $8 \pm 0,2$ nmol/mL ve $8,8 \pm 0,1$ nmol/mL; $p < 0,05$). Diyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken (sırasıyla $11,5 \pm 0,25$ nmol/mL ve $8,8 \pm 0,1$ nmol/mL; $p < 0,01$), Diyabet+*T.leucocladum* grubunda ise diyabet grubuna göre anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $8,4 \pm 0,3$ nmol/mL ve $11,5 \pm 0,25$ nmol/mL; $p < 0,01$) (Şekil 4.7, Çizelge 4.4).



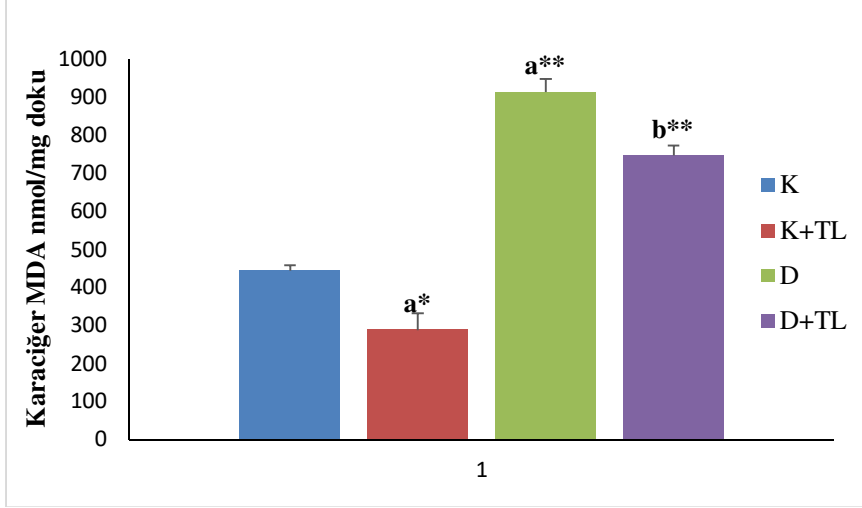
Şekil 4.3. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leucocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leucocladum* (D+TL) gruplarında Kalp MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$



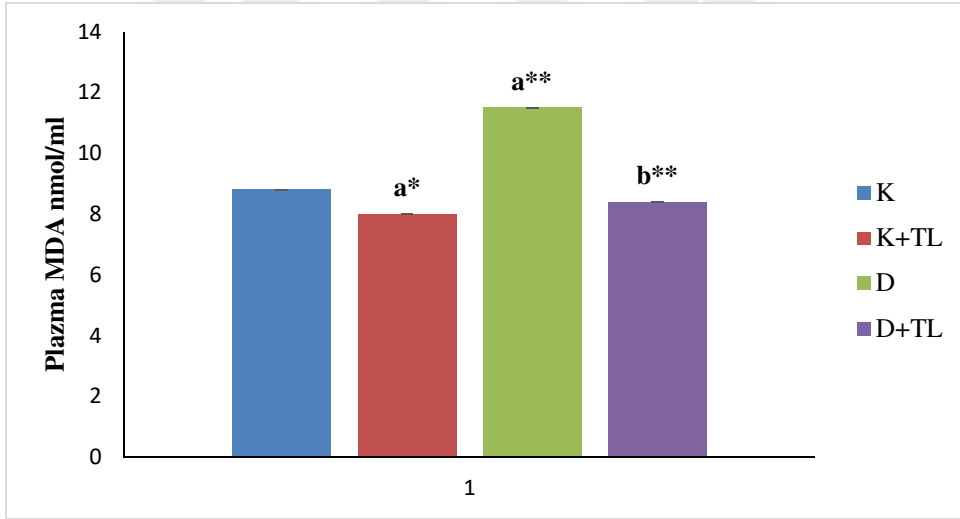
Şekil 4.4. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leucocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leucocladum* (D+TL) gruplarında Böbrek MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



Şekil 4.5. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leucocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leucocladum* (D+TL) gruplarında Kas MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



Şekil 4.6. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabet+*Teucrium leuocladum* (D+TL) gruplarında Karaciğer MDA Düzeyleri.^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01



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

Çizelge 4.4. Kontrol (K), Kontrol+*Teucrium leuocladum* (K+TL), Diyabet (D), Diyabetik+*Teucrium leuocladum* (D+TL) gruplarında Kalp, Kas, Karaciğer ve Böbrek Doku ve plazma Malondialdehit (MDA) (Ort ± SEM).

Parametreler	K	K+TL	D	D+TL
Kalp MDA (nmol/mg doku)	377,7 ± 14,5	362,6 ± 19	1021,4 ± 45 ^{a**}	452,9 ± 13,4 ^{b**}
Böbrek MDA (nmol/mg doku)	540,3 ± 13	538,4 ± 11	1003,6 ± 31 ^{a**}	689,4 ± 40 ^{b**}
Kas MDA (nmol/mg doku)	374,3 ± 6,7	311,2 ± 11 ^{a**}	686,3 ± 43 ^{a**}	313,9 ± 34 ^{b**}
Karaciğer MDA (nmol/mg doku)	444 ± 14,5	287,8 ± 44 ^{a*}	913,5 ± 35 ^{a**}	747,8 ± 25 ^{b**}
Plazma MDA (nmol/ mL)	8,8 ± 0,1	8 ± 0,2 ^{a*}	11,5 ± 0,25 ^{a**}	8,4 ± 0,3 ^{b**}

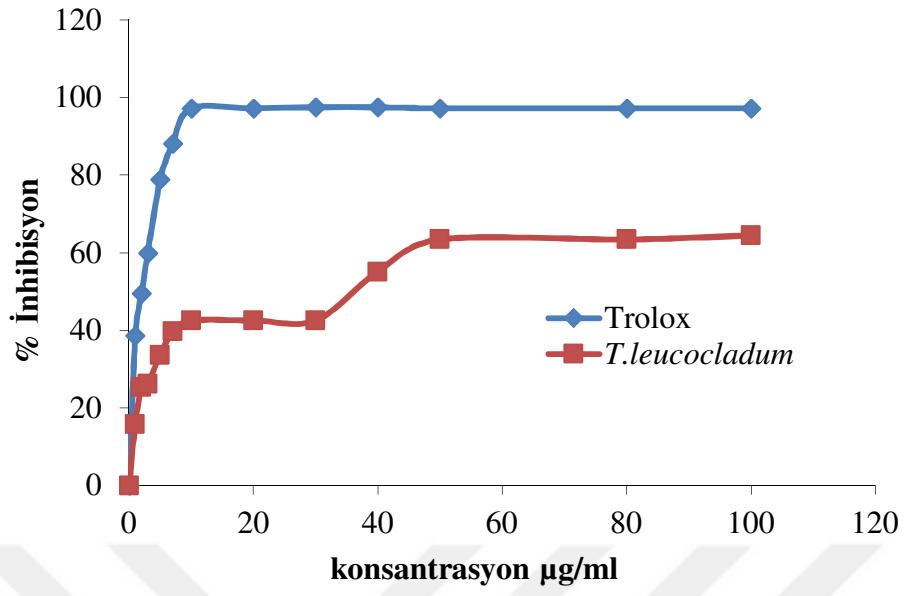
^a : Kontrol grubu ile karşılaştırma ^b : Diyabet grubu ile karşılaştırma
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p< 0.05, **p< 0.01

4.9. DPPH Tayini Değerleri

T.leuocladum ekstresinin antioksidan aktivitesini göstermek için DPPH yöntemi ve standart bileşiği olarak Trolox kullanılmıştır. *T. leuocladum* için hesaplanan IC₅₀ (Çizelge 4.5.) trolox standart referans değerlerine göre hem standart Trolox hemde *T.leuocladum* için kullanılan konsantrasyonlar 1–100µg/ml arasında bulunmuştur (şekil 4.8).

Çizelge 4.5. *Teucrium leuocladum* hesaplanan IC₅₀.

	IC ₅₀ (µg /ml)
<i>T.leuocladum</i> subsp. <i>Leuocladum</i> ekstresi	25.7
Trolox (standart bileşiği)	2.09



Şekil 4.8. Trolox standartının ve *Teucrium leucocladum* ekstresinin antioksidan aktivitesi.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde diyabetes mellitusta görülen hiperglisemiye azaltmak için insülin kullanılmasının yanı sıra çeşitli tedavi yaklaşımlarında bulunmaktadır. Sülfonilüreler gibi ajanlar pankreatik adacıktan insülin salgılanmasını uyararak glikoz kullanımının arttırılmasını sağlar. Metformin gibi ilaçlar karaciğerde glukoneojenezisi azaltarak etki gösterirken α -glukosidaz inhibitörleri de gastrointestinal sistemden glikoz emilimini engelleyerek etki gösterirler. Ancak, bu tedavilerin tümü sınırlı etkiye sahip olmakla birlikte çeşitli yan etkileride bulunmaktadır. Araştırmacılar bütün bu sebeplerden dolayı yeni tedavi ajanlarının bulunması yönünde bir arayış içindedirler (Polakof 2010). Günümüzde bilim adamlarının diyabetik hastaların tedavisinde ilaçların yanı sıra antidiyabetik ve antioksidan potansiyeli olan tıbbi bitkilerin kullanımına odaklandığı ve bu konuda çok yoğun çalışmalar yaptıkları görülmektedir (Li ve ark. 2004).

Diyabetli hastalarda hiperglisemi, hiperlipideminin yanı sıra poliüri, polifaji, polidipsi tablosu en belirgin semptomlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna benzer bir tablo STZ yada alloxan verilerek diyabet oluşturulan deney hayvanlarında da (sıçan, fare) gözlenebilir. Bu çalışmada STZ ile tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kan glikoz, serum TG, TK düzeylerindeki artış ve insülin düzeylerinde görülen azalmanın yanı sıra yem, sıvı alımında artış ve vücut ağırlığında saptanan azalma diyabet tablosunun oluştuğunu destekler bulgular olarak yorumlandı.

Çalışmamızda D grubunda; insülin değerlerinde anlamlı azalma saptanırken D+TL grubunda ise D grubuna göre anlamlı artış ve kan glikoz düzeylerinde de anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçan ya da fare modellerinde bitkilerdeki flavonoit içeriklerin pankreası rejenera etme yönünde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Her bitkinin flavonoit içeriği farklı olabildiği gibi bu içeriklerin bitkideki etken madde yüzdeside farklı olabilir.Yaptığımız literatür taramalarında *T. leucocladum* bitkisinin içerdiği etken maddelerinin tek tek veya bitkinin tümü verilerek pankreası rejenera etme yönünde etkisiyle ilgili sadece Lee ve ark. (2017) yaptığı çalışmaya rastlanmıştır.

Bu araştışıcılar, *T. leucocladum*'un etken maddelerinden biri olan cirsimaritini STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara verdiklerinde STZ'nin neden olduğu pankreas beta hücresinde görülen apoptozun önlendiğini saptamışlardır. Bu alışmada D+TL grubunda insülin düzeylerinde bulunan artış, bu bitkinin içerisindeki etken madde olan cirsimaritinin pankreası rejenere etmesinden kaynaklanabileceği gibi diğer etken maddelerin katkısıyla da oluşmuş olabilir. *T. leucocladum*, flavonoidler açısından zengin bir bitkidir ve *in vitro* olarak flavonoidlerin, glikoz taşıyıcıları (GLUTs) inhibe ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. *T.leucocladum* içeriğinde bulunan flavonoid bileşiklerden biri de apigenindir. Park (1999) tarafından yapılan bir çalışmada, apigenin (8-50uM) miyelositik U937 hücrelerinde glikoz alımının azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda D+TL grubunda kan glikoz düzeyinde de bulduğumuz azalma apigeninin etkisinden kaynaklanacağı gibi tıpkı insülinde olduğu gibi bitkinin yapısında bulunan diğer flavonoid ieriklerindedir. Sonuçta; D+TL grubunda kan glikozunda azalmaya paralel olarak insülin düzeylerinde bulduğumuz artış bu bitkinin antihiperглиsemik etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür.

Hiperlipidemi, kan dolaşımında hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi tablosu ile seyreden bir grup metabolik bozukluktur ve uzun vadede hiperlipidemi; mikroanjiyopati, kardiyovasküler komplikasyonlar ve metabolik sendrom gibi pek çok hastalığın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Araştışıcılar; hiperглиsemi ve hiperlipidemiyi önleyebilmek için karbonhidrat sindirim enzimlerinin (α -glukozidaz ve α -amilaz) inhibe edilmesinin yanı sıra yağ sindirimi ve emiliminin de önlenmesinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda, flavonoid yönünden zengin diyetlerin tüketimi ile diyabette sık rastlanılan dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperfosfolipidemi) ve kalp hastalıkları riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir (Hertog ve ark. 1995).

Araştışıcılar dislipidemi tablosunu iyileştirmede flavonoidlerin farklı şekillerde etki gösterebileceğini belirtmişlerdir. Bunlardan biri; flavonoid molekölü, LDL partikölüne bağlanarak LDL'yi inhibe eder ve böylece LDL'nin arter duvarındaki oksidasyonunu önler. Diğerleri ise flavonoidler, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu önleyerek LDL'nin inhibe edilmesini sağlar (Landolfi ve ark. 1984).

T. leucocladum'da bulunan apigenin ve luteolin flavonoitlerinin trombositler üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmada apigenin ve luteolin ayrı ayrı verildiğinde (1-100 µM) bu ajanların tromboksan reseptörünü inhibe ettiğini göstermişlerdir (Guerrero ve ark. 2006). Yine farklı bir çalışmada luteolin ve apigeninin izole sıçan adipositlerinde fosfodiesteraz (PDE)'inhibe ettiği ve lipolizi aktive ettiği gösterilmiştir (Kuppusamy ve Das 1992) .

Bu çalışmada D grubunda K grubuna göre serum TK ve serum TG düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken hem K+TL hem de D+TL grubunda serum TK ve serum TG düzeylerinde ise anlamlı azalma saptandı. Her iki grupta TK ve TG düzeylerinde görülen azalma *T. leucocladum* yapısında bulunan flavonoit bileşiklerin yağ dokusunda lipoprotein lipazı aktive ederek lipolize neden olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda lipit düzeylerinde görülen bu anlamlı azalmanın diyabette hiperlipidemiye bağlı olarak oluşan pek çok hastalığın patogeneğinde *T. leucocladum* bitkisinin antihiperlipidemik etkisi nedeniyle koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda D grubunda K grubuna göre plazma ve doku MDA (kalp, kas, karaciğer, böbrek) düzeylerinde artış saptanırken K+TL grubunda plazma, kas, karaciğer dokusunda ve D+TL grubunda ise hem plazma hem de doku MDA (kalp, kas, karaciğer ve böbrek) düzeylerinde anlamlı azalma (sırasıyla K ve D ile karşılaştırıldığında) saptandı. Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA düzeyindeki artışlar oksidatif stresin bir göstergesi olup D grubunda MDA düzeylerinde saptadığımız artışlar daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir (Ulus ve ark. 2005, Abou-Seif ve Youssef 2004, Martin-Gallan ve ark. 2007).

Lipit peroksidasyonu, hücre zarlarının çoklu doymamış yağ asitlerinin (poliansatüre) oksidatif bir değişimidir ve bu çalışmada gösterildiği gibi hiperglisemi ve hiperlipidemi, MDA düzeylerindeki artışlardan sorumlu olabilir. Çünkü hiperglisemi ve hiperlipidemi tablosu serbest radikallerin düzeylerini artırma yönünde etki gösterir. Oluşan bu radikaller poliansatüre yağ asitlerinin çift bağları ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunun oluşmasına, lipit peroksidasyonu da özellikle hücre zarlarında hasar oluşturarak lipitlere geçirgenliğin artmasına neden olur ve kana geçen lipoproteinler aterogenez olayını hızlandırır.

K+TL ve D+TL gruplarında gerek plazma gerekse doku MDA düzeylerindeki azalma *T. leuocladum*'un gerek sağlıklı organizmada gerekse diyabetik koşulda oluşan serbest radikalleri ortamdaki temizleme yönünde güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca *T. leuocladum*'un antihiperlipidemik özelliğe sahip olması da MDA düzeyindeki azalmaya katkı sağlayan diğer bir faktör olabilir çünkü ROT'un birinci hedefi lipitlerdir.

Normal olarak insan vücudunda reaktif oksijen türleri sürekli oluşur fakat bunlar SOD, GPX ve KAT gibi endojen antioksidan enzimler tarafından ortamdaki temizlenir. Diyabette antioksidan savunma zayıfladığında ya da antioksidan enzim düzeyleri azaldığında serbest radikaller oluşur ve bunlarda hücre yapılarında bozulmaların yanı sıra bir çok hastalığın oluşmasına da zemin hazırlar (Durrington 1989, Miller ve Miller 1975). Günümüzde araştırmacıların ileri sürdükleri antioksidan hipotezi, antioksidanların oksidatif hasarı önlemesi ve antioksidanların diyetten alınımının artmasına bağlı olarak kronik hastalık risklerinin azalabileceği yönündedir. Bu sebeple gıdaların biyoaktif bileşenleri olan doğal antioksidanlara her geçen gün artan bir ilgi vardır. Meyve ve sebzelerden zengin diyetle beslenen kişilerde güçlü antioksidan etkiye sahip flavonoidlerin başta kanser olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı pek çok durumda koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Benavente-Garcia ve ark. 2000).

Bu çalışmada D grubunda plazma GPX ve SOD düzeylerinde artış gözlenirken D+TL grubunda ise sadece plazma GPX düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Antioksidan enzim düzeylerindeki saptanan bu artış diyabetik koşulda arttığı bilinen ROT'un sebep olacağı lipid peroksidasyonunu önlemek amacıyla gelişmiş bir cevap olabilir. Bu çalışmada gerek lipid düzeylerinde gerekse MDA düzeylerindeki saptadığımız artışlar da aynı zamanda bu bulgumuzu desteklemektedir (Wohaieb ve Godin 1987). *In vitro* olarak *T. leuocladum*'da bulunan apigenin maddesinin antioksidan etkisini göstermek için yapılan çalışmada, sağlıklı insanlardan alınan kanda lenfositlere γ -ışını verdikten sonra lenfositlerde SOD, KAT, GPX ve GSH aktivitelerinde azalma saptamışlardır. Apigenini, hem sağlıklı hem de γ -ışını alan kişilere verdiklerinde ise her iki grubun lenfositlerinde SOD, KAT, GPX ve GSH aktivitelerinde artış gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, radyasyonun lenfositlerde bir hasar oluşturduğunu, apigenin ise bir

antioksidan olarak serbest radikalleri ortamdan temizleyerek oksidatif hasara karşı koruma sağladığını belirtmişlerdir (Begum ve Prasa 2012). Bu çalışmada D+TL grubunda GPX düzeyinde bulunan anlamlı artış diyabette ROT oluşumuna karşı *T.leucocladum* ekstresinin transkripsiyonel düzeyde GPX enzimlerinin ekspresyonunu arttırmamasından ve/veya serbest radikalleri ortamdan temizlemesinden dolayı kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada, D grubu sıçanlarında serum PON1 ve ARE aktivitesindeki azalma gözlenirken K+TL ve D+TL ekstraktı alan grupların PON ve ARE aktivitelerinde ise artış saptandı. PON, HDL'nin bir bileşeni olup lipoprotein peroksidasyonu önleyerek aterosklerotik süreçte koruyucu rol oynayan bir antioksidan enzimdir (Mackness ve ark.1998).

Yapılan pek çok çalışmada gerek diyabetik hastalarda gerekse diyabetik sıçanlarda PON ve/veya ARE aktivitesinde azalma saptandığı belirtilmiştir (Patel ve ark. 1990). Yine araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda diyabet, koroner kalp hastalığı ve hiperlipidemi durumunda PON1 ve ARE aktivitelerinde azalma saptamışlardır. Mackness ve ark. (1998) diyabette kan glikoz düzeyindeki yükselmeye bağlı olarak HDL'nin glikasyonunda gözlenen artışın PON aktivitesinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Abbott ve ark. (1995) ise çalışmalarında diyabetik HDL' nin kompozisyonel olarak değiştiğini ve yapısının bozulduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar bunun sonucunda ise PON'un HDL'ye bağlanmasının etkilendiğini ve PON' da konformasyonel bir değişimin olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada, D grubunda PON1 ve ARE aktivitesinde saptanan azalmanın daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Diyabetik sıçanlarda bulunan serum PON1 ve ARE aktivitesindeki azalma hiperglisemi, hiperlipidemi ve/veya oksidatif stres ile ilişkili olabilir. Diyabette gözlenen hiperglisemi HDL'nin glikasyonunda artışa neden olabilir ve bu durum ise PON ve ARE aktivitesinde azalmayla sonuçlanabilir. Ayrıca diyabette hiperlipidemi de lipit peroksidasyonunun oluşmasında diğer bir faktör olup lipit peroksidasyon ürünleri de PON ve ARE aktivitesini inhibe edebilir. ARE enzim kütlelerini gösteren bir parametredir.

Diyabetik koşulda ARE aktivitesindeki azalmanın nedeni nükleik materyal ve/veya transkripsiyon faktörlerinin oksidatif modifikasyona uğramasından dolayı olabileceği

gibi glikasyona bağlı olarak da gelişebilir. Enzim aktivitesindeki bu azalma ise diyabette koroner arter hastalığının oluşmasına zemin hazırlayabilir (Wegner ve ark. 2011).

PON ve ARE aktivitesinin K+TL ekstresi alan grupta da artması çok önemlidir çünkü bu bize aynı zamanda bu bitkinin her iki grupta da (K+TL ve D+TL) enzim sentezini arttırma yönünde güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada saptanan plazma ve doku MDA düzeylerinde ve lipit düzeylerinde azalma PON1 ve ARE aktivitesindeki artışa katkıda bulunmuş olabilir.

Bu çalışmanın bulguları göz önüne alındığında; *T. leucocladum* ekstresi; i- insülin düzeylerinde artış ve kan glikoz düzeylerini azaltma yönünde etki göstermesi nedeniyle anti hipeglisemik etkiye sahip olabileceğini, ii- Gerek kontrol gerekse diyabetli grupta TK, TG düzeylerini düşürdüğü için antihiperlipidemik özelliğe sahip olduğunu iii-Hem kontrol hemde diyabetli grupta plazma ve doku MDA düzeylerini düşürdüğünü, iv- Antioksidan enzimler olan GPX, PON ve ARE aktivitesini arttırma yönünde etki göstermiştir.

Sonuç olarak; *T. leucocladum* ekstresi antihiperglisemik, antihiperlipidemik, ve güçlü bir antioksidan olarak diyabeti tedavi edici yada tedaviyi destekleyici olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada kullandığımız *T. leucocladum* ekstresinin antioksidan aktivitesini değerlendirmek amacıyla yapılan DPPH testlerinde de güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğunun saptanması sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Yaptığımız literatür taramalarında *T. leucocladum*'un diyabette oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamış olup daha sonra yapılacak çalışmalara kaynak oluşturması açısından bu bulguların önemli olduğu ve diyabetli hastalarda rolünü araştırmak için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abbott,C.A., Mackness,I., Kumar,S., Boulton, A. J., Durrington,P. N. 1995.**Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins.*Arterioscler Thromb Vasc Biol.*,(11); 1812-8.
- Abou-Seif, M.A., Youssef, AA. 2004.**Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients.*Clin Chim Acta.*,346(2):161-70.
- Ali-Shtayeh, M.S., Jamous, R.M., Jamous, R.M. 2012.** Complementary and alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients. *Complement. Ther. Clin. Pract.*, 18(1):16-21.
- Ali-Shtayeh, M.S, Jamous, R.M, Jamous, Rani M. 2011.** Herbal preparation use by patients suffering from cancer in Palestine. *Complement Therapies Clin Pract*,17(4):235-240.
- Ali-Shtayeh, M.S, Jamous, R.M. 2006.** Ethnobotany of Palestinian herbal medicine in the northern West Bank and Gaza Strip: review and comprehensive field study. *Biodiversity Environ Sci Stud Ser*;4:1-122.
- Ali-Shtayeh, M.S.A., Yaghmoura, R.M.R., Faidib, Y.R., Salemc, Kh., Al-Nurid, M.A.1998.** Antimicrobial activity of 20 plants used in folkloric medicine in the Palestinian area. *Journal of Ethnopharmacology*,60(3):265-271.
- Al-Numair,K.S,Chandramohan, G., Veeramani, C., Alsaif, M.A.2015.** Ameliorative effect of kaempferol, a flavonoid, on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Redox Rep.* ,20:198–209.
- Altan, N., Yiğit, Ş., Elmah, E., Malhatun, E., Rota, S., Kılıç, N. 1997.** Effects of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase in streptozotocine induced diabetic rat muscle. *General Pharmacology*, 28(5): 795-96.
- Aluwong,T., Ayo,J.O., Kpukple,A., Oladipo,O.O. 2016.** Amelioration of Hyperglycaemia , Oxidative Stress and Dyslipidaemia in Alloxan-Induced Diabetic Wistar Rats Treated with Probiotic and Vitamin C. *Nutrients*, 8(5): 151.
- Ames, B.N., Shigenaga, M.K., Hagen, T.M.1993.** Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging.*Proc Natl Acad Sci*,1;90(17):7915-22.
- Anonim.2018.** *Teucrium leuocladum*. <http://flora.org.il/en/plants/TEULEU>.(Erişim tarihi 12.02.2018).
- Arts, I.C., Hollman, P.C. 2005.**Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.*,81:317S–25S.
- Autore, G., Capasso, F., De Fusco, R., Fasulo, M.P., Lembo, M., Mascolo, N., Menghini, A., 1984.**Antipyretic and antibacterial action of *Teucrium polium* L. *Pharmacol. Res. Commun*,16(1):21–29.
- Babior, B.M. 2000.** Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*, 109(1): 33-44.
- Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Azizi, F. 2013.**Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: A review. *J. Diabetes Metab. Disord.*,12:43.
- Bahramikia, S., Raziéh, Y. 2012.** Phtochemistry and Medicinal Properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Phytotherapy Research*, 26(11): 1581-1593.
- Balasundram, N., Sundram, K., Samman, S. 2006.** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry* ,99:191–203.

- Barba, A.I.O., Hurtado, M.C., Mata, M.C.S., Ruiz, V.F., de Tejada, M.L.P. 2006.** Application of a UV-vis detection HPLC method for a rapid determination of lycopene and β -carotene in vegetables. *Food Chem.*, 95: 328-336.
- Bast, A., Haenen, G., Goelmen, J.A. 1991.** Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med.*, 91(33): 2-13.
- Başer, K.H.C. 1993.** Essential Oils of Anatolian Labiateae: A Profile. *Acta Horticulturae*, 333: 217-237.
- Begum, N., Prasa, N.R. 2012.** Apigenin, a dietary antioxidant, modulates gamma radiation-induced oxidative damages in human peripheral blood lymphocytes. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2(1):16-24.
- Benavente-Garcia, J., Castillo, J., Lorente, A., Ortuno, A., Del Rio, J.A. 2000.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem.*, 68:457-462
- Bonnefont, R.D., Bastard, J.P., Jaudon, M.C., Delattr,e J. 2000.**Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab.*, 26(3):163-17
- Bouayed,J., Torsten, B. 2010.**Exogenous antioxidants Double-edged swords in cellular redox state. *Oxid Med Cell Longev*, 3(4): 228-237.
- Burtis, C.A., Ashwood, E.R. 2005.**Vitaminler. Aslan D. Eds. Klinik Kimyada temel ilkeler. Palme Yayınları, Ankara.
- Bursell, S.E., Clermont, A.C., Aiello, L.P., Aiello, M., Schlossman, D.K., Feener, E. P., Laffel, L., King, G.L. 1999.**High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 22(8): 1245-1251
- Brownlee, M. 2001.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865): 813-820.
- Capanoglu, E., Ric, C.H., Vos, d.e., Hall, R.D., Boyacioglu, D., Beekwilder, J. 2013.**Changes in polyphenol content during production of grape juice concentrate. *Food Chemistry* ,139(1-4):521-526.
- Caton, P.W., Pothecary, M.R., Lees, D.M., Khan, N.Q., Wood, E.G., Shoji, T., Kanda, T., Rull, G., Corder, R. 2010.** Regulation of vascular endothelial function by procyanidin-rich foods and beverages. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 58: 4008-4113.
- Cederroth, C.R., Vinciguerra, M., Gjinovci, A., Kuhne, F., Klein, M., Cederroth, M. 2008.**Dietary phytoestrogens activate AMP-activated protein kinase with improvement in lipid and glucose metabolism. *Diabetes.*, 57:1176-85.
- Celikler, S., Tas, S. Vatan, O., Ziyank-Ayvalik, S., Yildiz ,G., Bilaloglu, R.2009.** Anti-hyperglycemic and antigenotoxic potential of *Ulva rigida* ethanolic extract in the experimental diabetes mellitus, *Food and Chemical Toxicology*, 47: 1837-1840.
- Ceriello, A., Giugliano, D., Quatraro, A., Donzella, C., Dipalo, G., Lefebvre, P.J. 1991.** Vitamin E Reduction of Protein Glycosylation in Diabetes: New Prospect for Prevention of Diabetic Complications? *Diabetes Care* ,14(1): 68-72.
- Cheeseman, K.H., Slater, T.F. 1993.**An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3):481-93.
- Chen, J., Song, Y., Zhang, L. 2013.**Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 59(3): 213-223.

- Cheong, S.H., Furuhashi, K., Ito, K., Nagaoka, M., Yonezawa, T., Miura, Y. 2014.**Daidzein promotes glucose uptake through glucose transporter 4 translocation to plasma membrane in L6 myocytes and improves glucose homeostasis in type II diabetic model mice. *J Nutr Biochem.*,25:136–43.
- Cinar, M., Ulker, S., Alper, G., Evinc, A. 2001.**Effect of dietary vitamin E supplementation on vascular reactivity of thoracic aorta in streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacology.* ,62 (1): 56-64.
- Clifford, M.N. 2000.** Anthocyanins – nature, occurrence and dietary burden.*Journal of the science of food and agriculture*, 80(7):1063-1072.
- Corbett, J.A., McDaniel, M.L. 1992.** Does nitric oxide mediate autoimmune destruction of beta-cells? Possible therapeutic interventions in IDDM. *Diabetes*,41: 897-903.
- Coskun, O., Kanter,M., Korkmaz,A. Oter,S. 2005.**Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research*,51(2):117-123.
- Couladis, M., Tzakou, O., Verykokidou, E., Harvala, C., 2003.** Screening of some Greek aromaticplants for antioxidant activity.*Phytother. Res.*,17, 194–195.
- Cowie, C.C.,Rust, K.F., Ford, E.S., Eberhardt, M.S., Byrd-Holt, D.D., Li, C. 2009.** Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006.*Diabetes Care*,32(2): 287.
- Cömert, M., Dinç, H. 2014.** Şifalı Bitkilerin Gençler Tarafından Bilinirliği.*Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 2(3) :23-27.
- Cunningham, J.J., Mearkle, P.L., Brown, R.G .2013.**Vitamin C: an aldose reductase inhibitor that normalizes erythrocyte sorbitol in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, 13,(4):344-350.
- Dimitrios, B. 2006.**Sources of natural phenolic antioxidants.*TrendsFood Sci Technol.*, 17:505–512.
- Dinçer, Y., Akçay, T., Alademir, Z., İlkova, H. 2002.** Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 51(10): 1360-1362.
- Doğan, H., İkbāl, M., Pirim, İ. 2007.** G6PD Enziminin Hemolitik Anemideki Yeri.*The Eurasian Journal of Medicine*, 39: 214-218.
- Durrington, P.N. 1989.**Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management. London, UK: Wright .
- Duzguner, V., Kucukgul, A., Erdogan, S., Celik, S., Sahin, K. 2008.**Effectof lycopene administration on plasma glucose, oxidative stressand body weight in streptozotocin diabetic rats. *J Appl AnimRes*, 33: 17–20.
- Dündar, Y., Aslan, R. 2000.** Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. *Uyum Ajans*, Ankara , 4-14-22-31.
- Eikani, M.H., Goodarznia, I., Mirza, M., 1999.** Comparison between the essential oil and supercritical carbon dioxide extract of *Teucrium polium* L. *J. Essent. Oil Res.*,11, 470–472.
- Elahi, M.M., Kong, Y.X., Matata, B.M. 2009.** Oxidative strees as a mediator of cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5): 259-269.
- El-Bassossy, H.M., Abo-Warda, S.M., Fahmy, A. 2013.**Chrysin and luteolin attenuate diabetes-induced impairment in endothelial-dependent relaxation: Effect on lipid profile, AGEs and NO generation. *Phytother Res.*,27:1678–84.

- El-Kordy, E.A., Alshahrani, A.M. 2015.**Effect of genistein, a natural soy isoflavone, on pancreatic-cells of streptozotocin-induced diabetic rats: Histological and immunohistochemical study. *J Microsc Ultrastruct.*,3:108–119.
- Erenel, G., Erbas, D., Aricioglu, A. 1993.** Free radicals and antioxidant systems. *Materia Medica Polona*,1(85):37-43.
- Esmaeili, M.A., Yazdanparast, R. 2004.** Hypoglycemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets. *J. Ethnopharmacol.*, 95:27-30.
- Fantel, A.G.1996.** Reactive oxygen species in developmental toxicity: Review and hypothesis. *Teratology*,53:196-217.
- Feinbrun-Dothan, N., 1978.** Flora Palaestina. Editörler: Greuter, W., Burdet, H.M., and Long,c., Israel Academy of Science and Humanities, Geneva, pp.367-380.
- Ferandes, A.A., Novelli, E.L., Okoshi, k., Okoshi, M.P., Di Muzio, B.P., Guimaraes, J.F. 2010.** Influence of rutin treatment on biochemical alterations in experimental diabetes. *Biomed Pharmacother.*, 64:214-19.
- Fernandez, P.B., Iglesias, P.I., Villar del Fresno, A.M., 1997.** Anti-inflammatory and antiulcer activity of *Teucrium buxifolium*. *J. Ethnopharmacol*, 55, 93-98.
- Freeman, B.A., Crapo, J.D. 1982.** Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 47(5):412-2.
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G.V.H., Parving, H.H, Pedersen, O. 2003.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 348(5): 383-393.
- Galati, E.M., Mondello, M.R., D’Aquino, A., Miceli, N., Sango, R., Tzakou, O., Monforte, M.T. 2000.** Effect of *Teucrium divaricatum* Heldr.ssp.*divaricatum* decoction on experimental ulcer in rats.*J. Ethnopharmacol.*,72, 337–342.
- Ganong, W.F. 2002.** Pankreasın endokrin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi: Tıbbi fizyoloji, Editör: Kaymak, K., Nobel tıp kitabevleri ltd. şti., İstanbul, 322-341.
- Garcia,B.B., El-Soheymy,A., Haddad,P.S., Arora, P., BenZaied,F.,Karmali, M., Badawi,A. 2011.** Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress.*Biologics.* ,5: 7–19
- Gharaibeh, M.N., Elayan, H.H., Salhab, A.S., 1988.** Hypoglycaemic effects of *Teucrium polium*. *J. Ethnopharmacol*,24(1):93–99.
- Gharib, A., Faezizadeh, Z., Godarzee, M. 2013.**Treatment of diabetes in the mouse model by delphinidin and cyanidin hydrochloride in free and liposomal forms. *Planta Med.*,79:1599–604.
- Giardino, I., Fard, A.K., Hatchell, D.L., Brownlee, M. 1998.** Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant induced apoptosis. *Diabetes*, 47(7): 1114- 1120.
- Gillery, P., Monboisse, J.C., Maquart, F.X., Borel, J.P. 1988.** Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes*, 14(1): 1114- 1120.
- Girotti, MW. 1985.** Mechanisms of lipid peroxidation.*Free Radic Biol Med.*, 1(2):87–95.
- Glasby, J.S., 1991.** Dictionary of Plants Containing Secondary Metabolites. Taylor and Francis,London, New York, Philadelphia, (p. 318).
- Green, K., Brand, M.D., Murphy, M.P. 2004.** Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*, 53(1): 110-118.

- Griendling, K.K., Fitz Gerald, G.A. 2003.** Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation.*, 108 (16): 1912-1916.
- Griendling, K.K., FitzGerald, G.A. 2003.** Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation.*, 108 (17).
- Guerrero, J.A., Lozano, M.L., Castillo, J., Benavente-García, O., Vicente, V., Rivera, J. 2005.** Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *J Thromb Haemost.*, 3(2):369-76.
- Gultekin, F., Namik, D., Yasar, S., Kilinc, I. 2001.** In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Molecular Toxicology*, 75(2):88-96.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. 2001.** Endokrinoloji ve üreme: Tıbbi fizyoloji, Editörler: Çavuşoğlu, H., Yeğen, B., Aydın, Z., Alican, İ., Yüce yayımları a.ş., Nobel tıp kitabevleri ltd. şti., İstanbul, 884-897.
- Halliwell, B. 2006.** Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiol*, 141(2): 312-322.
- Halliwell, B., 1999.** Antioxidant defence mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning), *Free Radical Research*, 31(4): 261-272.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M. 1990.** Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymology*, 186:1-85.
- Halliwell, B. Gutteridge, J.M. 1985.** The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, 8(2):89-193.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M. 1984.** Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*, 219(1): 1-14.
- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., Poutanen, K. 2010.** Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism, *Int J Mol Sci.*, 11(4): 1365-1402.
- Heller, R., Unbehaun, A., Schellenberg, B., Mayer, B., Werner-Felmayer, G., Werner, E.R. 2001.** L-ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem.*, 276(1): 40-47.
- Hermes, L.M., Zenteno, S.T. 2002.** Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.*, 133(4): 1184-1195.
- Hertog, M.G.L., Kromhout, D., Aravanis, C. 1995.** Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven Countries study. *Archives of Internal Medicine*, 155(4):1184-1195.
- Jaradat, N., Adwan, L., K'aibni, Sh., Zaid, N.A., Shtaya M.J.Y., Shraim, N., Assal, M., 2017.** Variability of Chemical Compositions and Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Ruta chalepensis* Leaf Essential Oils from Three Palestinian Regions. *Biomed Res Int.*, 2672689.
- Jia W., Gao W., Tang L. 2003.** Antidiabetic herbal drugs officially approved in China. *Phytotherapy Research*, 17(10):1127-1134.
- Johnston, K., Sharp, P., Clifford, M., Morgan, L. 2005.** Dietary polyphenols decrease glucose uptake by human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett.*, (579):1653-1657.
- Johansen, J.S., Harris, A.K., Rychly, D J., Ergul, A. 2005.** Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, doi.org/10.1186/1475-2840-4-5.

- Jung, E.H., Kim, S.R., Hwang, I.K., Ha, T.Y. 2007.** Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. *J. Agric. Food Chem.*,55:9800–9804.
- Jung, U.J., Lee, M.K., Jeong, K.S., Choi, M.S. 2004.** The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. *J. Nutr.*,134:2499–2503.
- Kahraman, A., Celep, F. and Doğan, M., 2009.** Morphology, anatomy and palynology of *Salvia indica* L. (Labiatae), *World Applied Sciences Journal*, 6 (2): 289-296.
- Kamel, A., Sandra, P., 1994.** Gas chromatography–mass spectrometry analysis of volatile oils of two *Teucrium polium* varieties. *Biochem. Syst. Ecol.* 22, 529–532.
- Karakurt, Ö., Çağırıcı, G., Akdemir, R. 2012.** Paraoxonase and Atherosclerosis. *Klinikleri J Cardiovasc Sci* ;24(2):128-33.
- Kasnak, C., Palamutoğlu, R. 2015.** Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri. *Türk Tarım Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(5): 226-234.
- Kaul, N., Siveski-Iliskovic, N., Hill, M., Khaper, N., Seneviratne, C., Singal, P. 1996.** Probucol treatment reverses antioxidant and functional deficit in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem.* , (283)160–161.
- Kawashty, S.A., GamalEl-Din, E.M., Saleh, N.A.M. 1999.** The favonoid chemosystematics of two *Teucrium* species from Southern Sinai, Egypt. *Biochemical Systematics and Ecology*, 27 657-660
- Kedziora-kornatowska, K., Szram, S., Kornatowski, T., Szadujkis-Szadurski, L., Kedziora, J., Bartosz, G. 2003.** Effect of vitamin E and vitamin C supplementation of antioxidative state and renal glomerular basement membrane thickness in diabetic kidney. *Exp Nephrology.* , (95): 134-143.
- Koca, N., Karadeniz, F. 2003.** Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve antioksidan savunma sistemler. *Gıda Mühendisliği Dergisi*. 16:32-37.
- Kolp, H., Kolb- Bachofen, V., 1992.** Nitric oxide: a pathogenic factor in autoimmunity. *Immunol Today*, 13:157-160.
- Krinsky, N.I., Johnson, E.J. 2005.** Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol. Aspects Med.*26:459-5163
- Kumar, M.P., Sankeshi, V., Naik, R.R., Thirupathi, P., Das B., Raju, T.N. 2015.** The inhibitory effect of Isoflavones isolated from *Caesalpinia pulcherrima* on aldose reductase in STZ induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.*,237:18–24.
- Kuppusamy, U.R., Das, N.P. 1992.** Effects of flavonoids on cyclic AMP phosphodiesterase and lipid mobilization in rat adipocytes. *Biochem Pharmacol*, 44(7): 1307-15.
- Kuyvenhoven, J.P., Meinders A.E. 1999.** Oxidative stress and diabetes mellitus pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine*, 10: 9-19.
- Landolfi, R., Mower, R.L., Steiner, M .1984.** Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. Structure-activity relations. *Biochem Pharmacol* ,33: 1525–30
- Lee, D., Kim, K.H., Lee, J., Seo, G., Lee, H.H.L., Chang Ki, D.H.H., Lee, H.S.C., Lee, S., Kang, K.S. 2017.** Protective effect of cirsimaritin against streptozotocin induced apoptosis in pancreatic beta cells. *J Pharm Pharmacol*,69(7):875-883.
- Leopold, J.A, Cap, A. , Scribner, A.W., Stanton, R.C. 2001.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency promotes endothelial oxidant stress and decreases endothelial nitric oxide bioavailability. *The FASEB Journal* ,(15); 1771-3.

- Liu, Y., Gutterman, D.D. 2002.** The coronary circulation in diabetes: influence of reactive oxygen species on K⁺ channel-mediated vasodilation. *Vascul Pharmacol.*, 38 (1): 43-49.
- Liu, Y., Terata, K., Chai Q, L.H., Kleinman, L.H., Gutterman, D.D. 2002.** Peroxynitrite inhibits Ca²⁺-activated K⁺ channel activity in smooth muscle of human coronary arterioles. *Circ Res.*, 91 (11): 1070-1076.
- Li, W.L., Zheng, H.C., Bukuru, J., De Kimpe, N. 2004.** Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 92: 1-21.
- Lobo, V. , Patil, A. , Phatak, A. , Chandra, N. 2010.** Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 4(8): 118–126.
- Lonn, E.M., Yusuf, S., Dzavik, V., Doris, C.I., Yi, Q., Smith, S., Moore-Cox, A., Bosch, J., Riley, W.A., Teo, K.K. 2001.** Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis : The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.*, 103 (7): 919-925.
- Lubos, E., Loscalzo, J., Handy D.E. 2011.** Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 15(7): 1957–1997.
- Lushchak, V.I. 2011.** Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids*, 2012, pp.26.
- Mackness, B., Mackness, M.I., Arrol, S., Turkei, W., Durrington, P.N. 1998.** The effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Letters*, 423: 57-60.
- Mansouri, S. 1999.** Inhibition of *Staphylococcus aureus* mediated by extracts of Iranian plants. *Pharm. Biol.*, 37: 375–377.
- Mares, J.A, Millen, A.E, Meyers, K.J. 2013.** Diet and Supplements in the Prevention and Treatment of Eye Diseases. Editörler: Coulston, A.M, Boushey, C.J, Ferruzzi, M.G, Elsevier Academic Press, London, Chapter 19.
- Martin-Gallan, P., Carrascosa, A., Gussinye, M., Dominguez, C. 2007.** Oxidative stress in childhood type 1 diabetes: Results from a study covering the first 20 years of evolution. *Free Radic Res.*, 41(8):919–928.
- McCord, J.M., Fridovich, I. 1969.** Superoxide dismutase. An enzymic function for erithrocuprein (hemocuprein). *The Journal of Biological Chemistry*, 244:6049-6055.
- Mehta, A., Mason, P.J., Vulliamy, T.J. 2000.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bailliers Best Pract Res Clin Haematol Mar*, 13: 21-38.
- Mentreddy, S.R. 2007.** Medicinal plant species with potential antidiabetic properties. *J Sci Food Agric*, 87(5):743-750.
- Miller, G.J., Miller, N.E. 1975.** Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. *Lancet*. 1:16-18.
- Mirshekar, M., Roghani, M., Khalili, M., Baluchnejadmojarad, T., Arab, M.S. 2010.** Chronic oral pelargonidin alleviates streptozotocin-induced diabetic neuropathic hyperalgesia in rat: Involvement of oxidative stress. *Iran Biomed J.*, 14:33–9.
- Nagao, Y., Ito, N., Kohno, T., Kuroda, H., Fujita, E., 1982.** Antitumor activity of Rabdosia and Teucrium polium diterpenoids against p 388 lymphatic leukaemia in mice. *Chem. Pharm. Bull.* 30:227-229.
- Neelam, K., Goenadi, C.J., Lun, K., Yip C.C., Au Eong, K.G. 2017.** protective role of lutein and zeaxanthin in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.*, 101(5):551-558.

- Neo, Y.P., Ariffin, A., Tan, C.P, Tan, Y.A. 2010. Phenolic acid analysis and antioxidant activity assessment of oil palm(*E. guineensis*) fruit extracts. *Food Chemistry*, 122: 353–359.
- Nordberg, J., Arnér, E.S.2001.Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system.*Free Radic Biol Med*, 31(11):1287-312.
- Noyan A. (1995).Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Meteksan A.S, Ankara.
- Orhan, N., Aslan, M. 2010. Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri.*Mised*, 23-24.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal.Biochem.* 95: 351-358.
- Otero,P. , Bonet ,B.,Herrera, E., Rabano, A. 2005. Development of atherosclerosis in the diabetic BALB/c mice.*atherosclerosis*,182(2) :259–265.
- Palace, V.P., Khaper, N., Qin, Q., Singal, P.K. 1999.Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease.*Free Radic Biol Med*.,26(5-6):746-761.
- Panda, S., Kar, A. 2007.Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone) regulates hyperglycaemia, thyroid dysfunction and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic mice. *J Pharm Pharmacol.*,59:1543–8.
- Paolisso, G., Amore, A. D., Giugliano,D., Ceriello, A., Varricchio,M., Onofrio, F.D. 1993.Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients.*The American Journal of Clinical Nutrition*,57:(5)650–656.
- Park, J.B. 1999.Flavonoids are potential inhibitors of glucose uptake in U937 cells.*Biochem Biophys Res Commun.*,260(2):568-74.
- Patel, B. N., Mackness M. I., Harty, D. W., Arrol, S., Boot-Hanford, R. P., Durrington,P. N. 1990. Serum esterase activities and hyperlipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Biochim Biophys Acta.* 1035:113-116.
- Perez-Alonso, M.J., Velasco-Negueruela, A., Lopez-Saez, J.M., 1993. The essential oils of two Iberian *Teucrium* species. *J. Essent. Oil Res.*, 5, 397–402.
- Piozzi, F., Bruno, M., Rosselli, S., 1998. Further furoclerodanes from *Teucrium* species. *Heterocycles*, 48,2185–2203.
- Polakof, S. 2010. Diabetes therapy: novel patents targeting the glucose-induced insulin secretion. *Recent Patents on DNA & Gene Sequences*, 4: 1-9.
- Prince, P.S.M., Kamalakkannan, N. 2006. Rutin improves glucose homeostasis in streptozotocin diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes. *J Biochem Mol Toxicol.*,20:96–102.
- Pulido, R., Bravo, L., Saura-Calixto, F. 2000. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *J Agr Food Chem*, 48: 3396-3402
- Rao, A.V., Rao, L.G. 2007.Carotenoids and human health.*Pharmacol Res.*,55(3):207-163.
- Rasheed, R.A., Ali, B.H., Bashir, A.K., 1995. Effect of *Teucrium stocksianum* on paracetamol-induced hepatotoxicity in mice. *Gen. Pharmacol.* 26, 297–301.
- Ravichandran K, Ahmed AR, Knorr D, Smetanska. 2012. The effect of different processing methods on phenolic acid content and antioxidant activity of red beet. *Food Research International*, 48: 16–20.
- Rhee, S.G.1999.Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger.*ExpMol Med*,31(2):53-9.

- Rizk, A.M., 1986.** The Phytochemistry of the Flora of Qatar. Scientific and applied research centre, University of Qatar, 213–220.
- Roche, M., Rondeau, P., Singh, N.R., Tarnus, E., Bourdon, E. 2008.** The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.*, 582(13):1783-7.
- Roghani, M., Baluchnejadmojarad, T. 2010.** Hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of chronic epigallocatechin-gallate in streptozotocin-diabetic rats. *Pathophysiology*, 17(1):55-9.
- Roman-Ramos, R., Flores-Saenz, J.L., Partida-Hernandez, G., Lara-Lemus, A., Alarcon-Aguilar, F., 1991.** Experimental study of the hypoglycaemic effect of some antidiabetic plants. *Arch. Invest Med*, 22(1):87–93.
- Saad, B., Azaizeh, H., Said, O. (2005).** Tradition and perspectives of Arab herbal medicine: A review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2 (4): 475-479.
- Said, O., Khalil, K., Fuldr, S., Azaizeh, H. 2002.** Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, Golan Heights and the West Bank region. *Journal Ethnopharmacol*, 83(3):251-265.
- Scalbert, A., Johnston, I.T., Saltmarsh, M. 2005.** Polyphenols: antioxidants and beyond. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81: 215–217.
- Schrader, M., Fahimi, H.D. 2006.** Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1763:(12)1755-1766
- Scibior, D., Czczot, H. 2006.** Catalase: structure, properties, functions. *Postepy Hig Med Dosw*, 60:170-80.
- Sies, H., Schewe, T., Heiss, C., Kelm, M. 2005.** Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81: 304–312.
- Sies, M.D. 1991.** Oxidative stress: From basic research to clinical application. *The American Journal of Medicine*, 91(3):31-38.
- Sinclair, A.H., Berta, P., Palmer, M.S., Hawkins, J.R., Griffiths, B.L., Smith, M.J., Foster, J.W., Frischauf, A.M., Lovell-Badge, R., Goodfellow, P.N. 1990.** A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 19;346(6281):240-4
- Skyrme-Jones, R.A., O Berien, R.C., Berry, K.L., Meredith, I.T. 2000.** Vitamin E supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a randomized, placebo- controlled study. *J Am Coll Cardiol.*, 36(1):94-102.
- Sirovina, D., Orsolich, N., Koncic, M.Z., Kovacevic, G., Benkovic, V., Gregorovic, G. 2013.** Quercetin vs chrysin: Effect on liver histopathology in diabetic mice. *Hum Exp Toxicol.*, 32:1058-66.
- Sluijs, I., Sluijs, E., Cadier, J.W.J., Beulens, D.L., van der A, Spijkerman, A.M.W., van der Schouw, Y.T. 2015.** Dietary intake of carotenoids and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, (4):376-81.
- Soriano, F.G., Virag, L., Szabo, C. 2001.** Diabetic endothelial dysfunction: role of reactive oxygen and nitrogen species production and poly(ADP-ribose) polymerase activation. *J Mol Med.*, 79 (8): 437-448.
- Sosa, M.E., Tonn, C.E., Giordano, O.S., 1994.** Insect antifeedant activity of clerodane diterpenoids. *J. Nat. Prod.* 57, 1262–1265.
- Stewart, L.K., Wang, Z., Ribnicky, D., Soileau, J.L., Cefalu W.T., Gettys, T.W. 2009.** Failure of dietary quercetin to alter the temporal progression of insulin resistance among tissues of C57BL/6 J mice during the development of diet-induced obesity. *Diabetologia.*;52:514–23.

- Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A. F., Glazer, A. N., Ames B.N. 1987.** Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 235(4792):1043-6
- Tanaka, A., Kato, M., Nagase, T., Kobayashi, T., Tsukagoshi, N. 2002** Isolation of genes encoding novel transcription factors which interact with the Hap complex from *Aspergillus* species. *Biochim Biophys Acta*, 1576(1-2):176-82..
- Taniyama, Y., Griendling, K.K. 2003.** Reactive oxygen species in the vasculature Molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*, 42(62):1075-1081.
- Tariq, M., Ageel, A.M., Al-Yahya, M.A., Mossa, J.S., Al-Said, M.S., 1989.** Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *Int. J. Tissue React*, 11(4):185–188.
- Taş, S., Sarandöl, E., Dirican, M. 2014.** Vitamin B6 supplementation improves oxidative stress and enhances serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scientific World Journal*, 351598.
- Taş S, Sarandol E, Ziyank S, Aslan K, Dirican M. 2005.** Effects of green tea on serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*, 25: 1061-1074.
- ÜSTÜN, F., AYDIN, A. 2007.** Tanenler 2 toksisiteleri, beslenme üzerine etkileri, detannifikasyon *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 33 (1), 33-41.
- Ulus, G., Erat, M., Çiftci, M., Şakiroğlu, H., Bakan, E., 2005.** Purification and characterization of glutathione reductase from sheep liver. *Turk J. Vet. Anim Sci.*, 29:1109-1117.
- Valavanidis, A., Vlahogianni, T., Dassenakis, M., Scoullas, M. 2006.** Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. *Ecotoxicol Environ Saf*, 64(2):178-89.
- Valsecchi, A.E., Franchi, S., Panerai, A.E., Rossi, A., Sacerdote, P., Colleoni, M. 2011.** The soy isoflavone genistein reverses oxidative and inflammatory state, neuropathic pain, neurotrophic and vasculature deficits in diabetes mouse model. *Eur J Pharmacol.*, 650:694–702.
- Vuksan, V., Sievenpiper, J.L. 2005.** Herbal remedies in the management of diabetes: lessons learned from the study of ginseng. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15(3):149-160.
- Wassel, G., Ahmed, S.S., 1974.** Chemical composition of the wild Egyptian plant *Teucrium polium*. *Pharmazie*, 29, 351–352.
- Weiss, S.J., LoBuglio, A.F. 1982.** Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest*, 47(1):5-18.
- Wegner, M., Pioruńska-Stolzmann, M., Araszkiwicz, A., 2011.** Evaluation of paraoxonase 1 arylesterase activity and lipid peroxide levels in patients with type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn.*, 121(12): 448-454.
- Winterbourn, C.C. 1995.** Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicology Letters*, 82 969-97.
- Wohaieb, S.A., Godin, D.V. 1987.** Alleviations in free radical tissue defense mechanisms in streptozotocin-induced diabetes in rats: Effects of insulin treatment. *Diabetes*, 36:1014–1018.
- Woodall, A.A., Britton, G., Jackson, M.J. 1997.** Carotenoids and protection of phospholipids in solution or in lipo-somes against oxidation by peroxy radicals: Relation-ship between carotenoid structure and protective ability. *Biochim Biophys Acta*, (1336):575–586.

Yana,J., Zhaob,Y., Suo, S., Liuc,Y., Zhao, B. 2012.Green tea catechins ameliorate adipose insulin resistance by improving oxidative stress.*Free Radical Biology and Medicine*, , 52: 9,1648-1657

Yenigün, M., Altuntaş, Y.2001. Her yönüyle diabetes mellitus. Nobel kitap evleri ltd.şti, İstanbul,52-57-936.

Yılmaz, İ., 2010. Karotenoidler. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(3): 223-231

Yu, L., Perret, J., Harris, M., Wilson, J., Haley, S. 2003. Antioxidant properties of bran extracts from “Akron” wheat grown at different locations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 1566–1570.

Yu Z.F., Bruce-Keller A.J., Goodman Y., Mattson M.P. 1998.Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res.* (53):613–625.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Najlaa BASSALAT
Doğum Yeri ve Tarihi : Nablus/ FİLİSTİN 7.05.1991
Yabancı Dili : İNGİLİZCE/ ARAPÇA
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Hajja Secondary School (FİLİSTİN) 2007-2009
Lisans : AN- Najah National University
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : AN- Najah National University 2013-2014
İletişim (e-posta) : nbassalat@gmail.com