

**BAZI DOĞAL FENOLİK BİLEŞİKLERİN
DENEYSEL DİYABET ve DİYABETİK DÜZ KAS
KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Nurcan Bektaş

Doktora Tezi

**BAZI DOĞAL FENOLİK BİLEŞİKLERİN
DENEYSEL DİYABET ve DİYABETİK DÜZ
KAS KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Nurcan Bektaş

Doktora Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

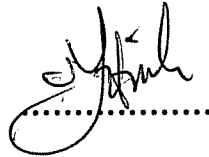
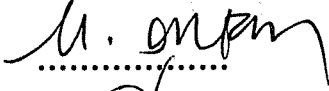
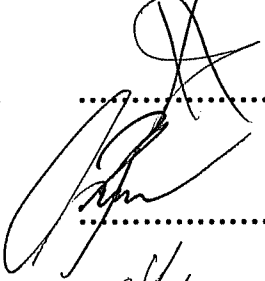
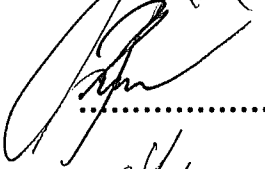
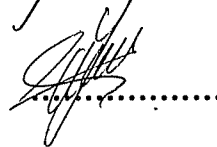
Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Haziran 2009

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf Öztürk

Jüri ve Enstitü Onayı

Nurcan Bektaş'ın "Bazı Doğal Fenolik Bileşiklerin Deneysel Diyabet ve Diyabetik Düz Kas Komplikasyonları Üzerine Etkileri" başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Doktora tezi, 17.06.2009 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. V. Melih ALTAN Ankara Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Kevser EROL Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Bülent ERGUN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Dr. Miriş DİKMEN Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 02.06.2009 tarih ve 15/1 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

E. Yasemin YAZAN

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Nurcan Bektaş
Doğum tarihi ve yeri : 15.03.1981, Giresun
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı, 26470, Eskişehir
Tel: 02223350580-3762,
Fax: 02223350750
e-posta: nurcanbektas@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul: Cumhuriyet İlkokulu, Giresun,, 06/1991
Ortaokul: Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi, Giresun, 06/1995
Lise: Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi, Giresun, 06/1998
Lisans: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eskişehir, 06/2002
Yüksek Lisans: Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, 02/2005
Yabancı dil(ler): İngilizce

Mesleki Deneyim

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Araştırma Görevlisi, 2002-

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Türk Farmakoloji Derneği, 28/07/2005

Yayınlar

Bektaş, N., Arslan, R., Analgesic activity of *Capparis Ovata* Desf. flower buds extract in mice, Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008) 7-10 November 2008, Singapore, Singapore, Proceedings and Abstracts, P: PPP007, 358, 08/10/2008

Bektaş, N., Öztürk, N.: Antioxidant Activity of *Punica granatum* (Pomegranate) Flowers, Eurotox 2007 Congress, Oct. 7-10, 2007, Amsterdam, The Netherlands, In: Toxicology Letters, 172 (Suppl.1), 62, P:S05, 07/10/2007

Bektaş, N., Can, Ö.D., Öztürk, Y., Ergun, B.: Effects of *Picea Pungens* Leaves extracts on Central Nervous System, Turkish Society of Pharmacology, 19. National Pharmacology Congress, Oct. 24-27, 2007, Trabzon, Özet Kitabı, P-006,262, 25/10/2007

Aydın, S., Çalışkan, F., Bektaş, N., Çakmak, A.; Investigations on Analgesic Actions of Venoms of *Androctonus* and *Mesobuthus* Species, 6th National Congress of Neuroscience, April 09-13,2007, Safranbolu/Karabük, Turkey, In: Neuroanatomy, 6 (suppl:1), P 21,16/04/ 2007

Öztürk Y., Can Ö.D., Demir Ü., Bektaş N., Central Nervous System Depressant Activity of *Olea Europaea* L. Leaves Extract, 39th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society (EBBS) Sept., 15-19, 2007, Trieste, Italy, In: Neural Plasticity, abstracts in press., 16/09/2007

Bektaş, N., Öztürk, N., Bozan, B., Öztürk, Y., Antioxidant Activities of Some Phenolic Acids and Their Combinations, IUPHAR, The 15th World Congress of Pharmacology, July 2-7, 2006, Beijing, China, P-300141, In: Acta Pharmacologica Sinica, Suppl. 1: 1-489, 05/07/2006

Bektaş, N., Öztürk, N., Bozan, B., Öztürk, Y., Bazı Fenolik Asitler ve Kombinasyonlarının Antioksidan Aktiviteleri, Türk Farmakoloji Derneği 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 28 Eylül-1 Ekim, 2005, İzmir, Özet Kitabı, P-153, 213, 29/09/2005

Demir, Ü., Can, Ö.D., Öztürk, N., Bektaş, N., Öztürk, Y.: *Crataegus Monogyna* Tohumlarında Analjezik Aktivite Türk Farmakoloji Derneği 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 28 Eylül-1 Ekim, 2005, İzmir, Özet Kitabı, P-63, 213, 29/09/2005

Bektaş, N., Aydın, S., Çalışkan, F., *Androctonus Crassicauda* Türü Akrep Venomunun Vas Deferens Üzerinde Fenilefrin ve KCl Cevapları Üzerine Etkisi, Türk Farmakoloji Derneği 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 28 Eylül-1 Ekim, 2005, İzmir, Özet Kitabı, P-149, 213, 29/09/2005

Öztürk Y., Güneş A., Babanlı A., Abdallah Q., Topbas-Can Ö.D., Bektaş N., Aydın, S., A computer database for the *in vivo* dosage in experimental animals (ACD-IDEA) 4th Meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR), 14-17 July 2004, Porto, Portugal, In: Fund. Clin. Pharmacol., 18 (Suppl.1):P 21.10, 2004., 14/07/2004

Öztürk, N., Bozan, B., Bektaş, N., Evaluation of Antioxidant Activity of *Vitex agnus-castus* Extracts, 4th Meeting of the Federation of European Pharmacological Societies 14-17 July 2004, Porto, Portugal, In: Fund. Clin. Pharmacol., 18(Suppl.1):P 23.03, 2004., 14/07/2004

Aydın, S., Bektaş, N., Inhibitory Effect of m-cresol on Isolated Rat Fundus, International Symposium on Pharmaceutical Sciences. ISOPS 7, June 24-27, 2003, Ankara, Turkey, Proceedings and Abstracts, P-148, 283, 24/06/2003

Bilimsel Etkinlikler

Projeler

Ülkemizde çay olarak kullanılan bitkilerin *in vitro* lipid peroksidasyon inhibe edici ve reaktif oksijen radikal süpürücü aktivite yönünden incelenmesi, Proje yürütücüsü: Yard. Doç. Dr. Nilgün Öztürk, Anadolu Üniversitesi Araştırma Fonu, Proje no: 030353, Eskişehir, 2003-2008

Katılınan kurslar ve eğitim programları

T.C. Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), “II. Deneysel Hayvan Çalışmaları Temel Eğitim Günleri “ Teorik ve Pratik Uygulamaları, Eskişehir, tarih, 05.07.2007

ÖNSÖZ

Bilgi ve deneyimleri ile çalışmalarımın her aşamasında beni yönlendiren, araştırmacı bir kimlik kazanmamda en büyük rol sahibi, değerli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e

Sonsuz sabır, hoşgörü ve iyi niyetleri ile sahip olmaktan her zaman gurur duyduğum sevgili arkadaşlarım Araş. Gör. Uzm. Ecz. Özlem ATLI, Araş. Gör. Uzm. Ecz. Sinem ILGIN, Araş. Gör. Dr. Ecz. Arın Gül DAL'a

Akademik yaşantım süresince destekleriyle yanımda olan Farmakolji Anabilim Dalındaki değerli hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Öğrenciliğimden bugüne her aşamada beni destekleyen sevgili hocam Doç. Dr. Bülent ERGUN'a

Tez deneylerim sırasında yardımlarını benden esirgemeyen Sadettin Neşet AKTAŞ'a

Özellikle tezimin son aşamalarında yanımda olan sevgili arkadaşım M. Sinan ELMALIOĞLU ve Araş. Gör. Dr. Ecz. Erol ŞENER'e

Tez deneylerimin gerçekleştirilmesi için sahip oldukları laboratuvar olanaklarını kullanmamı sağlayan Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kevser EROL'a

Tezim süresince bana katlanan, ellerinden gelen her konuda bana yardımcı olan sevgili kardeşlerim Nurdan Özlem BEKTAŞ ve Gülcan BEKTAŞ'a

Hayatımın her aşamasında maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını bildiğim sevgili annem Zekiye BEKTAŞ ve sevgili babam Mustafa Necati BEKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

BAZI DOĞAL FENOLİK BİLEŞİKLERİN DENEYSEL DİYABET ve DİYABETİK DÜZ KAS KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Tez kapsamında streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş 6 haftalık sıçanlardan izole edilen aorta, *Vas deferens*, mide fundusu ve ileumlarında gelişen diyabetik komplikasyonlar ve bu komplikasyonların gelişimi üzerine 3 hafta süresince antioksidan aktiviteye sahip olan ve etki gücü hidroksil sayısına göre artan sırasıyla, *p*-OH benzoik asit, protokateşik asit ve gallik asit uygulanmasının etkileri izole organ deneyleri ile incelenmiştir. 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanlarda hiperglisemi gelişmiş, tüketilen su ve idrar atılım hacimleri, tüketilen yem ve dışkı atılım miktarları artmış, vücut ağırlıkları azalmıştır. Protokateşik asit tüketilen yem ve dışkı atılımındaki diabete bağlı artışı anlamlı olarak önlemiştir. İzole aortanın fenilefrine karşı, *Vas deferens*in fenilefrin ve asetilkoline karşı, ileumun asetilkoline karşı alınan kasılma cevaplarında artış, fundusun serotonine karşı verdiği cevaplarda ise düşüş gözlenmiştir. *In vivo* *p*-OH benzoik asit, protokateşik asit ve gallik asit uygulanmasının düz kaslarda oluşan bu değişiklikleri önlediği, değiştirmedeği veya ilerlettiği, kimi zaman ise diyabet ile bozulmayan düz kas aktivitesinde sağlıklı hayvanlara göre değişikliklere neden oldukları belirlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda *p*-OH benzoik asit, protokateşik asit ve gallik asitin göstermiş oldukları olumlu veya olumsuz etkileri antioksidan güçlerinden ve diyabetik komplikasyonlardan bağımsız bir şekilde gösterdikleri, oluşturulan deney koşullarında prooksidan aktivite göstermiş olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: diabetes mellitus, düz kas komplikasyonları, serbest radikaller, *p*-OH benzoik asit, protokateşik asit, gallik asit

EFFECTS of CERTAIN NATURAL PHENOLIC COMPOUNDS on EXPERIMENTAL DIABETES and DIABETIC COMPLICATIONS of SMOOTH MUSCLES

ABSTRACT

In this thesis, diabetic complications developed in isolated aorta, *Vas deferens*, gastric fundus and ileum from rats with streptozotocin (STZ)-induced diabetes for 6 weeks and effects of 3 weeks treatment with *p*-OH benzoic acid, protocatechic acid and gallic acid, which have antioxidant activities with increasing potency order related to their hydroxyl number, were investigated on the development of these complications by using isolated organ experiments. In STZ-diabetic rats for 6 weeks, hyperglycemia was developed, water and food consumptions along with urine and feces outputs were increased and body weights decreased. Protocatechic acid prevented significant increases in food consumption and feces output due to diabetes. In diabetic animals, responses of isolated organs, aorta to phenylephrine, *Vas deferens* to phenylephrine and acetylcholine, ileum to acetylcholine were found to be increased, while responses of gastric fundus to serotonin were observed to be decreased. It was found that the *in vivo* administration of *p*-OH benzoic acid, protocatechic acid and gallic acid inhibited, unchanged or promoted the changes occurred in smooth muscles, and sometimes, they caused alterations in unchanged smooth muscle activity due to diabetes relative to control animals. On the basis of these findings, it was concluded that by *p*-OH benzoic acid, protocatechic acid and gallic acid exhibit the improving or impairing effects in a manner independent of their antioxidant power and from diabetic complications and they may exhibit prooxidant activities in the experimental conditions applied.

Key Words: diabetes mellitus, smooth muscle complications, free radicals, *p*-OH benzoic acid, protocatechic acid, gallic acid

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	4
Diabetes Mellitus	4
<i>Diabetes mellitus tanımı</i>	4
<i>Diabetes mellitus tarihçesi</i>	4
<i>Diabetes mellitus belirtileri</i>	4
<i>Diabetes mellitus tanısı</i>	5
<i>Diabetes mellitus sınıflandırılması</i>	5
<i>Tip I diabetes mellitus</i>	5
<i>Tip II diabetes mellitus</i>	6
<i>Gestasyonel diabetes mellitus</i>	6
<i>İkincil diabetes mellitus</i>	7
<i>Diabetes mellitus tedavisi</i>	7
<i>Diabetes mellitus komplikasyonları</i>	7
<i>Akut komplikasyonlar</i>	7
<i>Diyabetik ketoasitosis</i>	7
<i>Hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik sendrom</i>	8
<i>Hipoglisemi</i>	8
<i>Kronik komplikasyonlar</i>	8
<i>Makrovasküler komplikasyonlar</i>	9
<i>Mikrovasküler komplikasyonlar</i>	9
<i>Retinopati</i>	9
<i>Nefropati</i>	9

<i>Nöropati</i>	9
Serbest Radikaller ve Diabetes Mellitus	10
<i>Diyabette serbest radikal oluşumuna neden olan kaynaklar</i>	11
<i>Serbest radikallerin diabetes mellitus komplikasyonlarına etkisi</i>	13
Antioksidanlar ve Diabetes Mellitus	14
<i>Fenolik asitler ve antioksidan aktiviteleri</i>	18
<i>p-OH benzoik asit</i>	19
<i>Protokateşik asit</i>	20
<i>Gallik asit</i>	20
Düz Kaslar ve Diabetes Mellitus	20
GEREÇLER	25
Deney Hayvanları	25
Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	25
Kullanılan Cihazlar	25
YÖNTEMLER	26
Deneysel Gruplarının ve DeneySEL Diyabetin Oluşturulması	26
Metabolik Kafes Ölçümleri	26
İzole Organ Banyosu Deneyleri	26
<i>İzole aorta deneyleri</i>	27
<i>İzole Vas deferens deneyleri</i>	27
<i>İzole mide fundus deneyleri</i>	27
<i>İzole ileum deneyleri</i>	27
İstatiksel Değerlendirme	27
BULGULAR ve TARTIŞMA	29
Kan Glukoz Değerlerine Ait Bulgular	29
Metabolik Kafes Ölçümlerine Ait Bulgular	29
<i>Tüketilen su ve idrar atılımına ait bulgular</i>	29
<i>Tüketilen yem ve dışkı atılımına ait bulgular</i>	32
<i>Vücut ağırlıkları değişimine ait bulgular</i>	36
İzole Organ Banyosu Deneylerine Ait Bulgular	37
<i>İzole aorta cevaplarına ait bulgular</i>	37
<i>İzole Vas deferens cevaplarına ait bulgular</i>	48
<i>İzole fundus cevaplarına ait bulgular</i>	58
<i>İzole ileum cevaplarına ait bulgular</i>	68

SONUÇLAR ve ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	77
EKLER	
EK 1	

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Grupları Aorta FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	38
Çizelge 2 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları Aorta FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	40
Çizelge 3 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Aorta FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	41
Çizelge 4 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Grupları Aorta ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	44
Çizelge 5 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları Aorta ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	45
Çizelge 6 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Aorta ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	46
Çizelge 7 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Grupları <i>Vas deferens</i> FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	49
Çizelge 8 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları <i>Vas deferens</i> FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	50
Çizelge 9 Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları <i>Vas deferens</i> FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	51

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

Çizelge 10	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Grupları <i>Vas deferens</i> ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	53
Çizelge 11	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları <i>Vas deferens</i> ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	54
Çizelge 12	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları <i>Vas deferens</i> ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	55
Çizelge 13	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Grupları Fundus ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	59
Çizelge 14	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları Fundus ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	61
Çizelge 15	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Fundus ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	62
Çizelge 16	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Grupları Fundus 5-HT Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	63
Çizelge 17	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları Fundus 5-HT Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	64
Çizelge 18	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DM) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Fundus 5-HT Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	66

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

Çizelge 19	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Grupları İleum ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	69
Çizelge 20	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları İleum ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	71
Çizelge 21	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları İleum ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	<i>p</i> -OH Benzoik Asitin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 2	Protokateşik Asitin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 3	Gallik Asitin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 4	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK), <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA), Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Kan Glukoz Değerleri	29
Şekil 5	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük Su Tüketim Değerleri	30
Şekil 6	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük Su Tüketim Değerleri	30
Şekil 7	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük Su Tüketim Değerleri	31
Şekil 8	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük İdrar Atılım Değerleri	31
Şekil 9	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük İdrar Atılım Değerleri	32
Şekil 10	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük İdrar Atılım Değerleri	32
Şekil 11	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük Yem Tüketim Değerleri	33

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

Şekil 12	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük Yem Tüketim Değerleri	33
Şekil 13	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük Yem Tüketim Değerleri	34
Şekil 14	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük Dışkı Değerleri	34
Şekil 15	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük Dışkı Değerleri	35
Şekil 16	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük Dışkı Değerleri	35
Şekil 17	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi	36
Şekil 18	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi	36
Şekil 19	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi	37
Şekil 20	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan FE Cevapları	38
Şekil 21	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan FE Cevapları	39

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

Şekil 22	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan FE Cevapları	41
Şekil 23	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan ACh Cevapları	44
Şekil 24	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan ACh Cevapları	45
Şekil 25	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan ACh Cevapları	46
Şekil 26	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının <i>Vas deferens</i> lerinden Alınan FE Cevapları	48
Şekil 27	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının <i>Vas deferens</i> lerinden Alınan FE Cevapları	50
Şekil 28	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının <i>Vas deferens</i> lerinden Alınan FE Cevapları	51
Şekil 29	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının <i>Vas deferens</i> lerinden Alınan ACh Cevapları	52
Şekil 30	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının <i>Vas deferens</i> lerinden Alınan ACh Cevapları	54
Şekil 31	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının <i>Vas deferens</i> lerinden Alınan ACh Cevapları	55

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

Şekil 32	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan ACh Cevapları	59
Şekil 33	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan ACh Cevapları	60
Şekil 34	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan ACh Cevapları	62
Şekil 35	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan 5-HT Cevapları	63
Şekil 36	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan 5-HT Cevapları	64
Şekil 37	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan 5-HT Cevapları	65
Şekil 38	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve <i>p</i> -OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+ <i>p</i> -OHBA) Hayvan Gruplarının İleumundan Alınan ACh Cevapları	69
Şekil 39	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının İleumundan Alınan ACh Cevapları	70
Şekil 40	Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının İleumundan Alınan ACh Cevapları	72

SİMGE Ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: 5-hidroksi triptamin
ACh	: Asetilkolin
ADB	: Amerikan diyabet birliği
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
AR	: Aldoz reduktaz
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum iyonu
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
CO ₂	: Karbondioksit
Cu ⁺⁺	: Bakır iyonu
DAG	: Diaçilgliserol
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
DMK	: Streptozotosin-diyabetik kontrol
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
E _{max}	: Maksimum % kasılma
FE	: Fenilefrin
Fe ⁺⁺	: İndirgenmiş demir iyonu
GA	: Gallik asit
GDP	: Guanozin difosfat
GTP	: Guanozin trifosfat
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IP ₃	: İnozitol trifosfat
i.m.	: İntramuskuler
i.p.	: İnteraperitoneal
i.v.	: İntravenöz
K	: Sağlıklı kontrol

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ (Devam)

KCl	: Potasyum klorür
KH ₂ PO ₄	: Potasyum hidrojen fosfat
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MgCl ₂	: Magnezyum klorür
MHC	: Doku uygunluk kompleksi
Na ⁺ ,K ⁺ -ATPaz	: Sodyum-potasyum ATPaz
NaCl	: Sodyum klorür
NAD ⁺	: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
NANK	: Non-adrenerjik non-kolinerjik
NF-κB	: Nükleer faktör-κB
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O ₂	: Oksijen
O ₂ ⁻	: Süperoksit
-OH	: Hidroksi
OH [•]	: Hidroksil radikali
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
PA	: Protokateşik asit
pD ₂	: Agonist afinite konstantı
PK C	: Protein kinaz C
<i>p</i> -OHBA	: para-hidroksibenzoik asit
S.H.	: Standart hata
sAMP	: Siklik adenzin monofosfat
SOD	: Süperoksit dismutaz
SR	: Serbest radikal
STZ	: Streptozotosin
VİP	: Vazointestinal peptid
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
Zn ⁺⁺	: Çinko iyonu

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) veya diyabet, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre, birçok nedene bağlı olarak çıkabilen, insülin salımı ve/veya aktivitesinde oluşan aksamalardan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizlik ve kronik yüksek kan glukoz düzeyi (hiperglisemi) ile karakterize metabolik bir hastalıktır (World Health Organisation, 1999).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest radikallerin (SR) ve lipid peroksidasyonun, 50'den fazla hastalığın patojenezinde rol oynadığını göstermektedir (Namiki, 1990). DM, oksidatif stres ile ilişkisi gösterilen hastalıklardan bir tanesidir (De-Groot ve Noll, 1986; Altan ve ark., 2006). SR'ler dış orbitallerinde taşıdıkları eşleşmemiş elektrondan dolayı kararsız yapıdadırlar ve oldukça reaktiftirler. Elektron bakımından dengeli olmayan bu SR'ler yeniden kararlı duruma geçmek için, yağ asitleri, proteinler ve DNA (deoksiribonükleik asit) gibi önemli biyolojik moleküllerden hidrojen atomu kaptıkları zaman, hidrojen kaybeden molekülün kendisinin SR haline geldiği ve bu molekül de komşu moleküllerden hidrojen atomlarını kaptığı için zincirleme bir reaksiyona yol açmaktadırlar (Bagchi ve Puri, 1998).

Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve diyabetik hastalarda SR'lerin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (Pitkanen ve ark., 1992). Uzamış oksidatif stresin diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (Van Dam ve ark., 1995; Shih ve ark., 2002; Bukan ve ark., 2003; Valko ve ark., 2007). DM uzun vadede ateroskleroz, miyokardial infarktüs, nöropati, nefropati gibi komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar kronik olarak seyreden yüksek glukoz düzeyine ve sonradan gelişen oksidatif strese bağlanmaktadırlar (Sabu ve Kuttan, 2002).

Vücuttaki çeşitli yollardan SR oluşumunun hipergliseminin direkt sonucu olduğunu destekleyen çalışmaların (Giugliano ve ark., 1996; Valko ve ark., 2007) yanı sıra endotel ve düz kas hücrelerinin yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkube edildiğinde de SR oluşumunun başladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Rösen ve ark., 1998; Du ve ark., 1999).

Deneysel diyabet düz kaslarda dokudan dokuya değişen makroskopik ve mikroskopik yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler diyabette gözlenen klinik komplikasyonlarla yakından ilişkili olarak gözlenmesine rağmen diyabetik düz kaslarda yapılan araştırmalar sabit sonuçlar vermemektedir. Bazı değişiklikler belli agonistlere karşı reseptörlerdeki ve/veya postreseptör olaylardaki hassasiyetle ilişkili olabilmektedir. Otonomik nöropati düz kaslardaki en önemli yapısal değişikliklerden bir tanesidir. Otonomik sinirler düz kaslar ile iç içe olduklarından onlardaki değişiklik düz kaslarda değişikliklere neden olmaktadır. Diyabetin etkileri sonucunda düz kasların kasılma ve gevşeme kapasiteleri büyük değişiklikler göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda, özellikle hiperglisemi aracılıklı olarak oluşan SR'lerin neden olduğu oksidatif stresin diyabet ve komplikasyonlarının gelişme ve ilerlemesine

katkıda bulunduğu gösterilmesinden dolayı DM geliştirilmiş sıçanlara antioksidan madde uygulanmasının diyabetik komplikasyonları düzeltmek için etkili bir strateji olabileceği düşünülmektedir (Giugliano ve ark.,1996; Ceriello, 2003; Ceriello ve Motz, 2004).

Antioksidanlar çeşitli mekanizmalarla SR ile etkileşen ve bunların zararlı etkilerini önleyen maddelerdir. Bunu SR'leri biyolojik hedeflerle etkileşmeden önce parçalayarak, zincir reaksiyonları önleyerek, oksijenin daha reaktif bileşiğe dönüşmesini önleyerek veya oksidanlardan ötürü oluşan hasarı azaltarak yapmaktadırlar (Venkat-Ratnam ve ark., 2006).

Diyabette oksidatif stres antioksidan düzeyinin azalması ile beraber gözlenmektedir. Azalan antioksidan aktivitenin yerine konması ve artan SR oluşumuna karşı antioksidan takviyesi diyabette oluşan oksidatif stresi azaltabilmekte ve dolayısıyla uzun dönem komplikasyonları azaltması da öngörülebilmektedir (Johansen ve ark., 2005). Diyabet kontrol ve komplikasyon vakalarının incelenmesi, sıkı kan glukoz kontrolünün klinik komplikasyonları anlamlı derecede azaltmada etkili olabileceğini fakat optimal kontrolün bile komplikasyonları önlemeyeceğini ve alternatif tedavi stratejilerinin gerekliliğini göstermiştir (Johansen ve ark., 2005).

Antioksidanların diyabet ve diyabetik komplikasyonlardan bazılarının gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (Baynes, 1991; Giugliano ve ark., 1995; Thompson ve Godin, 1995; Montonen ve ark., 2004). Diyabete eğilimi olan popülasyonlarda antioksidan kullanarak prelinik dönemde diyabeti kontrol altına almak ve dalgalanan glukoz düzeyi ile oluşan diyabetik komplikasyonların oluşumunu azaltmak mümkün olmuştur (McCune ve Johns, 2007). Genellikle kan glukoz düzeyini normal sınırlarda tutmak için insülin veya diğer oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır (Sriplang ve ark., 2007). Yüksek antioksidan içeren bitkilerin DM gibi gelişiminde SR'lerin etkisinin düşünüldüğü hastalıklarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. DM ve komplikasyonları üzerine yapılan çalışmalarda bazı bitkilerle iyi sonuçlar alınmıştır (Rahimi ve ark., 2005). Yapılan çalışmalar bitkilerin antioksidan özelliğe sahip çeşitli bileşikler içerdiğini göstermektedir (Anjali and Manoj, 1995; Rahimi ve ark., 2005). Tokoferoller, flavonoidler, kumarinler, antosiyaninler, fenolik asitler gibi bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan pekçok polifenolik bileşik antioksidan aktivite göstermektedirler (Shahidi ve Nacz, 1995; Larkins ve Wynn, 2004). Fenolik bileşikler antioksidan aktivite kapasitelerinden ve sağlık üzerine gösterdiği yararlı etkilerinden dolayı son yıllarda dikkat çeken bir konu haline gelmiştir (Wollgast ve Anklam, 2000). Fenolik asitler antioksidan aktivitelerini, hidrojen atomlarını vererek hidroksil radikali (OH^{*}), singlet oksijen, peroksil, ONOO⁻ radikallerini süpürerek veya geçiş metalleriyle şelat oluşturarak gerçekleştirmektedirler (Lodovici ve ark., 2001; Sroka ve Cisowski, 2003; Javanmardi ve ark., 2003; Sousa ve ark., 2004). Fenolik asitlerin antioksidan etkileri yapılarıyla ilgilidir (Tapiero ve ark., 2002). Etki aromatik halkada taşıdıkları hidroksil (-OH) gruplarının sayısına, bağlanma yerine ve karşılıklı pozisyonlarına bağlıdır (Peyrat-Maillard ve ark., 2000; Marinova ve Yanishlieva, 2003; Sroka ve Cisowski, 2003). Çeşitli fenolik bileşiklerin ve bunları içeren bitkilerin antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Peungvicha ve ark., 1998a; Hsu ve ark.,

2000; Andrade-Cetto ve Wiedenfled, 2001; Lee ve ark., 2005; Mukherjee ve ark.,2006; Aslan ve ark., 2007).

Streptozotosin (STZ) ile yapılan deneysel modellerde meydana gelen düz kas komplikasyonlarının diyabet süresi ile ilişkili olarak değişkenlik gösterebileceği bilinmektedir (Öztürk ve ark., 1996b). Yapılan bu tez çalışmasında, 6 haftalık STZ diyabetik sıçanlarda, DM'nin düz kaslarda oluşturdukları değişiklikler aorta, *Vas deferens*, fundus ve ileum preparatlarında çeşitli agonistlere verdiği cevaplar değerlendirilerek incelenmiştir.

DM süresince artan oksidatif stres ve azalan antioksidan kapasitenin DM ve DM ile gelişen komplikasyonlardaki rolü (Van Dam ve ark., 1995) nedeniyle antioksidan uygulamasının DM ve beraberinde gelişen bu komplikasyonların ilerlemesini önleyebileceği fikrinden yola çıkılarak, antioksidan etki güçleri –OH grubu sayısına göre artış gösteren sırasıyla 10 mg/kg *p*-OH benzoik asit (*p*-OHBA), 10 mg/kg protokateşik asit (PA) ve 10 mg/kg gallik asitin (GA) DM ve 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların düz kaslarında gelişmesi beklenen bozukluklar üzerine olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tanımı

DM veya diyabet, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozulmalar ve kronik hiperglisemi ile karakterize olan metabolik bir hastalıktır (Bennett ve Nelson, 2003). Kan glukoz düzeyi pek çok sayıda kimyasal madde ve hormonun karmaşık şekilde etkileşimi ile düzenlenmektedir. Pankreasın Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinde sentezlenen insülin bu düzenlenmede ana rolü oynamaktadır. DM, insülin üretiminin bozulması ve/veya etkilerine karşı direnç gelişmesi sonucunda oluşmaktadır. Her iki durumda da kan glukoz düzeyi artmakta ve hiperglisemi gözlenmektedir (Rodrigues ve ark., 1999).

Diabetes mellitus tarihçesi

DM hastalığı ile ilgili ilk kayıtlara M.Ö. 1500'lerde "sık idrar yapılan bir hastalık" şeklinde Antik Mısır Ebers papirüslerinde rastlanmaktadır (King ve Rubin, 2003). DM yunanca akıp gitmek anlamına gelen "diabetes" ve bal kadar tatlı anlamına gelen "mellitus" kelimelerinden türemiştir. Anadolu'da ise diyabet kelimesi ilk kez M.S. 2.yüzyılda Areteus tarafından kullanılmış ve idrar miktarında artış, aşırı susama ve kilo kaybı gibi belirtiler gösteren bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Hatemi, 1996). İngiliz Dr. Thomas Willis 1674 yılında bu belirtileri gösteren hastaların idrarlarının tatlı olduğunu bilimsel olarak göstermiştir (Kenyan ve Nagy, 2005). Oskar Minkowski ve Josef von Mering ise 1889 yılında bir köpeğin pankreas bezini çıkardıktan sonra köpekte susama, aşırı su tüketimi, sık idrara çıkma ve kilo kaybı gibi hastalığın klasik belirtilerini gözlemlemişlerdir. Fraderrick G. Banting ile Charles H. Best köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi DM yapılmış bir köpeğe verdikleri zaman kan şekerinin düştüğünü bildirmişlerdir. Daha sonra 1921 yılında Banting, asistanı Best, biyokimyacı James B. Collip ve fizyolog J.J.R. Maclead tarafından insülin izole edilmiştir. İlk olarak 1 Ocak 1922'de Collip sığır pankreasından izole ettiği insülini daha da saflaştırarak DM hastası olan Leonard Thompson üzerinde denemiştir. Alınan başarılı sonuçların üzerine geliştirilen insülin 1923 yılından itibaren DM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Hamdy, 2002).

DSÖ'nün yaptığı araştırmalara göre, 2000'lerde en az 171 milyon insan DM hastalığından şikâyetçi iken, 2030 yılında bu sayının ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir. Kuzey Amerika'da son 20 yılda DM oranının önemli şekilde arttığı gözlenmektedir. DM hastalığına yaşam tarzı, kentleşme eğilimi ve özellikle batı-diyeti gibi özelliklere bağlı olarak gelişmiş ülkelerde daha sık rastlanmaktadır (Wild ve ark., 2004).

Diabetes mellitus belirtileri

Aşırı susama (polidipsi), sık idrar yapma (poliüri), aşırı yeme (polifaji) ve bulanık görme DM'nin klasik başlangıç belirtileridir. Yetersiz insülin salımının neden olduğu Tip I DM'de normal veya aşırı yemeye rağmen kilo kaybı ve buna bağlı olarak yorgunluk hissi gelişmektedir (Kuzuya ve ark., 2002). Özellikle Tip I DM'li çocuklarda belirtiler hızlı ve belirgin gelişebilmektedir. Fakat insüline karşı

direncin geliştiği Tip II DM’li hastalarda belirtiler daha yavaş ve hafif gelişmekte hatta gözlenemeyebilmektedir (Botero ve Wolfsdorf, 2005). Özellikle Tip I DM’lilerde nefeste aseton kokusu, hızlı ve derin nefes alma (kussmaul nefesi), poliüri, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, hipergliseminin şiddetlenmesi ve önüne geçilemeyen lipoliz sonucu artan serbest yağ asitlerinden aşırı miktarda keton cisimciklerinin oluşması nedeni ile ketoasidoz (DKA) denilen ve tedavi edilmediği takdirde ölüm ile sonuçlanan akut bir komplikasyon gözlenmektedir (Sperling, 2002; Keays, 2007).

Diabetes mellitus tanısı

DSÖ’ nün 2006 yılı önerilerine göre; DM belirtileri bulunan bir hastada rastgele plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mM/L), açlık glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mM/L) veya oral olarak 75 g glukoz verilmesinden 2 saat sonra ölçülen glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mM/L) olanlar DM kabul edilmektedir (World Health Organisation, 2006).

Diabetes mellitus sınıflandırılması

Etiyolojik kaynaklara göre yapılan sınıflandırma 1997’de Amerikan Diyabet Birliği (ADB) tarafından sunulmuş ve 1999’da DSÖ tarafından kabul edilmiştir (Inzucchi, 2003).

Tip I diabetes mellitus

Tip I DM terimi yerine çocuklukta başladığı için “juvenil diyabet” veya “insüline-bağımlı diyabet” terimleri de kullanılmaktadır (Inzucchi, 2003; American Diabetes Association, 2006). Batı topluluklarında görülen bütün DM vakalarının % 5- 10’unu oluşturmaktadır (Daneman, 2006; Reimann ve ark., 2009). Sıklıkla otoimmün kaynaklı olmasına rağmen idiyopatik olarak da gelişebilmektedir (Daneman, 2006). Tam olarak aydınlatılamayan genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin otoimmün kaynaklı tip diyabet oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (Reimann ve ark., 2009). Otoimmün kaynaklı alt tipinde, pankreasın Langerhans adacıklarındaki insülin üreten β -hücreleri otoagresif T-hücreler aracılığıyla yıkıma uğramaktadır (Daneman, 2006). T-hücrelerinin β -hücre yıkımının ana belirleyicisi olduğuna inanılmaktadır (Furlanos ve Kay, 2003). Dolaşımda gözlenen adacık hücreleri antikörlerinin, insülin otoantikörlerinin ve glutamik asit dekarboksilaza karşı olan antikörlerin varlığı da adacık hücrelerindeki hasarı yansıtmaktadır (Inzucchi, 2003). Yapılan histopatolojik incelemelerde adacık hücrelerinde “insulitis” şeklinde adlandırılan lenfositçe zengin inflamasyona rastlanmaktadır. İnflamasyondan elde edilen filtratlarda $CD8^+T$ ve $CD4^+T$ hücreleri ile makrofajlar gözlenmektedir. İnsulitis, hastalığın immunopatojenezi için direkt kanıttır (Furlanos ve Kay, 2003). Özellikle enterovirus ile oluşan viral enfeksiyonlar, rubella, rotavirus kaynaklı virütik hastalıklar, bebeklerin inek sütü ile beslenmesi, güneş ışığı ve kemotoksinlere maruziyet β -hücresi otoimmunitesine katkıda bulunan çevresel faktörlere örnek olarak verilmektedir (Furlanos ve Kay, 2003; Reimann ve ark., 2009). Bu alttipin oluşumunda genetik yatkınlığın da önemli rolü vardır. Genetiği, kromozom 6’nın kısa kolu üzerindeki doku uygunluk kompleksi (MHC) ile yakın ilişkilidir. Belli insan lökosit antijenlerinin (HLA) sıklığı artmakta veya azalmaktadır (Inzucchi, 2003). İdiyopatik kaynaklı alttipin ise immün kaynaklı

etiyojisi bulunmamaktadır. Beyaz olmayan ırkta daha sık gözlenmekle beraber en belirgin özelliği bazen ortaya çıkan ketoasidozdur (Botero ve Wolfsdorf, 2005).

Tip II diabetes mellitus

Tip II DM, dünyada en sık gözlenen endokrin hastalıktır. Bütün DM'lilerin % 90-95'ini oluşturmaktadır. "Yetişkinlikte başlayan diyabet" veya "insüline bağımlı olmayan diyabet" şeklinde de isimlendirilmektedir (Inzucchi, 2003; Reimann ve ark., 2009). Otoimmün belirleyiciler bu tipte mevcut değildir (Inzucchi, 2003). Patojenezinde glukoz ve lipid metabolizmasında anormallikler, β -hücrelerinde bozukluk sonucu insülin salınımında yetersizlik, iskelet kası, adipoz doku ve karaciğerde belirlenen insülin aktivitesine karşı direnç gelişimi söz konusudur (American Diabetes Association, 2002a; Inzucchi, 2003; Reimann ve ark., 2009). Tip II DM, hiperglisemiden ötürü giderek artan pankreatik insülin salınımının (hiperinsülinemi) ardından periferik dokulardaki insülin etkisine karşı duyarsızlaşma ile beraber gelişen insülin direnci ile başlamaktadır. İskelet kası, adipoz doku ve karaciğerde insülin direncinin gelişmesi periferik glukoz tüketiminde düşüşe ve sonrasında hepatik glukoz üretiminde artışa neden olmaktadır. Hastalığın ilk evrelerinde plazma glukoz konsantrasyonu normal düzeydedir, ancak hastalık ilerledikçe pankreas adacık hücreleri fonksiyonlarının bozulması sonucu insülin düzeyi ihtiyacı karşılayamamakta ve hiperglisemi gelişmektedir. Patojenezini tartışmalı olsa da genetik ve çevresel faktörlerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu, çeşitli genlerde anormalliklere rastlandığı, insülin duyarlılığı ve sekresyonundaki bozulmanın genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir (Gerich, 1998). Tip II DM oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen genetik bölgeler popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. Değişik etnik gruplarda yapılan genom görüntüleme çalışmalarında değişkenliğin gözlemlendiği kromozom üzerindeki en önemli bölgenin 1q23-24 olduğu görülmektedir (Bennett ve Nelson, 2003). Diyabetli hastalarda insülin direncine neden olan mutasyonlu insülin reseptör geni belirlenmiştir. İnsülin duyarlılığı ve salınımı, psikolojik stres, yaş, cinsiyet, etnik köken, fiziksel aktivite, beslenme, sigara, obezite ve vücut yağ dağılımı gibi çevresel ve genetik kaynaklı faktörlerden etkilenmektedir (Gerich, 1998). Tip II DM'lilerin yaklaşık % 55'i obezdir ve yağlanma özellikle karın bölgesindedir (Eberhart, 2004). Kronik obezite insülin direncinin artmasına neden olmakta ve Tip II DM gelişimine katkıda bulunmaktadır (Camastra ve ark., 1999). Yüksek kalorili yemek ve düşük fiziksel aktivitenin Tip II DM oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir. Adipoz dokulardan salınan aktif protein C, interlökin-6, tümör nekroz faktör- α ve γ -globulin gibi inflamasyon belirleyicilerinin Tip II DM gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bennett ve Nelson, 2003).

Gestasyonel diabetes mellitus

Gebelik esnasında gelişen ve Tip II DM ile benzerlik gösteren DM çeşididir. Hamilelerin yaklaşık % 2-5'inde gözlenmektedir. Gestasyonel DM'li kadınların ikinci hamileliklerinde hiperglisemi tekrar edebilmektedir. Hayatlarının ilerleyen dönemlerinde ise Tip II DM olma riski taşımaktadırlar (Inzucchi, 2003; Singh ve Rastogi, 2008).

İkincil diabetes mellitus

DM'nin çeşitli formları başka hastalık süreçleri veya genetik hastalıklarla ilişkilidir. Tip I veya Tip II olmayan ve diğer gruplara giren çeşitler ikincil diyabet şeklinde adlandırılmaktadır. Genetik mutasyonlar sonucu β -hücrelerin fonksiyonları, insülin aktivitesi veya insülin reseptörlerinin yapısının bozulması, kronik pankreatit veya kistik fibröz gibi hastalıkların pankreasa zarar vermesi, insülin antagonisti hormonların salınımının bozulması, β -adrenerjik antagonistler veya Ca^{++} kanal blokörleri gibi ilaçların kullanımı ve çeşitli viral enfeksiyonlar sonucunda ikincil olarak DM gelişebilmektedir (Inzucchi, 2003)

Diabetes mellitus tedavisi

DM tedavisindeki ilk prensip kan glukozdüzeyinin kontrol altında tutulması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Tip I DM için ana tedavi insülin uygulanmasıdır. Oral olarak alınamayan insülin preparatları genellikle şırınga veya kullanımı ve dozajı kolaylaştırmak için geliştirilen pompa veya kalem aracılığı ile subkutan olarak enjekte edilmektedir (Robertson ve ark., 2000; Çorakçı, 2003; Weinzimer ve ark., 2006). Önceleri çeşitli hayvan pankreaslarından alınan ve % 99 oranında saflaştırılan insülin kullanılırken daha sonra teknolojinin gelişimiyle birlikte rekombinan DNA tekniği ile mikroorganizmalara sentezletilen ve bu yolla hazırlanan insülin analogları kullanılmaya başlanmıştır (De-Meyts, 2004). Günümüzde insülin etkisinin ve etkinin başlama süresinin farklı olduğu çeşitli preparatlar mevcuttur (Hirsch, 1999). İnsülini inhalasyon şeklinde vermeye yönelik preparatlar geliştirilmektedir (Çorakçı, 2003). Ayrıca, son yıllarda adacık hücre transplantasyonu ve kök hücre tedavisi yöntemleri üzerine de çalışılmaktadır (Kim ve ark., 2002; Madsen, 2005).

Tip II DM'de ise beslenme tedavisi ile egzersiz, ilaç tedavisi ile insülin enjeksiyonu kombine halde uygulanabilmektedir (American Diabetes Association, 2002a). Özellikle obez Tip II DM hastalarında ilk olarak kontrollü ve sınırlı glukoz tüketimi, egzersiz ve kilo verme ile düzeltilmeye çalışılmaktadır. Yaşam standartlarının düzenlenmesinden uzun bir süre sonra glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda oral yolla çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Tiyazolidindionlar (rosiglitazon, pioglitazon, ve troglitazon), α -glukozidaz inhibitörleri (akarboz ve miglitol), meglitinidler (repaglinid, nateglinid), biguanidinler (metformin) ve sülfonilüreler (glimeprid, glipizid, tolazamid) tedavide kullanılan ilaçlardır (De-Fronzo, 1999; American Diabetes Association, 2002a).

Gestasyonel DM'li hastalarda kan glukoz düzeyi diyetin düzenlenmesi ve egzersiz ile kontrol altına alınabilmektedir (Ross, 2006). Bazı hastalar ise antidiyabetik ilaca veya insüline ihtiyaç duymaktadırlar. Gliburid ve metformin kullanılabilir güvenli ilaçlardır (Kremer ve Duff, 2004; Simmons ve ark., 2004).

Diabetes mellitus komplikasyonları

Akut komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz

Tip I DM'li hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Tip II DM'lilerde sık gözlenmese de enfeksiyon, travma, bazı ilaçların kullanımı veya cerrahi işlem gibi

durumlarda rastlanabilmektedir (Banerji ve ark., 1994). Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin eksikliği/yokluğu ve/veya insülin karşıtı hormonların konsantrasyonunun artması (glukagon, katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu) nedeniyle meydana gelen ciddi ve acil tedavi gerektiren bir komplikasyondur (Miller, 1999). İnsülin eksikliği nedeniyle glukoz metabolizması azalmaktadır. Aminoasitler glukoneogenez yolu ile hiperglisemiye katkıda bulunurken, artan lipoliz nedeniyle ortaya çıkan plazma serbest yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerine metabolize olmaktadır. Sonuçta metabolik asidoz yanında hiperglisemi, osmotik diürez ve dehidratasyon süreci başlamaktadır (Fleckman, 1993; Miller, 1999; Smith, 2006). En önemli belirtisi dehidratasyon ve hızlı nefes alıp verme iken şiddetli karın ağrısı da gözlenebilmektedir. Müdahale edilmediği takdirde hasta kaybedilmektedir. Tedavide acil olarak ilk yapılması gereken kaybolan sıvının yerine koyulmasıdır. Bununla birlikte sodyum replasmanı, insülin tedavisi, potasyum eksikliğinin ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi de gerekmektedir (Miller, 1999; Enis ve Kreisberg, 2003).

Hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik sendrom

DKA ile benzer belirtiler gösteren fakat oluşum nedeni ve tedavi açısından farklı olan bir komplikasyondur. Bu hastalarda ketoasidoza girmeyi önleyecek miktarda insülin dolaşımında vardır. Buna karşılık yavaş gelişen hiperglisemi hastada ağır dehidratasyona yol açmaktadır. DKA gibi acil tedavi gerektirmektedir. Önce sıvı replasmanı yapılmakta fakat farklı olarak bikarbonat tedavisi gerekmemektedir. Daha çok yetişkin Tip II DM'lerde görülmektedir (Glaser, 2005).

Hipoglisemi

Fazla dozda veya yanlış zamanda insülin alındığında, uzun ve güçlü etki gösteren sülfonilürelerle tedavi sırasında, aşırı veya yanlış yemek tüketildiğinde kan glukoz düzeyi normal alt limit olan 50 mg/dl'nin altına indiği takdirde hipoglisemi gelişmektedir. Terleme, taşikardi, palpasyon, huzursuzluk gibi belirtiler göstermektedir. Daha yavaş olarak ve sınırların beslenememesi nedeniyle yorgunluk, iritasyon, konfüzyon, konvülsiyon ve koma, tedavi edilmediği takdirde de ölüm gözlenebilmektedir (Lefebvre ve Scheen, 2003; Tamborlane ve ark., 2007; Cryer ve ark., 2007). Beyin hasarının önlenmesi açısından acil tedavi önemlidir. Hastanın bilinci açık ise ilk işlem olarak ağızdan şeker verilmektedir. Bilinci kapalı olan hastalara ise intravenöz (*i.v.*) 25-50 ml % 30-50 glukoz çözeltisi verilmektedir. İnsülinle tedavi gören hastalara hipoglisemi tedavisi *i.v.*, subkutan veya intramuskuler (*i.m.*) glukagon ile de yapılabilmektedir (Lefebvre ve Scheen, 2003).

Kronik komplikasyonlar

Hiperglisemi nedeni ile uzun dönemde ortaya çıkan ve ciddi hastalıklara neden olan bozukluklardır. Diyabete bağlı kronik komplikasyonların gelişimi genellikle iyi bir diyabet kontrolü ile önlenemekte veya geciktirilebilmektedir. Bu komplikasyonlar, makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Kroner arter hastalıkları, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalıklar makrovasküler komplikasyonlar sınıfında incelenirken, retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlar sınıfına dahildir (King ve ark., 2005; Fowler, 2008).

Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonların oluşumunda gözlenen ilk patolojik durum ateroskleroz gelişimidir (Yuan ve ark., 1999). Diyabete bağlı olarak gelişen hiperglisemi, insülin direncinin ve prokoagülanların artması, antikoagülan faktörlerin azalması, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) miktarının azalması, glikozillenmiş ve okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) miktarının artması, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) miktarının artması ateroskleroz ve ardından gelişebilecek koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Fowler, 2008). Makrovasküler komplikasyonlardan korunmak ve oluşumunu geciktirmek için yüksek doz anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve antiplatelet tedavisi uygulanması, lipid düzeylerinin, kan basıncının, glukozun optimum düzeylerde tutulması, yaşam tarzının yeniden düzenlenmesi ve sigaranın bırakılması gerekmektedir (King ve ark., 2005).

Mikrovasküler komplikasyonlar

Retinopati

Diyabetik retinopati, kapiller damarların hasarlanması sonucu retinanın beslenmesinin azalması ile ortaya çıkmaktadır (American Diabetes Association, 2002a). İleriki yaşlarda görülen körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (Gargiulo ve ark., 2004). Retinada ödem ve kanama gibi bir dizi değişiklikler oluşmaktadır. Diyabetik retinopatinin tedavisinde ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere iki yöntem üzerinde durulmaktadır. Bilinen en önemli önlem yeterli diyabet kontrolünün sağlanmasıdır (King ve ark., 2005).

Nefropati

Diyabetik nefropati, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artan risk oluşturan bir komplikasyondur (Bhatia ve ark., 2003). Diyabetik nefropatinin ortaya çıkışında ırk, cinsiyet ve hastalığın başlama yaşı, seyirinde ise diyabet kontrol düzeyi ve hipertansiyon faktörleri etkili olmaktadır (American Diabetes Association, 2002a; Hsieh ve ark., 2009). Diyabetik nefropatinin tedavisi, kan glukozunun kontrolünün sağlanması, kan basıncının kontrol altında tutulması, diyet düzenlemesi, protein alımının azaltılması, hiperlipidemi tedavisi, son dönem böbrek yetmezliğinde diyaliz tedavisi veya böbrek nakli ile gerçekleştirilmektedir (American Diabetes Association, 2002b).

Nöropati

Nöropati, hipergliseminin etkisiyle periferik ve otonom sinir sitemindeki sinirlerin yapı ve fonksiyonlarında anormalliklerin gelişmesi sonucu ortaya çıkan bir komplikasyondur (Vinik, 2002). Hiperglisemi sonucu poliol yolağının aktive olması, glikozun otooksidasyonu, proteinlerin non-enzimatik glikasyonu [ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu] ve periferik sinirlerde oksidatif stres oluşturacak tüm protein kinazların uygunsuz aktivasyonu ile ilişkili olarak oluşmaktadır. Sonuçta miyelin kaybı ve aksonal dejenerasyon meydana gelmektedir (Chakrabarti, 1999; Boulton ve ark., 2005; Siemionow ve ark., 2007). Diyabetik nöropati hasarlanan sinirlerin uyardığı organları ve sistemleri de etkilemektedir. Etkilenen sinire göre uyuşukluk, karıncalanma, his kaybı, diyare, erektil disfonksiyon, idrarı kontrol edememe, iktidarsızlık, kas zayıflığı gibi

değişik semptomlar gözlenmektedir (Siemionow ve ark., 2007; Edwards, 2008). Tüm komplikasyonlarda olduğu gibi nöropatide de diyabet kontrolünün sağlanması tedavideki ilk adımdır. Nöropatinin metabolik nedenleri hemen hemen anlaşılabilir olmasına rağmen, bu patolojik süreci durdurmaya yönelik tedavi yan etkileri ve etkinin yetersizliği nedeni ile sınırlıdır. Ağrının giderilmesi için trisiklik antidepressanlar, serotonin uptake inhibitörleri ve antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır (Wong ve ark., 2007).

Serbest Radikaller ve Diabetes Mellitus

Genel bir tanımlamaya göre SR'ler, eşleşmemiş elektron taşıyan iyon veya moleküllerdir (Larson, 1997). SR'ler, dış orbitallerinde taşıdıkları eşleşmemiş elektrondan dolayı kararsız yapıdadırlar ve oldukça reaktiflerdir. Elektron bakımından dengeli olmayan bu SR'ler, yeniden kararlı duruma geçmek için, yağ asitleri, proteinler ve DNA gibi önemli biyolojik moleküllerden hidrojen atomu kaptıkları zaman, hidrojen kaybeden molekülün kendisinin SR haline geldiği ve bu molekül de komşu moleküllerden hidrojen atomlarını kaptığı için zincirleme bir reaksiyona yol açmaktadırlar (Bagchi ve Puri, 1998). SR'ler, insan vücudunda hem normal metabolik süreçler sırasında hem de çevredeki çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle sürekli olarak üretilmektedirler (Sherman, 1998). Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış SR'lerin ve lipid peroksidasyonun, 50'den fazla hastalığın patojenezinde rol oynadığını göstermektedir (Namiki, 1990). Miyokard infarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, DM, romatoid artrit, kanser ve yaşlanma dâhil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (De-Groot ve Noll, 1986; Altan, 2006).

Yapılan çalışmalarda, deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda SR'lerin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (Pitkanen ve ark., 1992). Deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan STZ'nin oksidan maddeler meydana getirerek Langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmesi sonucu diyabet geliştirdiği düşünülmektedir (Das ve Chainy, 2001). T ve B lenfositlerin, makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin de β -hücrelerine toksik etkilerini SR'ler aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir (Eizirik ve ark., 1996).

F₂-izoprostanlar, SR'lerin katalizlediği araşidonik asit peroksidasyonunda oluşan prostaglandin benzeri lipid yapılı bileşiklerdir ve oksidatif stresin ölçümünde kullanılmaktadırlar (Milne ve ark., 2008). Tip I ve Tip II DM'lilerin idrar, Tip II DM'lilerin plazma örneklerinde F₂-isoprostanların miktarının arttığı gösterilmiştir (Gopaul ve ark., 1995; Davy ve ark., 1999). Diyabet oluşturulan sıçan deney modellerinde oksidatif stres göstergesi olarak değerlendirilen 8-hidroksi deoksiguanozin düzeylerinde de artış gözlenmiştir (Ihara ve ark., 1999; Milne ve ark., 2008). DM'li hastalardaki tükürük ve kandaki antioksidan kapasitesinin artışına dayalı olarak oksidatif stresin varlığı gösterilmiştir. Zedelenmiş glisemik kontrol ile artmış lipid peroksidasyonu arasındaki korelasyon rapor edilmiştir (Davy ve ark., 1999). Ayrıca, ferritin ve homosistein gibi prooksidan düzeylerinin diyabetlilerde yüksek olduğu bulunmuştur (Penckofer ve ark., 2002).

Uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (Van Dam ve ark., 1995; Shih ve ark.,

2002; Bukan ve ark., 2003; Valko ve ark, 2007). DM uzun vadede ateroskleroz, miyokardial infarktüs, nöropati, nefropati gibi komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar kronik olarak seyreden yüksek glukoz düzeyine ve sonradan gelişen oksidatif strese bağlanmaktadır (Sabu ve Kuttan, 2002).

Diyabette serbest radikal oluşumuna neden olan kaynaklar

Vücuttaki çeşitli yollardan SR oluşumunun hipergliseminin direkt sonucu olduğunu destekleyen çalışmaların (Giugliano ve ark., 1996; Valko ve ark, 2007) yanı sıra endotel ve düz kas hücrelerinin yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkube edildiğinde de SR oluşumunun başladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Rösen ve ark., 1998; Du ve ark., 1999). DM hastalığında oksidatif stresin artmasının birçok nedeni bulunmaktadır (Rahimi ve ark., 2005). Diyabette oksidatif stresin artmasını sağlayan mekanizmalar genel olarak non-enzimatik glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon ve metabolik streştir (Sabu ve Kuttan, 2002).

Artmış glukoz konsantrasyonu üzerinden glikoliz ve oksidatif fosforilasyon; metilglioksal oluşumu ve glikasyon: enediol ve ketoaldehit oluşumu (glukooksidasyon): diaçilgliserol oluşumu ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, glukozamin oluşumu ve heksoamin metabolizması: sorbitol metabolizması gibi biyokimyasal yolların SR üretimini arttırdığı bilinmektedir (Robertson, 2006).

Özellikle diyabet nedeniyle oluşan hiperglisemi, aldoz reduktaz (AR) ile ilişkili polioliol yolağının akışının, AGE oluşumunun ve heksoamin yolak akışının artması, AGE reseptör sayısının fazla artması, PKC aktivasyonu ile aşırı oksidatif stres [aşırı süperoksit (O_2^-) üretimi, glikooksidasyon, glukoz otooksidasyonu ve protein glikasyonu] oluşumunu sağlayarak diyabetik komplikasyonların patojenezinde önemli rol oynamaktadır. (Brownlee, 2001; Peyrou ve Sternberg, 2006). Bunlardan AR ile ilişkili polioliol yolağı ve AGE oluşumu, oksidatif stresin özellikle göz ve sinirlerde oluşturduğu hasarın ana kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Jung ve ark., 2008).

Son yıllarda diyabet ve diyabet komplikasyonlarının SR'ler ile olan ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar, diyabetteki patolojik olayların birçoğunun artmış mitokondriyal SR üretimi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Brownlee, 2001, Gren ve ark., 2004). Glukoz otooksidasyona uğradığı zaman hidroksil radikali (OH^\cdot) üretimi artmaktadır (Johansen ve ark., 2005). Ayrıca, bir geçiş elementinin varlığında glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve O_2^- anyonuna çevrilmektedir. Hücre içi glukoz oksidasyonu sırasında açığa çıkan nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen (NADH) solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yolu ile adenosin trifosfat (ATP) üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılmaktadır. Solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında O_2^- radikali açığa çıkmaktadır. Yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında bu yolla O_2^- radikal üretimi artmaktadır (Altan ve ark., 2006). O_2^- , mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine neden olan AGE oluşumu, polioliol yolağı, heksoamin yolağı, PKC gibi hasar verici yolları aktive etmektedir (Taniyama ve Griendling, 2003).

Hiperglisemi halinde polioliol yolağı üzerinden glukozun metabolizması artarken O_2^- oluşumunu da artmaktadır (Johansen ve ark., 2005). Yüksek kan glikozu düzeylerinde, AR ile katalizlenen aşırı glikozun redüksiyonun ve sorbitol

dehidrogenaz ile katalizlenen sorbitol oksidasyonunun, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) havuzunun depleksiyonuna ve redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) birikimine yol açarak NADPH ve NAD⁺ nin tüketiminde artışa yol açtığı rapor edilmiştir. Bu dengesizlik, hücre ve dokularda SR üretimini ve oksidatif stresi arttırabilmektedir (Srivastava ve ark., 2005).

Diyabette protein oksidasyonunun da arttığı görülmektedir (Altan ve ark., 2006). Proteinlerin glikasyonu protein ve selüler fonksiyonları değiştirmektedir (Johansen ve ark., 2005; Altan ve ark., 2006). Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinim duymadan proteine bağlanarak kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olmaktadır (Gillery ve ark., 1988). Sinir miyelin proteinlerinin glikozilasyonu nöropati gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Öztürk ve ark., 1996b). Glikasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek SR oluşumuna neden olmaktadır (Gillery ve ark., 1988). Glukoz ve proteinlerin amino grupları arasında kendiliğinden gelişen enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonları yoluyla önce Schiff bazları, sonrasında daha kararlı olan Amadori ürünleri oluşmaktadır. Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra ise AGE'ler meydana gelmektedir (Dinçer ve ark., 2002). AGE'ler, endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyona neden olarak endotel tabakasının zedelenmesine yol açmaktadırlar (Bierhaus ve ark., 1997). Hiperglisemik ortamda AGE düzeyi yükselmektedir (Johansen ve ark., 2005).

Reaktif oksijen ve karbonil türleri gibi AGE'nin; glikoksidasyon, otooksidasyon ve oksidatif stres ile oluşumu metal geçiş iyonlarının varlığında hızlanmaktadır. Reaktif dikarbonil türlerini yakalayarak, geçiş metal iyonları ile şelat oluşturarak, SR'leri süpürerek, AGE reseptörlerini bloke ederek ve AR inhibisyonu yaparak, AGE oluşumunun ve oluşumundan kaynaklanabilecek hasarı önlemenin veya inhibe etmenin mümkün olabileceği düşünülmektedir (Peyrou ve Sternberg, 2006). Antioksidan ajanlar, AR ve AGE oluşumunu önleyebilmektedirler. Dolayısıyla bu ajanların diyabetik komplikasyonları önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (Jung ve ark., 2008).

Diğer önemli bir faktör AGE'nin, AGE reseptörleri olarak bilinen spesifik selüler reseptörlerle etkileşimidir (Altan ve ark., 2006). Yapılan çalışmalar, AGE'lerin reseptörleri aracılığı ile SR üretimini uyarmasının yanı sıra, artmış SR'lerin de hücre içi AGE oluşumunu arttırdığını göstermektedir. Hücre içi AGE oluşumu ile lipid peroksidasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğu, lipid peroksidasyonunun önlenmesi ile AGE oluşumunun da önlenildiği bildirilmiştir (Giardino ve ark., 1998). AGE ve SR'lerin, PKC'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Aktive olan PKC'nin, vasküler kan akımını, damar geçirgenliğini, hücre dışı matriks bileşenlerini ve hücre büyümesini etkileyerek vasküler komplikasyonların patojenezinde rol aldığı öne sürülmektedir (Koya ve King, 1998).

Nitrik oksit sentaz (NOS), NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz yolları ise SR oluşumuna neden olan diğer kaynaklardır. Bütün NOS formlarının kofaktörleri vardır. Eğer nitrik oksit (NO) sentezi için substrat olan L-arjinin veya kofaktörlerden biri eksik ise NO yerine O₂⁻ üretilmektedir (Guzik ve ark., 2000). Yapılan bir çalışmada diyabetli hastaların damar örneğindeki O₂⁻ düzeyine, O₂⁻

kaynağı olan NOS, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve miyokondriyal elektron transportu inhibitörleri kullanılarak bakılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda NADPH oksidaz'ın O_2^- üretiminde daha etkin rol oynadığı görülmüştür (Guzik ve ark., 2002).

NO vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklazı etkileyerek endotele bağımlı gevşemeyi düzenlemektedir. Ayrıca antiproliferatif özelliğe sahip olmakla birlikte vasküler kasa platelet ve lökosit adezyonunu önlemektedir. Fakat kolayca O_2^- anyonu ile etkileşip peroksinitrit ($ONOO^-$)'ya dönüşmekte ve zincirleme gelişen tehlikeli olayları başlatmaktadır. $ONOO^-$ lipid peroksidasyonuna neden olduğu gibi proteinlerin nitrasyonuna neden olarak biyomoleküllerin fonksiyonunu değiştirmektedir (Turko ve ark., 2001).

Hipergliseminin yanı sıra hipertrigliserideminin de diyabetin komplikasyonları için bir risk oluşturduğu düşünülmektedir (Januszewski ve ark., 2003). Diyabetik olgularda plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipitlerinde ve çeşitli dokularda lipid peroksidasyonunun arttığı yapılan çalışmalar sonucunda görülmüştür. Lipid peroksidasyonu, hem yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden, hem de SR'ler ve geçiş metallerinin etkisi ile endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden, nonenzimatik yolla oluşmaktadır. Daha sonra her iki yola ait ürünlerin, karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederek, lipid peroksidasyonunu artırdıkları bildirilmiştir. Vasküler komplikasyonların gelişmiş olduğu DM'lilerde, hiperglisemiye bağlı olarak hem LDL'nin oksidasyonunda hem de nonenzimatik glikasyonunda artış olduğunu görülmektedir (Dean ve ark., 1997; Das ve Chainy, 2001). Membran lipidlerinin SR aracılıklı peroksidasyonu biyolojik membranların akışkanlığını ve yapısını değiştirmektedir ve dolayısıyla fonksiyonunu etkilemektedir (Penckofer ve ark., 2002).

Serbest radikallerin diabetes mellitus komplikasyonlarına etkisi

Diyabetik hastalar oksidatif strese maruz kalmakta ve araştırmalardan elde edilen veriler SR'lerin anormal üretiminin diyabetteki vasküler disfonksiyonların ana etkenlerinden biri olduğunu göstermektedir (Zbidi ve ark., 2009). Diyabette ateroskleroza aracılık eden potansiyel mekanizmalardan biri oksidatif stresdir (Rahimi ve ark., 2005). Diyabet durumunda LDL'nin oksidizabilitesinin arttığı yapılan son çalışmalar ile gösterilmiştir. Oksitlenmiş ve glikozillenmiş LDL ile glikooksidasyona uğramış LDL'ye karşı antikorların artmış konsantrasyonu oksidatif stresin arttığı Tip II DM'de rapor edilmiştir. Kanıtlar okside LDL'nin proaterojenik rolünü ve *in vivo* koşullarda varlığını desteklemektedir (Jialal ve ark., 2002). Oksidatif stres düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonuna neden olarak aterojeneze katkıda bulunmaktadır (Rahimi ve ark., 2005). LDL'nin oksidasyonu sonucu oluşan okside LDL, LDL reseptörleri tarafından tanınmamaktadır. Fakat bu durum düzensiz kolestrol birikimi ile sonuçlanarak makrofajların süpürücü reseptörleri tarafından tanınarak köpük hücre oluşumuna ve aterosklerotik plak oluşumuna neden olmaktadır. Endotel hücrelerinde hidrojen peroksit (H_2O_2) apoptoza ve patolojik anjiyojeneze aracılık etmektedir (Jialal ve ark., 2002).

Son yapılan çalışmalar SR'lerin, nefropati gelişiminde rol sahibi olabileceğini işaret etmektedir. Yüksek glukoz direkt olarak mezenkimal hücreleri tarafından

hidrojen peroksit üretimini ve glomeruler mesensiyal hücrelerin lipid peroksidasyonunu artırmaktadır. PKC, mitojen aktive edici protein kinaz ve sitokin oluşumu gibi hiperglisemi aracılıklı ikincil mediyatörlerin aktivasyonu oksidatif stres nedenli renal zedelenmeden sorumlu tutulmaktadır (Anjaneyulu ve Chopra, 2004). Hipergliseminin nöronal dejenerasyona neden olduğu mekanizmalardan biri oksidatif stresin artışıdır (Saini ve ark., 2007). Ayrıca yüksek glukoz konsantrasyonu, poliol yolağında sorbitol üretilmesine neden olmaktadır. Bu yolaktaki AR enzim aktivitesi için NADPH kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilmektedir. Okside glutatyonun redükte forma çevrilebilmesi ve NO sentezi için NADPH gereklidir. Bu nedenle sorbitol yolağının aktif olması nedeniyle NADPH'nin tüketilmesi hücrenin antioksidan kapasitesinin sınırlanması anlamına gelmektedir (Guzik ve ark., 2002). Redükte glutatyonun ve vazodilatasyonda görev yapan NO sentezinin azalması diyabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynamaktadır (Das ve Chainy, 2001). Vazodilatör mediyatörlerin kaybı endonöronal kan akımının azalmasına dolayısıyla endonöronal hipoksi veya iskemiye yol açmaktadır. Bu olayın sonucunda nöronal hücre ve Schwann hücrelerinde hasar meydana gelmektedir (Cameron ve Cotter, 1995). Glukozun sorbitol yolağı ile fruktoza ve sorbitola çevrilmesinin diğer bir sonucu olarak da hücrede miyoinozitol düzeylerinde azalma ve bunun sonucunda Na⁺,K⁺-ATPaz enzim aktivitesinde düşme olduğu gözlenmiştir ki bu enzim aktivitesi sinir iletim hızı için önem taşımaktadır (Uehara ve ark., 1997). Sorbitolun kendisi bir doku toksini gibi hareket etmektedir. Bu nedenle retinopati, nöropati, katarakt, nefropati ve kalp hastalığı patojenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (Nakano ve ark., 2003).

Diyabetik retinopatide kapillerlerin nasıl zedelendiği net değildir fakat apoptoz düşünülen olası mekanizmalardan biridir. NF-κB (nükleer faktör-κB)'nin aktivasyonunun endotel hücrelerde yüksek glukozun uyardığı apoptozun anahtar sinyal yolağı olduğu düşünülmektedir. Aktive olmuş NF-κB nükleer DNA'ya bağlanır ve çeşitli genlerin ekspresyonunu modüle eder ve bu zincirleme amplifikasyon olayları hücre ölümüne neden olan SR üretimine neden olur (Kowluru ve ark., 2003). Diyabetik katarakt poliol birikimi ve lens lifleri ile epitelyumun glikozillenmesiyle oluşur (Chung ve ark., 2005).

DM'in erektil disfonksiyon için kritik olan periferel doku uyarımı ve kasılması üzerine patolojik etkileri vardır. Kavernoöz doku üzerindeki oksidatif stresin diyabetlilerde erektil disfonksiyonun oluşmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Ryu ve ark., 2005).

Özellikle AR-poliol yolağı, AGE oluşumu ve oksidatif stres baz alınarak komplikasyonlardan korunma ve tedavi için öncü ajanlar olarak AR inhibitörleri, AGE inhibitörleri ve antioksidanlar keşfedilmektedir (Jung ve ark., 2008).

Antioksidanlar ve Diabetes Mellitus

Antioksidanlar çeşitli mekanizmalarla SR ile etkileşen ve bunların zararlı etkilerini önleyen maddelerdir. Bunu SR'leri biyolojik hedeflerle etkileşmeden önce parçalayarak, zincir reaksiyonları önleyerek, oksijenin daha reaktif bileşiğe dönüşmesini önleyerek veya oksidanlardan ötürü oluşan hasarı azaltarak yapmaktadırlar (Venkat-Ratnam ve ark., 2006).

Son yıllarda antioksidanlar çeşitli hastalıklarda taşıdıkları potansiyel profilaktik ve terapötik özellikler nedeniyle önem kazanmışlardır. SR'lerin kanser, DM, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve yaşlanma gibi durumlarda rollerinin keşfi tedavide yeni bir model oluşturmuştur (Sies, 1997).

Diyabette oksidatif stres antioksidan düzeyinin azalması ile beraber gözlenmektedir (Johansen ve ark., 2005). Bir çalışmada Tip I diyabetli bir hastanın plazmasının total antioksidan kapasitesinin sağlıklı kişininkinden % 16 daha düşük olduğu hesaplanmıştır (Vessby ve ark., 2002). STZ ile oluşturulmuş diyabetli sıçanların böbreklerinde katalaz, süperoksit dismutaz enzimlerinin (SOD) aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Kedziora-Kornatowska ve ark., 2000). Diyabetlilerde en fazla askorbat, glutatyon ve SOD düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. İndirgenmiş glutatyonun düşük konsantrasyonları diyabetik nötrofil ve monositlerde gösterilmiştir (Jialal ve ark., 2002). Azalan antioksidan aktivitenin yerine konması ve artan SR oluşumuna karşı antioksidan takviyesi diyabette oluşan oksidatif stresi azaltabilmekte ve dolayısıyla uzun dönem komplikasyonları azaltması da öngörülelebilmektedir (Johansen ve ark., 2005).

Diyabet kontrol ve komplikasyon vakalarının incelenmesi, sıkı kan glukoz kontrolünün klinik komplikasyonları anlamlı derecede azaltmada etkili olabileceğini fakat optimal kontrolün bile komplikasyonları önlemeyeceğini ve alternatif tedavi stratejilerinin gerekliliğini göstermiştir (Johansen ve ark., 2005). Çeşitli çalışmalarda, özellikle hiperglisemi aracılıklı olarak oluşan SR'lerin neden olduğu oksidatif stresin diyabet ve komplikasyonlarının gelişme ve ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmesinden bu yana antioksidanlarla tedavinin diyabetik komplikasyonları düzeltmek için etkili bir strateji olabileceği görülmektedir (Giugliano ve ark., 1996; Ceriello, 2003; Ceriello ve Motz, 2004).

Antioksidanların diyabet ve diyabetik komplikasyonlardan bazılarının gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (Baynes, 1991; Giugliano ve ark., 1995; Thompson ve Godin, 1995; Montonen ve ark., 2004). Diyabete eğilimi olan popülasyonlarda antioksidan kullanarak prelinik dönemde diyabeti kontrol altına almak ve dalgalanan glukoz düzeyi ile oluşan diyabetik komplikasyonların oluşumunu azaltmak mümkün olmuştur (McCune ve Johns, 2007).

Antioksidanlar diyabette kemoprotektif rol oynayabilmektedirler (Sabu ve Kuttan, 2002). Vitamin C ve E 'nin deneysel diyabette oksidatif stresi düşürdüğü gösterilmiştir (Madhu ve Devi, 2000). Ayrıca, Vitamin C takviyesinin diyabetik hastalarda glikozillenmiş hemoglobini düşürdüğü de gösterilmiştir (Davie ve ark., 1992). Melatonin tedavisi STZ diyabetik sıçanların renal dokusundaki lipid peroksidasyonunu indirmiş ve diyabetik nöropatinin tedavisinde etkili sonuçlar göstermiştir (Maritim ve ark., 1999; Cam ve ark., 2003). Tip II diyabetik hastalarda ve diyabet oluşturulmuş hayvanlarda lipoik asit tedavisi nöronal kan akışını, nöron içine glukoz alımını, metabolizmasını ve sinir iletimini düzeltmiştir (Kowluru ve ark., 2003). Fenolik benzeri bir madde olan kafeik asit fenetil esterinin STZ diyabetik sıçanlara uygulanmasının, kardiyak dokuda malondialdehid düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Okutan ve ark., 2005).

Genellikle kan glukoz düzeyini normal sınırlarda tutmak için insülin veya oral hipoglisemik ya da antihiperglisemik ilaçlar kullanılmaktadır (Sriplang ve ark.,

2007). Fakat yüksek antioksidan içeren bitkilerin DM gibi gelişiminde SR'lerin etkisinin düşünüldüğü hastalıklarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. DM ve komplikasyonları üzerine yapılan çalışmalarda bazı bitkilerle iyi sonuçlar alınmıştır (Rahimi ve ark., 2005). Yapılan çalışmalar bitkilerin antioksidan özelliğe sahip bileşikler içerdiğini göstermektedir (Anjali and Manoj, 1995; Rahimi ve ark., 2005). Pekçok tayin yönteminde, tokoferoller, flavonoidler, kumarinler, antosiyaninler, fenolik asitler gibi bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan pekçok polifenolik bileşik antioksidan aktivite göstermektedirler (Shahidi ve Nacz, 1995; Larkins ve Wynn, 2004). Çeşitli fenolik bileşiklerin ve bunları içeren bitkilerin antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Peungvicha ve ark., 1998a; Hsu ve ark., 2000; Andrade-Cetto ve Wiedenfeld, 2001; Lee ve ark., 2005; Mukherjee ve ark., 2006; Aslan ve ark., 2007).

Helichrysum plicatum bitkisinin kapitulununun sulu ve etanollü ekstresinin STZ'li sıçanlarda anlamlı olarak antioksidan ve antihiperlipidemik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aslan ve ark., 2007).

Encostemma littorale bitkisi ile yapılan analizlerde bu bitkinin sirinjik asit, *p*-OHBA, PA, *p*-kumarik asit and ferulik asit içerdiği bulunmuştur (Daniel ve Sabnis, 1978). Bu bitki hindistanda halk arasında DM tedavisi için kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan deneysel çalışmalar ile açlık ve tokluk kan şekerini, serum glukoz ve lipid düzeyini düşürdüğü gösterilmiş ve diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını önleyebileceği düşünülmektedir (Murali ve ark., 2002).

Olea europaea (Zeytin) Akdeniz ülkelerinin önemli bir meyve ağacıdır ve meyvelerinden elde edilen yağının sağlığa faydalı olduğu tüm dünyaca kabul edilmektedir. Sağlıklı etkileri içermiş olduğu fenolik bileşiklerin antioksidan özelliğinden kaynaklanmaktadır ve farmakolojik etkileri yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir (Tuck ve Hayball, 2002).

Vaccinium angustifolium, diyabet tedavisinde kullanılan tıbbi bir bitkidir ve bol miktarda klorojenik asit ve GA içermektedir (Vuong ve ark., 2007). İçerdiği fenolik metabolitlerin AGE inhibisyonu yaptığı bilinmektedir (McIntyre ve ark., 2009).

Nelumbo nucifera'nın yaprak, çiçek ve rizomları Çin ve Hindistanda halk arasında kullanılan bir bitkidir. Çeşitli biyolojik ve farmakolojik çalışmalarla da antioksidan, karaciğer koruyucu, antiobezite, antidiyabetik etkinliği gösterilmiştir (Mukherjee ve ark., 1995; Cho ve ark., 2003; Sohn ve ark., 2003; Ono ve ark., 2006). *N. nucifera* bitkisinin yaprak ekstresinin antioksidan özelliği ve AGE oluşumunu inhibe ettiği gözlenmiştir (Jung ve ark., 2008). Bu etkinliğin içerdiği polifenolik bileşiklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda bitkiden türetilen fenolik bileşiklerin antioksidan ve antiglikasyon etkileri gösterilmiştir (Nakagawa ve ark., 2002; Matsuda ve ark., 2003).

Fenolik bileşik içerdiği bilinen *Caralluma sinaica* isimli bitkiden elde edilen ekstrenin antidiyabetik etkinliği oral glukoz tolerans testi ile STZ ile oluşturulmuş diyabet modellerinde çalışılmış ve diyabet-kontrol hayvanlarına göre plazma glukoz düzeyi düşük bulunmuştur. Çalışma sonuçları bu bitki ekstresinin diyabetin kontrolünde faydalı olabileceğini göstermiştir (Habibuddin ve ark., 2008).

Pirinç kepeği (Rice bran) başta ferulik asit olmak üzere çeşitli fenolik asitler içermektedir. Bu bitkinin fenolik asit içeren fraksiyonu ile fenolik asitlerin hipoglisemik etkinliği C57BL/KsJ db/db sıçanlarda çalışılmıştır. Her ikisinin de kan glukoz konsantrasyonunu düşürdüğü ve plazma insülin düzeyini arttırdığı gözlenmiştir. Plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol konsantrasyonlarını ise azaltmıştır. Bu bulgulardan hareketle Tip II DM'de kan glukoz düzeyini ve karaciğerde glikojen üretimini düzenlemek için faydalı olabileceği bildirilmiştir (Jung ve ark., 2007).

Orthosiphon stamineus bitkisi DM, hipertansiyon, romatizma gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan tıbbi bir bitkidir. Makrofaj benzeri hücrelerde NO üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bitkinin major bileşenlerinin flavonoid, kafeik asit türevi ve GA gibi fenolik bileşikler olduğu gösterilmiştir (Tezuka ve ark., 2000; Olah ve ark., 2003). Yapılan bir çalışmada bu bitkinin ekstresinin plazma glukoz düzeyini normal ve diyabetik sıçanlarda düşürdüğü rapor edilmiştir. Ayrıca glukozun uyardığı insülin sekresyonunu potansiyelize etmiştir. Hipergliseminin kontrolünden içerdiği fenolik bileşiklerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hipertrigliseridemi ve hiperkolestrolemi diyabette gözlenen en yaygın lipid anormallikleridir (Khan ve ark., 1995; Mitra ve ark., 1995). Hipertrigliseridemi de insülin direnci, glukoz intoleransı ve hiperinsülineminin metabolik bir sonucudur (Gingsberg, 1994). STZ ile oluşturulmuş diyabette plazma kolestrol ve trigliserid konsantrasyonu artmakta ve bu artış mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunmaktadır (Sachdewa ve Khemani, 2003). Bu bitki ekstresinin diyabette plazma kolestrol ve trigliserid konsantrasyonu düşürdüğü de gösterilmiştir. Bu bulgular sonucu *O. stamineus* ekstresinin DM kontrolünde yararlı olabileceği düşünülmüştür (Sriplang ve ark., 2007).

Yapılan incelemelerde *Eleucine coracana* bitkisinden elde edilen Finger millet droğunun içerdiği ferulik (% 32.8), *p*-OH benzoik (% 17.9), protokateşik (% 15.3), gallik (% 12.6), *p*-kumarik (% 4.4), sirinjik (% 4.0), vanilik (% 3.8), *trans*-sinnamik (% 3.6) asitlerin ve kersetinin (% 5.6) antioksidan aktivitesi olduğu bilinmektedir. Finger millet'in düzenli tüketiminin DM ve gastrointestinal sistem hastalık riskini azalttığı bilinmekte ve bu etkileri içermiş olduğu polifenolik bileşiklere bağlanmaktadır (Chethan ve ark., 2008).

Gymnema montanum'un diyabetli sıçanlarda lipid peroksidasyonu sırasında kırmızı kan hücreleri üzerinde koryucu etkilerine bakılmıştır. Hazırlanan ekstre uygulandığında diyabetli sıçanlarda kan glukoz düzeyini diyabet olmayanlara göre daha fazla oranda düşürdüğü ve plazma insülin düzeyini arttırdığı gözlenmiştir. Ekstre ile tedavi edilmiş hayvanlardan elde edilen eritrositlerin H₂O₂ ile indüklenen peroksidasyona tedavi olmayanlardan daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Ekstrenin kimyasal karakterizasyonu yapıldığı zaman, GA (% 5.29), resveratrol (% 2.2) ve kersetin (% 16.6) içerdiği bulunmuştur. Çalışmanın sonucuna göre *G. montanum*'un DM ile ilişkili oksidatif stresten korunmada ve hastalığın kontrolünde faydalı olabileceği düşünülmektedir (Ramkumar ve ark., 2008).

Punica granatum (Nar) suyunun, çiçeklerinin ve tomurcuklarının halk arasında hipoglisemik etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar nar çiçek ve

suyunun peroksizom proliferatör aktivasyonlu reseptör-gamma'yı bağlama ve NO üretimi üzerinden diyabetik hasarları önleyebileceğini desteklemektedir. Narın antidiyabetik etkinliği ile ilişkili bileşikler, içermiş olduğu oleanolik, ursolik ve GA'dır. Nar fraksiyonları ve aktif bileşenleri gelecek çalışmalar için diyabet ve diyabetin patolojik sonuçları açısından güvenli ve etkili medikal tedaviler kadar değerli görünmektedir (Katz ve ark., 2007).

Eucommia ulmoides oliv. isimli bitkinin yapraklarının, STZ diyabetik sıçanlara uygulanması C peptid ve insülin düzeylerini arttırarak kan glukozunu düşürmektedir. *E. ulmoides* oliv. yapraklarının PA, klorojenik asit gibi fenolik asitler ve kersetin gibi flavonoidler içerdiği bilinmektedir (Lee ve ark., 2005).

Pandanus odoratus kökünün bileşeni olan *p*-OHBA'nın STZ'li sıçanlarda hipoglisemik etkinliği çalışılmıştır. *p*-OHBA'nın oral kullanımı serum insülin düzeyini ve karaciğer glikojen tüketimini etkilememiş fakat periferik glukoz tüketimini arttırarak plazma glukoz düzeyini doza bağımlı olarak düşürmüştür (Peungvicha ve ark., 1998a; b).

Origanum vulgare (Kekik) doğal fenolik antioksidanlarca zengin bir kaynaktır. Uzun zamandır gıda korumasında ve geleneksel olarak diyabet gibi oksidasyon ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kekik ekstresinin antidiyabetik etki mekanizmalarından önemli bir tanesi, fenolik içeriğinden kaynaklanan antioksidan özelliğinin yanında hiperglisemi ile mücadeleye yardımcı olan amilaz inhibisyonudur. Yapılan analiz ile rosmarinik asit, PA, kersetin ve *p*-kumarik asit içerdiği gösterilen ekstresinin *in vitro* ortamda pankreatik amilaz'ı içerdiği bu antioksidan özellikli maddeler aracılığı ile inhibe ettiği gösterilmiştir. Bulgular, bu bitkinin antihiperglisemik ajan olarak yeni ve potansiyel bir etkinliği olduğunu desteklemektedir (McCue ve ark., 2004).

Lamiaceae familyasından klonlama ile elde edilen yedi bitki türü α -amilaz inhibisyonu, alfa-glukozidaz ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve α -glukozidaz aktivite, seçilmiş spesifik fenoliklerle karşılaştırılmıştır. Seçilen fenoliklerden PA güçlü α -glukozidaz aktivite göstermiştir (Kwon ve ark., 2006).

Metilglioksal glikasyon sürecinde üretilen reaktif dikarbonil bileşiktir ve diyabetik modellere ait doku ve kan örneklerinde düzeyi yüksek bulunmaktadır. Biyolojik glikasyon nöropati gelişiminde rol oynamaktadır. Artan kanıtlar, apoptosisi takiben nöronal hücre döngüsünün düzenlenmesindeki yetmezliğin diyabetik nöropati gelişiminde önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Neuro-2A hücrelerinin fenolik asitlerle tedavisinin yapıldığı bir çalışmada metilglioksal ile başlatılan hücre apoptozunu önemli derecede baskılaması, fenolik asitlerin diyabetik nöropati komplikasyonunu önlemede sitoprotektif etkinliğe sahip olabileceğini akla getirmektedir (Huang ve ark., 2008).

Fenolik asitler ve antioksidan aktiviteleri

Fenolik bileşikler antioksidan aktivite kapasitelerinden ve sağlık üzerine gösterdiği yararlı etkilerinden dolayı son yıllarda dikkat çeken bir konu haline gelmiştir (Wollgast ve Anklam, 2000).

Fenolik bileşikler 2 gruba ayrılmaktadırlar. Bunlar flavonoidler ve fenolik asitlerdir (Ho, 1991). Bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan fenolik asitler

bitkilerdeki sekonder metabolitlerdir. Bu tip bileşiklerin gıdalarda bulunması besinlerin stabilitesini, rengini, kokusunu, besin değerini ve kalitesini belirgin olarak etkilemektedir (Robbins, 2003). Bitkiler aleminin pekçok üyesinin kimyasal yapısında bulunan ve antioksidan aktiviteden sorumlu fenolik asitler yapılarında bulunan -OH ve metoksil gruplarının sayısı ve konumuna göre benzoik ve sinamik asit türevleri olmak üzere basitçe iki sınıfa ayrılmışlardır (Ho, 1991; Fuhrman ve Aviram,2002). *p*-OHBA, prokateşik asit, vanilik asit, GA, salisilik asit, sirinjik asit ve ellajik asit hidroksibenzoik; kafeik asit, *o*-kumarik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, klorojenik asit ve *tr*-sinamik asit hidroksisinamik asit türevleridir (Lodovici ve ark., 2001; Minussi ve ark., 2003).

Fenolik asitler antioksidan aktivitelerini, hidrojen atomlarını vererek OH[•], singlet oksijen, peroksil, ONOO[•] radikallerini süpürerek veya geçiş metalleriyle şelat oluşturarak gerçekleştirmektedirler (Lodovici ve ark., 2001; Sroka ve Cisowski, 2003; Javanmardi ve ark., 2003; Sousa ve ark., 2004).

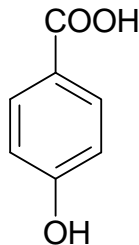
Fenolik asitlerin lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir. Direkt olarak LDL oksidasyonunu ve agregasyonunu inhibe etmektedirler. Ayrıca arteriyel duvarda birikip arteriyel makrofajlarda NADPH oksidazın aktivasyonunu inhibe ederek makrofaj lipid peroksidasyonunun da önüne geçmektedirler (Hughes ve ark., 1991; Vieira ve ark., 1998).

Fenolik asitlerin antioksidan etkileri yapılarıyla ilgilidir (Tapiero ve ark., 2002). Etki aromatik halkada taşıdıkları -OH gruplarının sayısına, bağlanma yerine ve karşılıklı pozisyonlarına bağlıdır (Peyrat-Maillard ve ark., 2000; Marinova ve Yanishlieva, 2003; Sroka ve Cisowski, 2003).

Kafeik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, GA, salisilik asit, *p*-OHBA, prokateşik asit ve vanilik asit' in β-karoten-linoleik asit sisteminde antioksidan ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikali üzerinden radikal süpürücü aktiviteleri test edilmiş, -OH grubunun sayısının artmasıyla etkinin arttığı gözlenmiştir (Peyrat-Maillard ve ark., 2000; Fukumoto ve Mazza, 2000). Ayrıca -OH gruplarının birbirine *orto*-pozisyonundan bağlı olması etki açısından avantaj olarak görülmektedir (Sroka ve Cisowski, 2003).

Bu çalışmada, fenolik asitlerden tek -OH grubu içeren *p*-OHBA, iki -OH grubu içeren PA ve üç -OH grubu içeren GA kullanılmış ve bu fenolik asitlerin DM ve DM ile gelişen düz kas komplikasyonları üzerine olası etkileri araştırılmıştır.

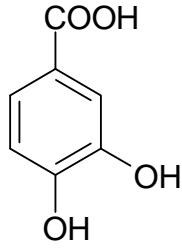
p-OH benzoik asit



Şekil 1. *p*-OH Benzoik Asitin Kimyasal Yapısı

Kimyasal olarak 4-hidroksi benzoik asit şeklinde isimlendirilmektedir. *Eucalyptus globulus*'da (González ve ark., 2004), Satsuma mandalina (*Citrus unshiu* Marc.) (Ma ve ark.2008) ve *Daucus Corata*'da (Sircar ve ark.,2007) bulunmaktadır.

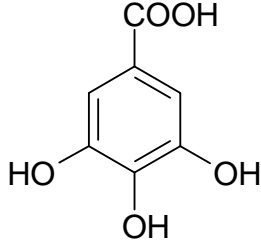
Protokateşik asit



Şekil 2. Protokateşik Asitin Kimyasal Yapısı

Kimyasal olarak 3,4-dihidroksi benzoik asit şeklinde isimlendirilmektedir. Soya fasulyesi (Moran ve ark., 1997) ve kekikte (Skerget ve ark., 2005) bulunmaktadır. Lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği fakat DPPH radikali süpürücü etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (Sroka ve Cisowski, 2003).

Gallik asit



Şekil 3. Gallik Asitin Kimyasal Yapısı

Kimyasal olarak 3,4,5-trihidroksi benzoik asit şeklinde isimlendirilmektedir. Çok güçlü bir antioksidandır. DPPH radikal süpürücü aktivite tayiniyle fenolik asitler arasında en güçlü etki GA'da gözlenmiştir (Sroka ve Cisowski, 2003). Çilek, üzüm (Fuhrman ve Aviram, 2002), soya fasulyesi (Moran ve ark., 1997) gibi bitki ve ağaçlarda oldukça yaygın olarak bulunmaktadır. En önemli GA kaynağı yeşil çaydır (Lodovici ve ark., 2001).

Düz Kaslar ve Diabetes Mellitus

Düz kaslar; kan damarları, gastrointestinal sistem, uterus ve mesane gibi boşluktaki iç organların kasılmasından sorumlu olan kas tipidir (Noyan, 2000). Kasılmaları, parasempatik ve/veya sempatik sinir ucundan salınan asetilkolin (ACh) ve/veya noradrenalin gibi nörotransmitterler ile gerçekleşmektedir. Mekanik ve elektrofizyolojik özelliklerine bağlı olarak çok birimli ve tek birimli olmak üzere 2'ye ayrılmaktadırlar (Kayaalp, 1993; Guyton ve Hall, 2000). Çok birimli düz kaslar birbirinden bağımsız kasılabilen hücrelerden oluşmaktadırlar. Çok birimli düz kasların kas hücreleri arasında düşük dirençli bölgeler olmadığı için tek bir düz kas hücresi kendi başına ve ancak sinir yoluyla uyarıldığı zaman kasılmaktadır (Kayaalp, 1993; Noyan, 2000). İris ve büyük arterlerde bulunan düz kaslar çok birimli düz kaslara örnektir. Tek birimli düz kaslar ise bağırsak ve uterus gibi iç organlarda bulunmaktadır ve tek bir birim gibi birlikte kasılan çok sayıda kas hücresinden oluşmaktadırlar. Tek birimli düz kasların kas hücreleri

arasında çok birimlilerden farklı olarak iki hücre zarının birbirine yapıştığı noktalarda bağlantılar bulunmaktadır (Ganong, 1995). Bu bağlantılar metabolitlerin ve iyonların hücreler arası geçişine neden olmakta ve aksiyon potansiyelinin yayılmasını sağlamaktadır (Guyton ve Hall, 2000). Bu tip düz kaslar mekanik uyarana karşı duyarlıdırlar. Membranları gerildiği zaman membran depolarize olmakta ve kasılma oluşmaktadır (Noyan, 2000).

Düz kaslarda kasılmayı aktin ve miyozin II filamentleri sağlamakta ve kasılma esnasında bol miktarda glukoza ihtiyaç duyulmaktadır. Kas kasılması lifin sinirsel veya hormonal uyarımı, lifin gerilmesi veya kimyasal değişiklikler sonucu hücre içindeki Ca^{++} miktarının artışı ile başlamaktadır. Düz kaslar bol miktarda kalmodulin denen düzenleyici bir protein içermektedir. Kalmodulin 4 Ca^{++} iyonu ile kompleks oluşturmakta ve miyozin fosfat çapraz köprülerini aktive ederek kasılmanın başlamasına aracılık etmektedir. Kasılma ve gevşeme sırasıyla şu şekilde gerçekleşmektedir.

1. Kasılmadan sorumlu nörotransmitter reseptörlerine bağlanır.
2. Çeşitli mekanizmalar sonucu hücre içi Ca^{++} miktarında artma gerçekleşir.
3. Kalmoduline bağımlı miyozin hafif zincir kinazın aktivasyonu gerçekleşir.
4. Miyozinler fosforilasyona uğrar.
5. Miyozin aktine bağlanır ve miyozin ATPaz aktivitesinde artma meydana gelir.
6. Kasılma gerçekleşir.

Kas kasılması için gereken enerji ATP'den sağlanmakta ve ATP'nin hidrolizi miyozin başlarında bulunan ATPaz aktivitesi ile gerçekleşmektedir (Ganong, 1995).

Birçok düz kas dokusunda eksitasyon ve inhibisyon adrenerjik, kolinerjik, non-adrenerjik ve non-kolinerjik periferik sinirlerin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (Guyton ve Hall, 2000). Uyarılan sinirlerden sinaptik aralığa boşalan nörotransmitterler post sinaptik hücreyi eskite veya inhibe etmektedirler. Otonom sinir sisteminin düz kas kasılma ve gevşemesinde son derece önemli yeri olan temel nörotransmitterleri ACh ve noradrenalindir. ACh postgangliyonik parasempatik nöronların uçlarından nöroefektör kavşağa salınarak kavşak sonrası membranında bulunan muskarinik reseptörleri uyararak etkilerini göstermektedir. 1980 yılından bu yana yapılan genetik klonlama ve radyoligand bağlanma çalışmaları ile muskarinik reseptörlerin M_1 , M_2 , M_3 , M_4 ve M_5 olmak üzere 5 farklı altipi bulunduğu ortaya konmuştur (Oktay, 2000).

M_1 reseptörler esas olarak nöronal dokularda, M_2 reseptörler kalpte, M_3 reseptörler düz kaslarda ve M_4 'ler beyin ile bazı düz kaslı yapılarda bulunmaktadır (Oktay, 2000).

Noradrenalin ise postgangliyonik sempatik sinir terminallerinden nöroefektör kavşağa salınarak kavşak sonrası membranında bulunan α - ve/veya β -adrenoseptörler üzerinden etki göstermektedir. α - adrenoseptörler α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1C}) ve α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) altiplerine sahipken, β -adrenerjik reseptörler β_1 , β_2 ve β_3 altiplerine sahiptirler. α_1 reseptörler vasküler düz kas, jenidoüriner düz kas,

karaciğer ve kalpte, α_2 reseptörler pankreas adacıkları ve trombositlerde, β_1 reseptörler kalp ve jukstaglomerüler hücrelerde, β_2 reseptörler düz kas ve iskelet kaslarında, β_3 reseptörler ise yağ dokusunda yoğun olarak bulunmaktadır (Oktay, 2000).

Reseptörler, hormon veya başka hücre dışı birinci mesajcılarının sinyallerini çoğunlukla G proteinlerini stimule veya inhibe ederek aktarmaktadırlar (Emregül ve Sungur, 1998). Hem muskarinik reseptörler hem de adrenerjik reseptörler G proteinlerine kenetli reseptörler ailesinde yer almaktadır (Ganong, 1995).

Guanozin trifosfat (GTP) ve guanozin difosfat (GDP) bağladıkları için G proteinleri olarak adlandırılan bu aracı proteinler, plazma membranının iç yüzeyine bağlı olup üç farklı birimden oluşmaktadırlar. Bu altbirimler değişik konumlarda bulunmakta ve α , β ve γ olarak adlandırılmaktadırlar (Emregül ve Sungur, 1998). Bekleme durumunda α , β ve γ alt birimleri bir kompleks oluşturmakta ve işlevsel birim olan α alt birimine GDP bağlı halde bulunmaktadır. Hormon ve diğer birinci habercilerin reseptörle etkileşmesi, reseptörde konformasyon değişikliğine neden olarak α alt birimine bağlı GDP'nin ayrılmasına neden olmaktadır. Hücrede yoğunlaşmış olan GTP, GDP'den boşalan bağlanma bölgelerini doldurarak α alt birimini aktive etmektedir. Aktive olmuş, GTP bağlanmış α alt birimi, $\beta\gamma$ kompleksinden ayrılarak plazma zarının iç kısmına doğru, adenilat siklaz gibi bir efektör ile karşılaşınca kadar yayılmaktadır. Birkaç saniye sonra α alt birimi GTP'yi GDP oluşturmak üzere hidrolizleyerek inaktive olmaktadır. α alt birimi inaktifleşince efektörden ayrılmakta ve serbest $\beta\gamma$ kompleksi ile tekrar birleşmektedir (Simon ve ark., 1991; Strader ve ark., 1994).

Hücre zarının iç tarafına bağlı bazı efektörler zar üzerinde sinyal aktarımına aracılık etmektedirler. Çoğunlukla enzim olan efektörler, inaktif olan çıkış maddelerini aktif hale geçirerek ikinci habercilerin oluşumuna neden olmakta ve ikinci haberciler sitoplazmaya difüzlenerak sinyali taşımaktadırlar (Linder ve Gilman, 1992). G proteini ile kenetlenen reseptörler üzerinde oluşan sinyali hücre içine transdükleyen efektör makromoleküllerin bazıları şunlardır: 1. Adenilat siklaz; ATP'yi yıkarak ikinci haberci olarak siklik adenozin monofosfat (sAMP) oluşturmaktadır. 2. Fosfolipaz C: Fosfatidilinozitol 4,5 bifosfatı hidrolize ederek ikinci haberci olarak inozitol trifosfat (IP₃) ve diaçilgliserol (DAG) oluşturmaktadır. 3. Potasyum kanalları. 4. Nöronal Ca⁺⁺ kanalları (Simon ve ark., 1991; Baykal ve Özet, 1996).

G proteinleri harekete geçirdikleri ikinci haberci sistemlerine göre çeşitli tiplere ayrılmaktadırlar. sAMP G_i ve G_s proteinleri tarafından kontrol edilmektedir. sAMP hücre içinde kendisine özgü bir protein kinazı aktive ederek bazı spesifik proteinlerin fosforilasyonuna yol açmaktadır. Böylece bazı zincirleme reaksiyonlarla sinyal ilerlemeye devam etmekte ve hücresel yanıt ortaya çıkmaktadır. Fosfolipaz C'nin aktivitesi G_{q/11} proteinleriyle kontrol edilmektedir. Fosfolipaz C aktivasyonu fosfatidil inozitollerden IP₃ ve DAG oluşumuna neden olmaktadır. IP₃ endoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺'u serbestleştirmektedir. DAG ise PKC olarak belirtilen izoenzimler ailesinin aktive edilmesi ile ikinci haberci olarak görev yapmaktadır. PKC, sAMP'ye bağımlı proteinkinazın bazı yapılarını içeren birçok hücre içi proteini fosforilize etmektedir (Baykal ve Özet, 1996).

M₁, M₃ ve M₅ reseptörlerinin aktivasyonu esas olarak G_{q/11} aracılığıyla fosfolipaz C'nin uyarılmasına neden olmakta ve IP₃ ve DAG oluşumu aracılığıyla hücre içi Ca⁺⁺ derişimini arttırmaktadırlar. M₂ ve M₄ alttipleri esas olarak G_i ile kenetlidir. Adenilat siklazı inhibe ederek hücre içi sAMP düzeylerini azaltmakta ve reseptöre bağımlı potasyum kanallarını aktive etmektedirler. α₁ reseptörlerinin aktivasyonu G_{q/11} proteini aracılığıyla fosfolipaz C döngüsünü uyarmakta; α₂ reseptörler G_i, β-reseptörler ise G_s ile kenetlenerek sırasıyla adenilat siklazı inhibe ve aktive etmektedirler (Oktay, 2000).

Bazı organların, adrenerjik ve kolinerjik sinirlerinin bloke edilmesini takiben verdikleri cevabın ortadan kalkmaması ile adrenerjik ve kolinerjik olmayan sinir liflerinin bulunduğu sonucuna varılmıştır. Bu sinir sistemi Non-adrenerjik Non-kolinerjik (NANK) sinir sistemi olarak isimlendirilmiştir. NANK sinir sistemi, purinerjik, nitreerjik, dopaminerjik ve peptiderjik otonomik sinirler olarak incelenmektedir (Tuğrul, 2005). Gastrointestinal sistemin fonksiyonlarında rol oynayan oldukça yaygın ve kompleks bir NANK uyarım bulunmaktadır. ATP, vazointestinal peptid (VIP), serotonin (5-hidroksi triptamin;5-HT), opioidler, P maddesi ve somatostatin gastrointestinal kanaldaki olası NANK transmitterlerdir (Kapatlu, 1996).

Bu transmitterlerden 5-HT'nin kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde etkin rol oynadığı bilinmektedir. Günümüzde 5-HT'ye ait 7 tip reseptör tanımlanmıştır. Bu reseptör tiplerinden sadece 5HT₃ reseptörler hariç diğer hepsi G-proteine kenetli reseptör ailesindedir (Millan ve ark., 2008). 5-HT kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde düz kas fonksiyonunu düzenlemektedir. Enterokromofin hücreler ve sindirim sisteminin intrinsik sinirlerinden salınan 5-HT, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri ile etkileşerek gastrointestinal hareketliliği düzenlemektedir. Motor nöronlarda ve sindirim sisteminin internöronlarında bulunan 5-HT₄ reseptörünün aktivasyonu kolinerjik ve NANK iletimi artırarak gastrointestinal hareketliliği düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Buna ek olarak düz kaslardaki 5-HT₄ reseptörlerinin stimülasyonu insanlarda kolonik sirkuler kas kasılma aktivitesini azaltmaktadır (McCullough ve ark., 2006). 5HT₄ reseptörleri mide ve bağırsaklarda spazm ve peristaltik harekette artış sağlamaktadırlar (Millan ve ark., 2008). 5-HT_{2B}'nin gastrointestinal fizyolojideki rolüne dayanan prelinik veriler enterik sinir sistemi ve sindirim sisteminin fonksiyonu ve gelişimi ile olan ilişkisini göstermektedir. 5-HT_{2B} reseptörünün aktivasyonu kolonik longitudinal düz kasın sinirsel kasılmasını arttırmaktadır (McCullough ve ark., 2006). 5HT₄ reseptörleri G_s aracılığıyla adenilat siklazı, 5HT_{2B} ise G_{q/11} aracılığıyla fosfolipaz C'yi aktive etmektedir (Millan ve ark., 2008).

Hormon, nörotransmitter, otokoid veya parakrin maddeler gibi birinci habercilerin fonksiyonunu değiştiren konjenital veya G proteini ile ilişkili bileşenlerin bozuklukları çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Raymond, 1994). G proteinlerindeki bozuklukların DM ve konjestif kalp yetmezliğinde de oluştuğu varsayılmaktadır. Bu değişiklikler ile hastalığın patojenezi arasındaki ilişki henüz tanımlanmamıştır (Baykal ve Özet, 1996).

Deneysel diyabet düz kaslarda dokudan dokuya değişen makroskopik ve mikroskopik yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Otonomik nöropati düz

kaslardaki en önemli yapısal değişikliklerden bir tanesidir. Otonomik sinirler düz kaslar ile iç içe olduklarından onlardaki değişiklik düz kaslarda değişikliklere neden olmaktadır. DM, damar fonksiyonları ile yakından ilişkili olan endotelyum, subendotelyum ve düz kasları etkileyerek işleyişlerini değiştirmekte ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (Öztürk ve ark., 1996b). DM genitouriner sistemde mesane disfonksiyonu, erektil impotans, ejakülasyonun bozulması, fertilitenin azalması gibi çeşitli değişikliklere neden olmaktadır (Öztürk ve Aydın, 2006). Gastroenteropati DM'nin uzun dönem komplikasyonlarından biridir (Öztürk ve ark., 1994a). Disfaji, abdominal ağrı, mide bulantısı ve kusma, malabsorbsiyon, dışkıyı tutamama ve diyare DM ile birlikte sıklıkla karşılaşılan gastrointestinal bozukluklardır. Gastrointestinal sistem bozuklukları diyabette karşılaşılan otonomik sendromlar arasında ilk sırayı alırken diyabetik diyare bunlardan en önemlisidir (Öztürk ve ark., 1994b). DM'li hastalar kimi zaman diyareden yakınırken kimi zaman konstipasyon problemiyle karşı karşıya gelmektedirler. Diyabetik diyare ve konstipasyon arasındaki çelişki büyük bir klinik problemdir. Ayrıca, gastrointestinal geçişin değişmesi ve postprandiyal cevabın yokluğu uzun dönem komplikasyonu olarak bildirilmiştir. Beslenme ile ilişkili diğer komplikasyonlar; midenin atonik dilatasyonu, dispepsi, mide boşalmasının gecikmesi ve gastrik sekresyonun bozulmasıdır (Öztürkve ark., 1996a).

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Deneyleerde 350-450 g ağırlığında erkek albino Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde, 24±1°C sıcaklıkta düzgün havalandırılan odalarda barındırılmış ve Eskişehir ES Yem'den temin edilen standart hayvan yemi ve çeşme suyu ile beslenmişlerdir. Deneyleer süresince su ya da yem kısıtlaması uygulanmamıştır. Tez kapsamında yapılacak olan deneyleer için gerekli etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (EK. 1).

Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Streptozotosin	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
Sitrik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Trisodyum sitrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
<i>p</i> -OH benzoik asit	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
Protokateşik asit	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
Gallik asit	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
Fenilefrin.HCl	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
Asetilkolin.HCl	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
5-hidroksi triptamin.HCl	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
NaCl	(Merck, Darmstadt, Almanya)
KCl	(Merck, Darmstadt, Almanya)
MgCl ₂	(Merck, Darmstadt, Almanya)
KH ₂ PO ₄	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
NaHCO ₃	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Glukoz.H ₂ O	(Merck, Darmstadt, Almanya)
CaCl ₂ .2H ₂ O	(Merck, Darmstadt, Almanya)

Kullanılan Cihazlar

Metabolik Kafes Seti	(Ugo-basile, 41700, İtalya)
Glokotrend®	(Roche, Basel, İsviçre)
İzole Organ Banyosu	(Ugo-basile, 4050, İtalya)
İzometrik Transdusır	(Ugo-basile, 7003, İtalya)
Yazdırıcı Gemini	(Ugo-basile, 7070, İtalya)
Hassas Terazı	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

YÖNTEMLER

Deneysel Gruplarının ve Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Çalışma kapsamında, altışar hayvandan oluşan 5 grup oluşturulmuştur. 1.grup sadece serum fizyolojik uygulanan sağlıklı kontrol hayvanlarından (K); 2.grup STZ ile DM geliştirilmiş kontrol hayvanlarından (DMK); 3.grup 10 mg/kg *p*-OHBA uygulanacak DM geliştirilmiş hayvanlardan (DM+*p*-OHBA); 4.grup 10 mg/kg PA uygulanacak DM geliştirilmiş hayvanlardan (DM+PA); 5.grup 10 mg/kg GA uygulanacak DM geliştirilmiş hayvanlardan (DM+GA) oluşturulmuştur. Test maddelerinin dozları daha önceden fenolik asitlerle yapılan çalışmalara dayanarak seçilmiştir (Peungvicha ve ark., 1998a; Andrade-Cetto ve Wiedenfled, 2001; Balasubashini ve ark., 2004).

Sıçanlarda DM oluşturmak için, kuyruk venine *i.v.* 50 mg/kg tek dozda, pH=4.5, 0.1 M sitrat tamponu içerisinde hazırlanan STZ uygulanmıştır (Oh ve ark., 2006). Enjeksiyon yapıldıktan 72 saat sonra alınan kan örneklerinin Glukotrend® ile kan şekeri ölçümleri yapılmıştır. Kan glukoz düzeyi 300 mg/dl üzerinde olan hayvanlar DM'li olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu olarak kullanılacak sağlıklı sıçanlara *i.v* olarak aynı hacimde sitrat tamponu enjekte edilmiştir. Sağlıklı ve STZ-diyabetik kontrol hayvanlarına 4.haftadan itibaren her gün aynı saatte serum fizyolojik, STZ enjekte edilen diğer 3 gruptaki sıçanlara ise 3 hafta süresince *p*-OHBA, PA veya GA intraperitoneal (*i.p.*) uygulanmıştır. Altı hafta süresince her hafta aynı saatte hayvanların kan glukoz düzeyleri ölçülmüştür.

Metabolik Kafes Ölçümleri

Sağlıklı sıçanlar sitrat tamponu, STZ-diyabetik kontrol ve *p*-OHBA, PA ve GA uygulanacak olan DM'li sıçanlar STZ enjeksiyonundan 3 hafta sonra metabolik kafeslere alınarak aşağıdaki parametreler ölçülmüştür.

- a- Günlük su tüketimi
- b- Günlük idrar atılımı
- c- Günlük yem tüketimi
- d- Günlük dışkı atılımı

Metabolik kafes ölçümleri, her gün aynı saatte, vücut ağırlığı ölçümleri ise sitrat ve STZ enjeksiyonlarından sonra 6 hafta süresince her hafta aynı günde yapılmıştır.

İzole Organ Banyosu Deneyleri

Deney grupları oluşturulduktan 6 hafta sonra sıçanlar servikal dislokasyon yoluyla öldürülmüş ve zaman kaybedilmeden çalışılacak organlar olan aorta, fundus, ileum ve *Vas deferens* izole edilerek Kreibs-Henseleit çözeltisi (g/L: NaCl-6.9544; KCl-0.3504; MgCl₂-0.0952; KH₂PO₄-0.1633; NaHCO₃-2.1002; Glukoz.H₂O-2.20; CaCl₂.2H₂O-0.36) içine alınmıştır. Organların çevrelerindeki yağ ve bağ dokuları temizlendikten sonra sıcaklığı 37 °C olan izole organ banyosuna asılmıştır. Organların asılmış olduğu su banyolarından deney süresince % 95 O₂ ve % 5 CO₂ içeren gaz akımı geçirilmiştir. Çalışma esnasında *Vas deferens* üzerine 0.5 g.; ileum, aorta ve fundus üzerine ise 1.0 g. ağırlık uygulanmıştır. İzole organların asılı olduğu banyolara kimyasalların uygulanması

sonucu oluşan cevaplar izometrik transdusör aracılığı ile yazdırıcılar tarafından kaydedilmiştir. Organlar her 15 dakikada bir kez fizyolojik çözelti ile yıkanarak bir saat süreyle inkübe edildikten sonra doz çalışmalarına başlanmıştır. Elde edilen her doz-cevap ilişkisinden sonra, organlar fizyolojik solüsyon ile yıkanarak en az 15 dk inkübe edilmiştir.

İzole aorta deneyleri

Deney hayvanı öldürüldükten sonra zaman kaybetmeksizin göğüs kafesleri açılıp toratik aorta çıkarılarak bağ dokulardan temizlenmiş ve endotel dokuya zarar verilmeden 4-5 mm uzunluğunda aorta halka preparatı hazırlanmıştır (Ersoy ve ark., 2008). 1.0 g ağırlık uygulanarak asılan damar preparatlarına 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M dozlarda fenilefrin (FE) uygulanmış ve kasılma cevapları alınmıştır. Daha sonra 10^{-4} M FE ile kastırılan organa 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M ACh uygulanarak gevşeme yanıtları alınmıştır. Alınan yanıtlar izometrik transdusör aracılığı ile yazdırıcı tarafından kaydedilmiştir. Her doz-cevap alınından sonra organ 15 dk aralarla 3 kez dinlendirilmiştir.

İzole Vas deferens deneyleri

Sıçanlardan *Vas deferens*in tamamı alınıp 0.5 g ağırlık uygulanarak 20 ml'lik banyoya asılmıştır (Kamata ve Kirisawa, 1998). Dinlendirilen organa ACh'nin 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M dozları uygulanmış ve elde edilen her doz-cevap ilişkisinden sonra organ 20 dk dinlendirilmiştir. ACh cevapları alınan ve dinlendirilen organa aynı dozlarda FE uygulanmış ve doz-cevap eğrileri çıkarılmıştır. Alınan kasılma cevapları izometrik transdusör aracılığı ile yazdırıcı tarafından kaydedilmiştir.

İzole mide fundus deneyleri

Mide fundusunun longitudinal şeritleri (yaklaşık 2 cm) 20 ml'lik banyoya 1.0 g ağırlık uygulanarak asılmıştır (Santos ve ark., 2006). ACh ile 5-HT'ye karşı verdiği kasılma cevapları izometrik transdusör aracılığı ile yazıcı tarafından kaydedilmiştir. 1 saat inkübe edilen fundus preparatına banyo konsantrasyonu 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M olacak şekilde standart kastırıcı olarak ACh uygulanmıştır. Organ dinlendirildikten sonra aynı dozlarda 5-HT uygulanarak doz-cevap alınmıştır. Elde edilen her doz-cevap ilişkisinden sonra organ 15 dk dinlendirilmiştir.

İzole ileum deneyleri

Valva iliocaecalis'e yaklaşık 10 cm uzaklıktan 2 cm'lik segment alınmış ve 20 ml'lik banyoya 1.0 g ağırlık uygulanarak asılmıştır (Kugino ve ark., 1998). 1 saat inkübe edildikten sonra banyo konsantrasyonu 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M olacak şekilde standart kastırıcı olarak ACh uygulanmıştır. Elde edilen her doz-cevap ilişkisinden sonra organ 15 dk dinlendirilmiştir. Alınan kasılma cevapları izometrik transdusör aracılığı ile yazdırıcı tarafından kaydedilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

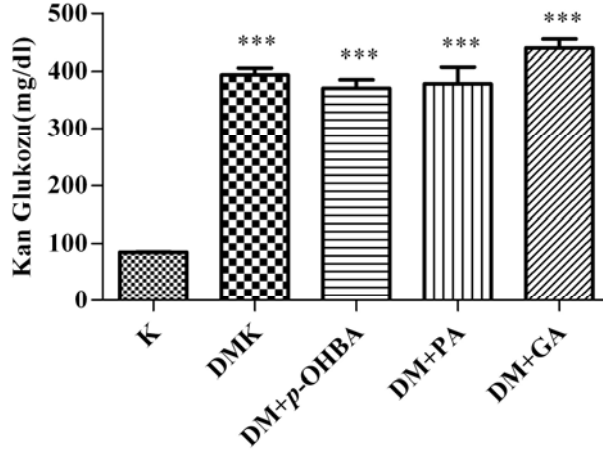
İstatistiksel hesaplamalarda her grup için altışar hayvandan alınan veriler kullanılmıştır. Bütün izole organ banyosu deneylerinde, doz-cevap eğrilerine ait maksimum kasılma cevabının sağlıklı kontrol grubunun maksimum cevabına göre %'si ile izole aortanın FE kasılmasına karşı gevşeme cevabının %'si (E_{max}) ve

maksimum etkinin yarısını oluşturan etkin konsantrasyon (EC_{50}) değerleri lineer regresyon uygulanarak hesaplanmıştır. EC_{50} değerleri agonist afinite konstantı (pD_2) ($pD_2 = -\log EC_{50}$) değerleri olarak verilmiştir. İstatiksel değerlendirme Graphpad Prism ver. 5.0 paket programı ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi veya Student-t testi uygulanarak yapılmıştır. Analiz sonuçları ortalama±standart hata (S.H.) olarak ifade edilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 5.0 ve Microsoft Office Excel programları kullanılmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Kan Glukoz Değerlerine Ait Bulgular

STZ, *Streptomyces acromogenes*'den elde edilen bir antibiyotiktir. Çeşitli mekanizmalar ile pankreatik β hücrelerini yıkarak insülin salınımını azaltmakta ve insüline bağımlı DM gelişimine neden olmaktadır (Rodrigues ve ark., 1999). Altı haftalık deney süresince tüm gruplara ait sıçanların kan glukoz düzeyleri her hafta ve hayvanlar öldürülmeden hemen önce ölçülmüştür.



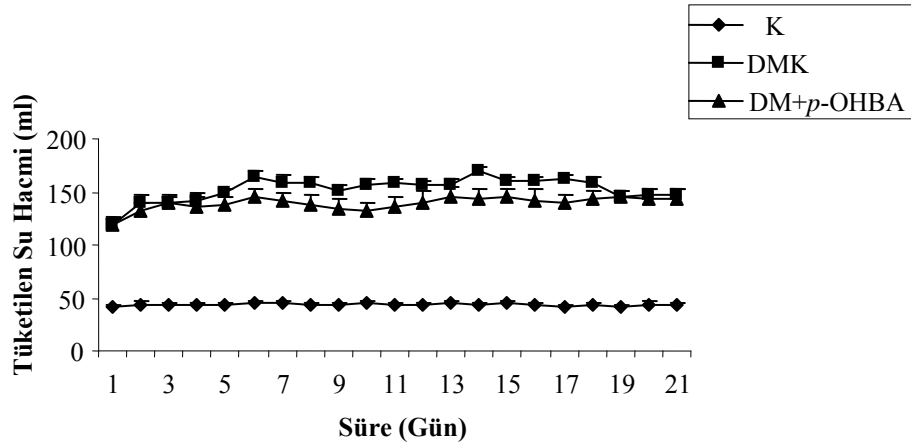
Şekil 4. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK), *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA), Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Kan Glukoz Değerleri, Kontrole Göre Anlamli Farklilik *** $p < 0.001$, n=6

Ölçülen kan glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde DMK, DM+*p*-OHBA, DM+PA ve DM+GA grubundaki sıçanların kan glukoz düzeylerinin K grubu sıçanların kan glukoz düzeylerine göre anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür (Şekil 4). *p*-OHBA, PA ve GA tedavisinin DM'li hayvanların kan glukoz düzeylerini düzeltmediği belirlenmiştir.

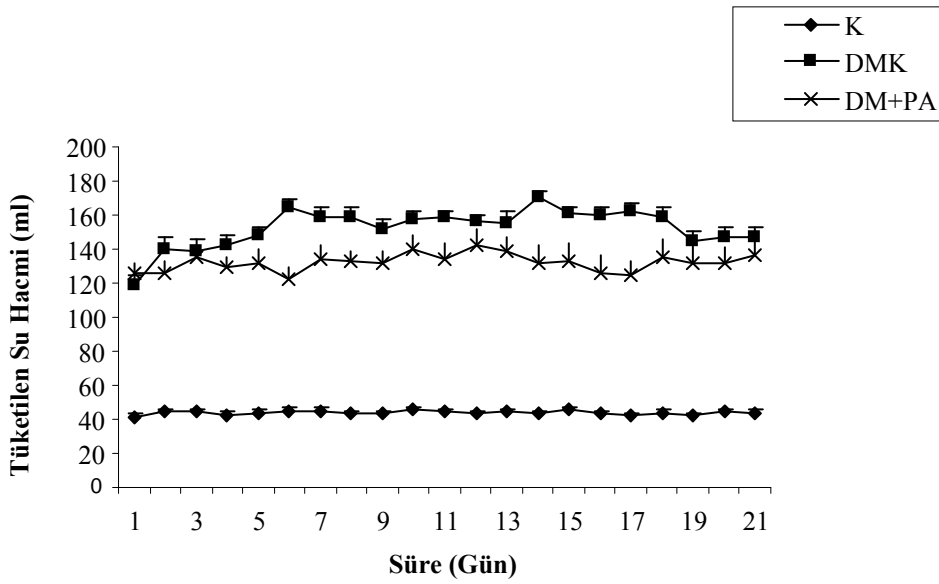
Metabolik Kafes Ölçümlerine Ait Bulgular

Tüketilen su ve idrar atılımına ait bulgular

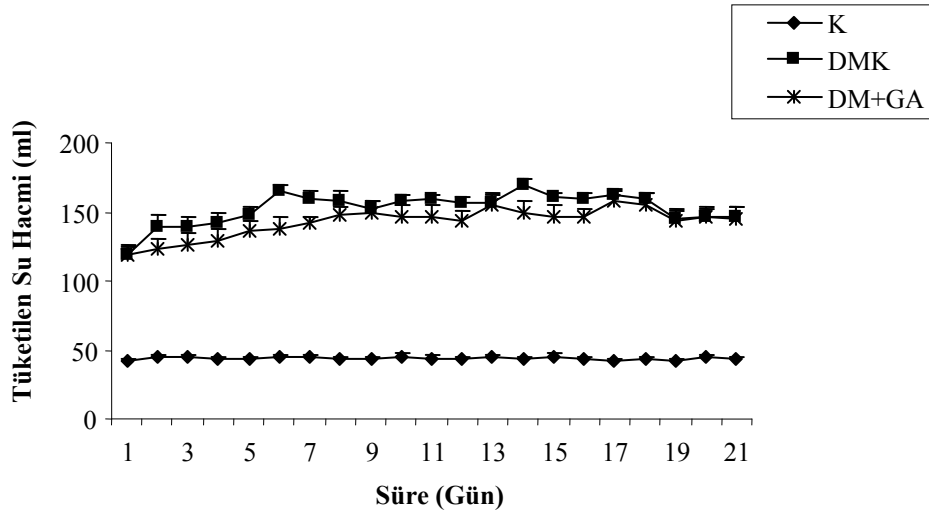
Hiperglisemi hücre dışı osmotik basıncın artmasına neden olarak hücre içersindeki suyun hücre dışına geçişine yol açmaktadır. Gelişen dehidratasyon nedeniyle susuzluk duygusu gelişmekte ve aşırı su tüketimine neden olmaktadır (Guyton ve Hall, 2000; Kim ve ark., 2004). Ayrıca suyun tübüler geri emilimi azaltmakta ve bu nedenle atılan idrar hacmi artmaktadır (Kim ve ark., 2004). Tüm deney gruplarındaki hayvanlar 6 haftalık deney süresinin son 3 haftasında metabolik kafeslerde tutulmuş ve günlük olarak tükettikleri su ve idrar atılım hacimleri kaydedilmiştir.



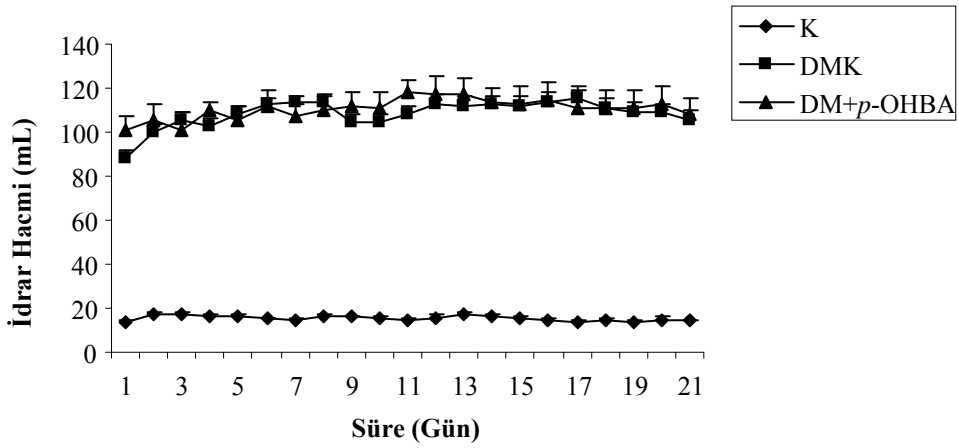
Şekil 5. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük Su Tüketim Değerleri, n=6



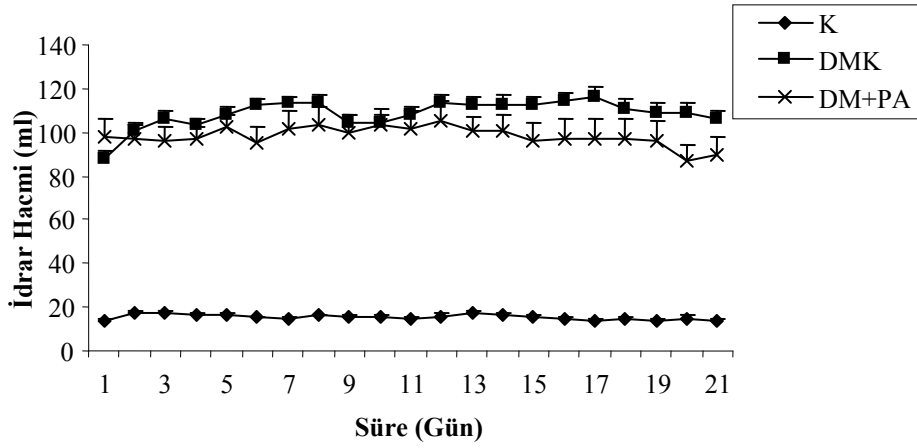
Şekil 6. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük Su Tüketim Değerleri, n=6



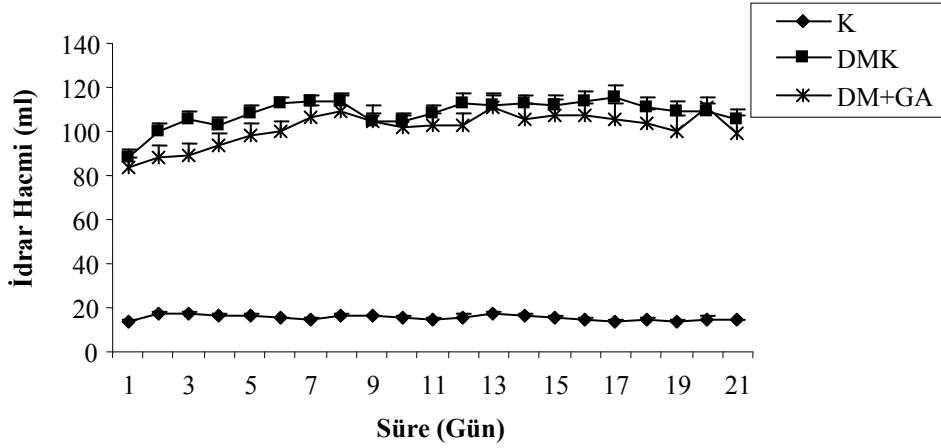
Şekil 7. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük Su Tüketim Değerleri, n=6



Şekil 8. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük İdrar Atılım Değerleri, n=6



Şekil 9. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük İdrar Atılım Değerleri, n=6

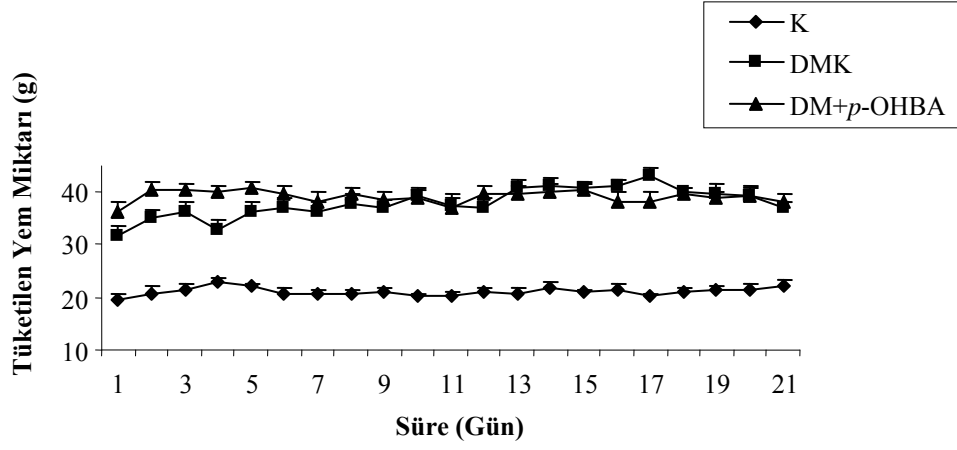


Şekil 10. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük İdrar Atılım Değerleri, n=6

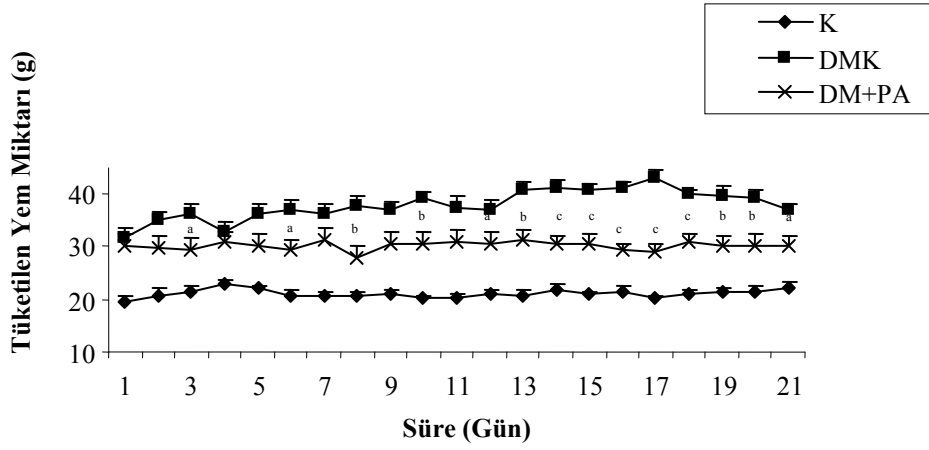
DM oluşturulmuş kontrol hayvanlarının ortalama su tüketimlerinin ve idrar atılımlarının arttığı ve metabolik kafeslere alındıktan sonra deney sonuna kadar aynı düzeylerde kaldığı görülmüştür (Şekil 5-10). Aynı şekilde DM+*p*-OHBA (Şekil 5 ve 8), DM+PA (Şekil 6 ve 9) ve DM+GA (Şekil 7 ve 10) gruplarına ait hayvanların da ortalama tüketilen su ve idrar hacminin arttığı, 3 hafta süresince *p*-OHBA, PA ve GA uygulanmasının tüketilen su ve atılan idrar miktarındaki artışı sağlıklı kontrol hayvanlarının düzeylerine yaklaşıp yaklaşmayacağı şeklinde indiremediği görülmüştür.

Tüketilen yem ve dışkı atılımına ait bulgular

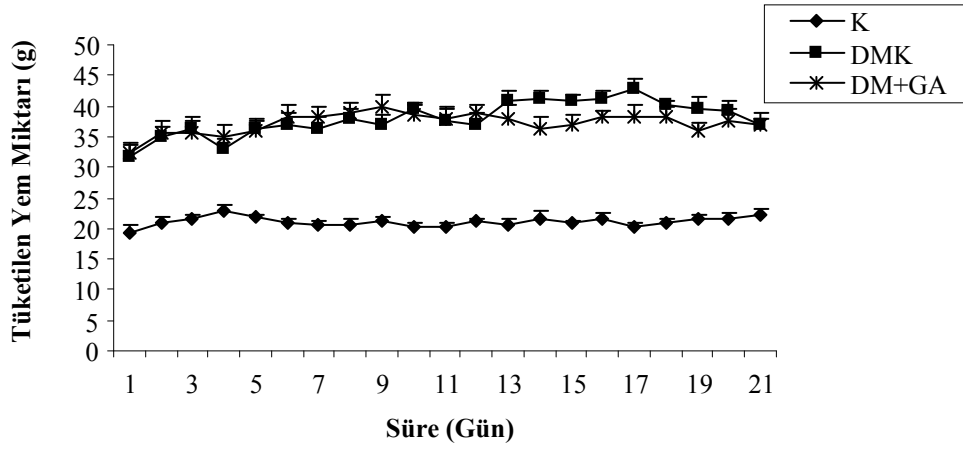
Mekanizması tam açıklanamayan polifajinin DM gelişen hayvanlarda gözlemlendiği eski zamanlardan bu yana bilinmektedir (Kumeresan ve Turner, 1966). Metabolik kafeslerde tutulan hayvanların günlük olarak tükettikleri yem ve dışkı atılım miktarları kaydedilmiştir.



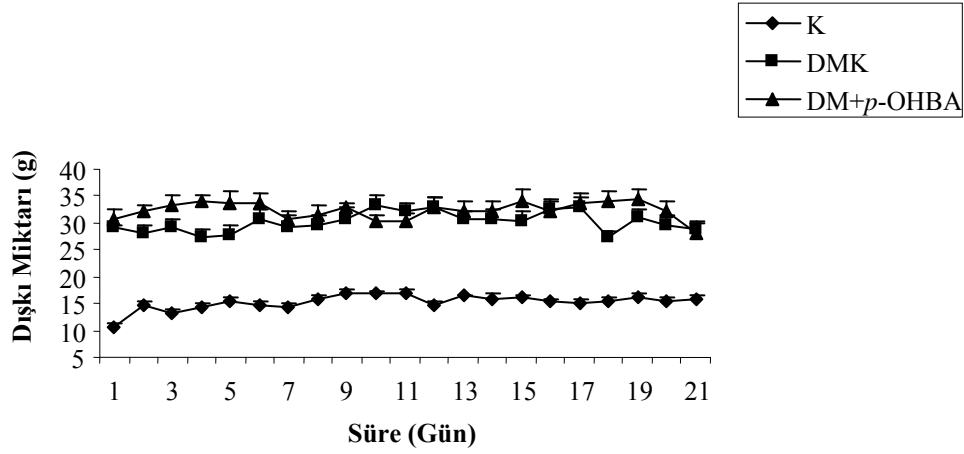
Şekil 11. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük Yem Tüketim Değerleri, n=6



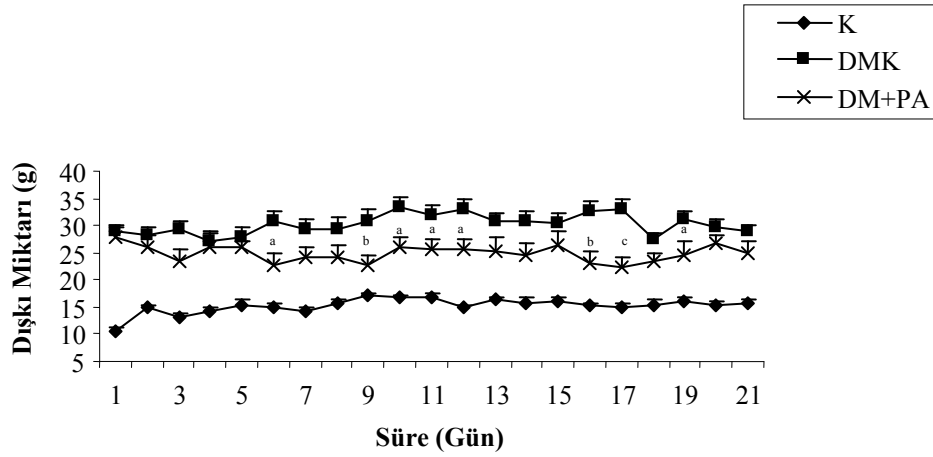
Şekil 12. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük Yem Tüketim Değerleri, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$, n=6



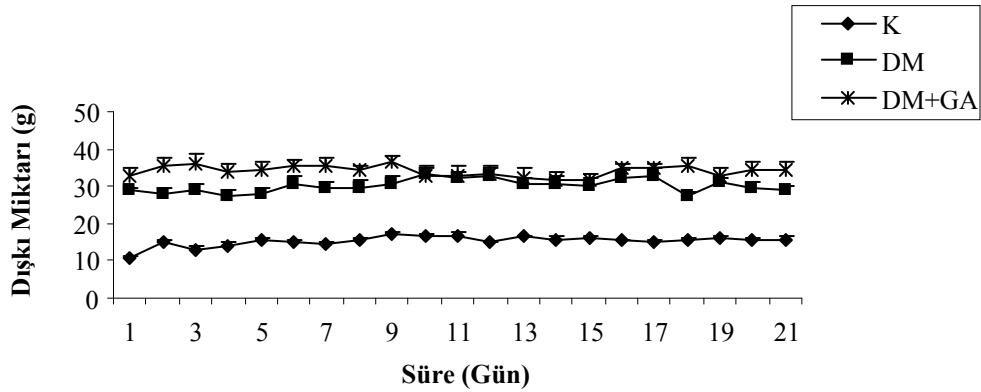
Şekil 13. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük Yem Tüketim Değerleri, n=6



Şekil 14. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Günlük Dışkı Değerleri, n=6



Şekil 15. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Günlük Dışkı Değerleri, Diyabete Göre Anlamli Farklılık ^a $p<0.05$, ^b $p<0.01$, ^c $p<0.001$, $n=6$



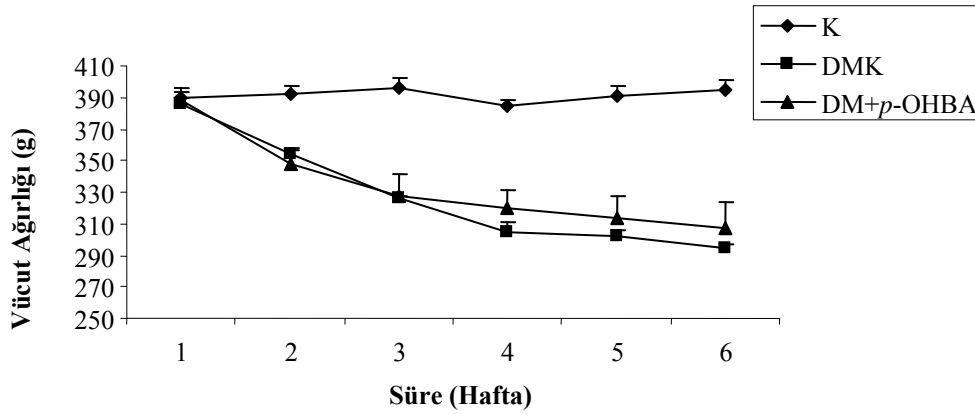
Şekil 16. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Günlük Dışkı Değerleri, $n=6$

DM oluşturulmuş hayvanların tükettikleri ortalama yem miktarlarının ve dışkı atımlarının arttığı ve metabolik kafeslerde tutuldukları 3 hafta süresince aynı düzeylerde kaldığı görülmüştür (Şekil 11-16). Aynı şekilde DM+*p*-OHBA (Şekil 11 ve 14), DM+PA (Şekil 12 ve 15) ve DM+GA (Şekil 13 ve 16) gruplarına ait hayvanların 3 hafta sonunda tükettikleri ortalama yem ve ortalama dışkı miktarlarının kontrol hayvanlarına göre arttığı görülmüştür. 3 hafta süresince test maddelerinin uygulanması ile DM+*p*-OHBA (Şekil 11 ve 14) ve DM+GA (Şekil 13 ve 16) gruplarına ait sıçanların tükettikleri yem ve dışkı miktarlarının değişmediği belirlenmiştir. DM+PA grubuna ait sıçanların ise ortalama yem tüketiminin (Şekil 12) sağlıklı kontrol grubundaki sıçanların yeme düzeyine inemediği fakat günlere bakıldığında genel olarak DMK grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Bu gruptaki sıçanların ortalama dışkı atımları (Şekil 15) yeme miktarının azalmasına veya bağırsak hareketliliğinin düzelmesine

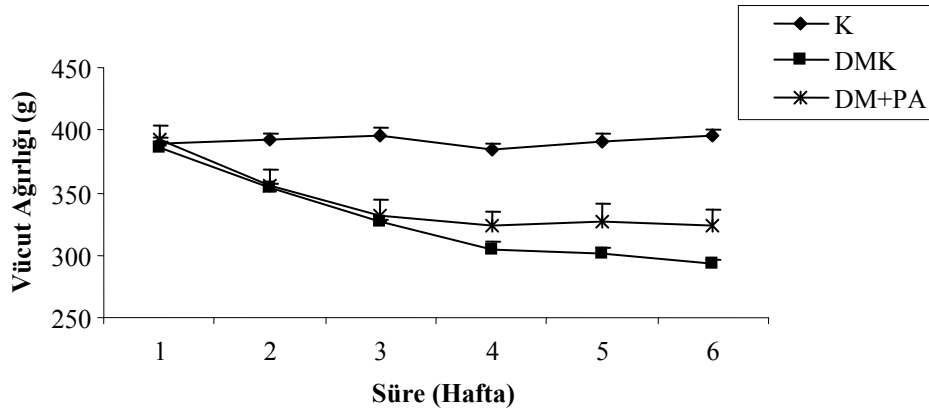
bağlı olarak DMK grubuna göre azalmış fakat bu azalma hem gün sayısı olarak hem de miktar olarak yeme miktarındaki azalma kadar olmamıştır. PA ile tedavi edilen hayvanlarının iştahındaki ve dışkı atılımının miktarındaki azalmanın, diğer metabolik parametrelerin etkilenmemesi ve diğer uygulanan test maddeleriyle değişmemesi nedeniyle diyabete bağlı bozulan metabolik mekanizmalar üzerinden olmadığı düşünülmüştür.

Vücut ağırlıkları değişimine ait bulgular

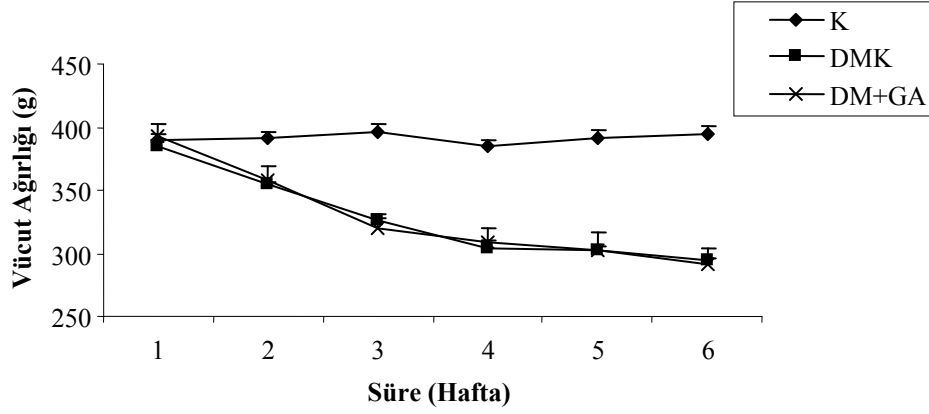
İnsuline bağımlı DM’de insülin yetersizliği nedeniyle glukozun dokulara geçişi ve kullanımında bozuklukların meydana gelmesi, lipoliz ve proteolizin artması sonucu kilo kaybı gerçekleşmektedir (Price ve ark., 1996). Deney süresince her hafta düzenli olarak tüm gruplara ait hayvanların vücut ağırlıkları hesaplanmıştır.



Şekil 17. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi, n=6



Şekil 18. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi, n=6



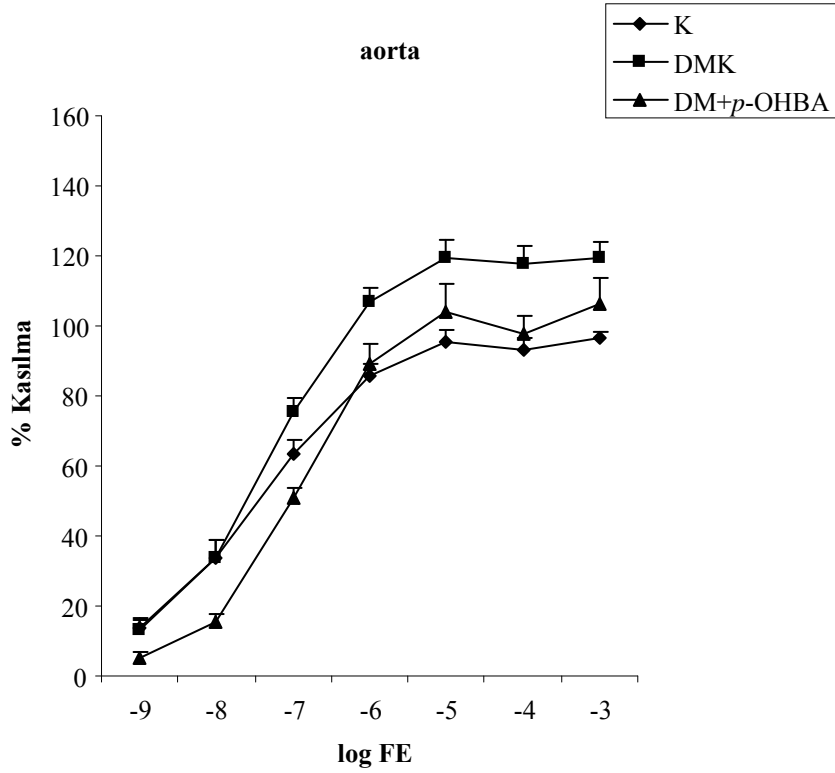
Şekil 19. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi, n=6

DMK grubundaki hayvanların ortalama vücut ağırlıklarının K grubundaki hayvanlara göre ilk haftadan itibaren önemli derecede azaldığı görülmüştür. DM+*p*-OHBA (Şekil 17) ve DM+GA (Şekil 19) gruplarına ait hayvanların vücut ağırlıkları DMK grubundaki hayvanlarında olduğu gibi 6 hafta süresince azalmıştır. DM+PA (Şekil 18) grubuna ait hayvanların vücut ağırlıkları ise tedavi uygulanmadığı 3 hafta süresince azalmıştır. Fakat PA uygulanmaya başlandığı günden itibaren anlamlı olarak sağlıklı hayvanların vücut ağırlıklarına yaklaştıramamasına rağmen hayvanların vücut ağırlıklarındaki azalmayı DMK grubuna göre yine anlamsız da olsa önlediği belirlenmiştir. Bu etki DM ile artan lipoliz ve proteoliz'in azalmasına bağlanmıştır.

İzole Organ Banyosu Deneylerine Ait Bulgular

İzole aorta cevaplarına ait bulgular

Deney hayvanları 6. haftanın sonunda servikal dislokasyon yoluyla öldürülmüş ve zaman kaybedilmeden aortaları izole edilerek doz-cevap eğrileri çıkarılmıştır.



Şekil 20. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan FE Cevapları, n=6

Çizelge 1. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Grupları Aorta FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

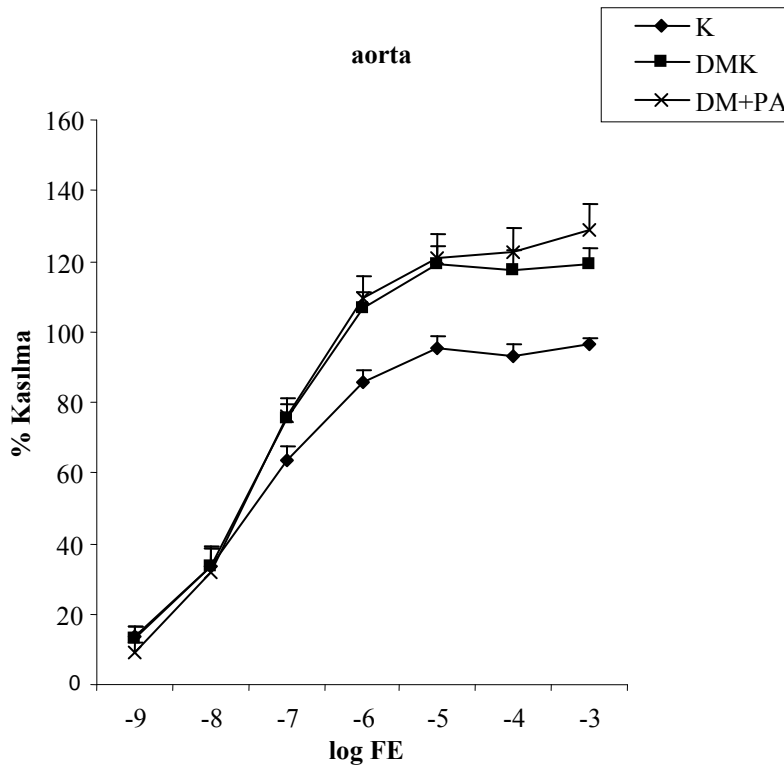
	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	7.48±0.20	100±0.00
DMK	7.31±0.09	*121.60±4.36
DM+ <i>p</i> -OHBA	*6.89±0.10	109.60±8.09

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve *p*-OHBA uygulanan (DM+*p*-OHBA) hayvan gruplarının aortaları 6 haftalık deney sonunda izole edilmiş ve FE dozlarına karşı verdiği kasılma cevapları (Şekil 20) üzerinden hesaplanan ortalama pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiştir. 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların pD_2 değerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiş (Çizelge 1) yani damar preparatının FE ile etkileşen α -adrenerjik reseptörlerin afinitesinde herhangi bir değişiklik oluşmamıştır. DM+*p*-OHBA grubuna ait aorta cevaplarından

hesaplanan pD_2 değeri ise sağlıklı kontrol hayvanlarına göre anlamlı farklılık göstermiştir (Çizelge 1). DM ile reseptör afinitesinin değişmemesi fakat 3 haftalık STZ-diyabetik sıçanlara 3 hafta süresince *p*-OHBA uygulanmasının reseptör afinitesini anlamlı derece azaltması bu etkinin DM ile gelişen komplikasyonlar ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

DMK grubunun E_{max} değeri incelendiğinde K grubuna göre anlamlı farklılık görülmüştür (Çizelge 1). E_{max} değerindeki bu farklılık 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan aortasında α -adrenerjik reseptör sayısının ve/veya postreseptör olayların etkinliğinin değişmiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. DM+*p*-OHBA grubunun E_{max} değerine bakıldığında K veya DMK grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Çizelge 1). 3 haftalık diyabetik hayvanlara 3 hafta süresince *p*-OHBA uygulanması DM ile gelişmiş olduğu düşünülen reseptör sayısındaki ve/veya postreseptör olaylardaki etkinlik artışını kısmen önleyebilmiştir.



Şekil 21. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan FE Cevapları, n=6

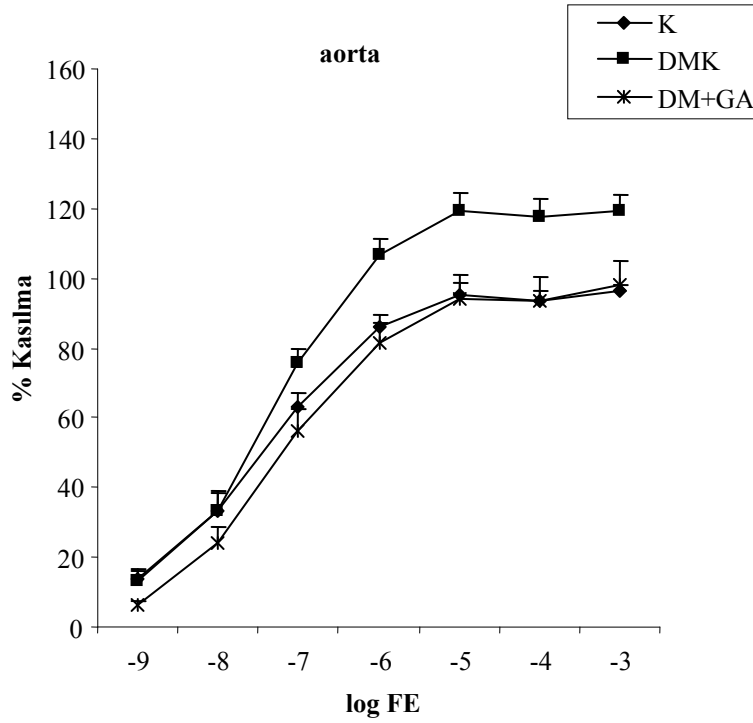
Çizelge 2. Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Aorta FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	7.48 \pm 0.20	100 \pm 0.00
DMK	7.31 \pm 0.09	*121.60 \pm 4.36
DM+PA	7.23 \pm 0.14	**129.40 \pm 7.08

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-Diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+PA) hayvan gruplarının aorta FE kasılmalarından (**Şekil 21**) hesaplanan pD_2 ve E_{max} değerleri incelendiğinde, DMK ve DM+PA gruplarına ait pD_2 değerleri K grubunun değerine göre anlamlı bir farklılık göstermemiş, E_{max} değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık gözlenmiştir (**Çizelge 2**). pD_2 değerlerinin anlamlı farklılık göstermemesi, STZ ile diyabet oluşturulduktan 6 hafta sonra α -adrenerjik reseptör afinitesinde değişiklik oluşmadığını ve PA uygulamasının da reseptör afinitesi üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

E_{max} için anlamlılık değerlerine bakıldığında DMK ve DM+PA gruplarının K grubuna göre farklılık gösterdiği belirlenmiş (**Çizelge 2**) buna bağlı olarak 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan aortasında α -adrenerjik reseptör sayısının ve/veya postreseptör olayların etkinliğinin arttığı düşünülmüş ve 3 hafta süresince PA uygulanmasının ise bu durumu ilerlettiği görülmüştür.



Şekil 22: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan FE Cevapları, n=6

Çizelge 3: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Aorta FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	748 \pm 0.20	100 \pm 0.00
DMK	7.31 \pm 0.09	*121.60 \pm 4.36
DM+GA	7.18 \pm 0.20	##99.25 \pm 6.38

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ## $p < 0.01$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve GA uygulanan (DM+GA) hayvan gruplarının aortalarından alınan kasılma yanıtlarından (Şekil 22) hesaplanan pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiştir. DMK ve DM+GA gruplarının pD_2 değerleri sağlıklı kontrol hayvanlarının pD_2 değerine göre anlamlılık göstermemiştir (Çizelge 3). 6 hafta sonunda DM ile birlikte α -adrenajik reseptör afinitesinde değişiklik gelişmemiş 4. haftadan itibaren GA uygulaması da reseptör afinitesinde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

DMK grubunun E_{max} değeri K grubuna göre anlamlı farklılık gösterirken DM+GA grubuna ait E_{max} değeri de DMK grubuna göre anlamlılık göstermiştir (Çizelge 3). Bu değerlere göre DM geliştirilmiş 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan aortasında FE

kasılmasından sorumlu α -adrenerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinin artmış olabileceği akla gelmiş, GA uygulanmasının bu artışı önlediği hatta normalize olan değeri çok az da olsa K grubu değerinin altına düşürdüğü gözlenmiştir.

Daha önce yapılan değişik çalışmalarda damar preparatlarının agonistlere verdiği kasılma cevaplarının arttığı, azaldığı veya değişmediği görülmektedir. Yapılan *in vitro* çalışmalar deneysel diyabetik hayvanlardan elde edilen arterlerdeki α -adrenerjik cevaplardaki bozulmayı göstermektedir. STZ-diyabetik sıçanlarda α -adrenerjik cevapların azaldığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (Öztürk ve ark., 1996b). 1 haftalık STZ-diyabetik sıçanlarda noradrenaline verilen hipertansif cevaplarda düşüş sergilemiş 4 haftalıklarda ise cevaplar normale dönmüştür (Hayashi ve ark., 1983). Başka bir çalışmada ise cevaplar benzer şekilde 3 ve 6 haftalık STZ'li sıçanlarda azalmış, 12 haftalık diyabetik sıçanlarda değişmemiştir (Ramos, 1988). Deneysel diyabetik sıçanlardan elde FE'e karşı reseptör afinitesinde değişime yol açmaksızın kasılma cevaplarında azalma gözlenirken, STZ-diyabetik sıçanlardan izole edilen aortanın noradrenaline, metoksamine veya FE'e karşı verdiği kasılma cevaplarında artışın veya değişmediğinin gözlemlendiği çalışmalara da rastlanmaktadır (Öztürk ve ark., 1996b). Örneğin yapılan bir çalışmada, STZ ile oluşturulmuş 10 haftalık sıçan aortasında noradrenalin ve KCl ile oluşturulan kasılmaların arttığı gözlenmiştir. Cevaplarda gözlenen bu artışın başka çalışmalardan hareketle fosfoinozid metabolizmasındaki artış, adrenerjik stimülasyondaki artış, Ca^{++} kanallarının duyarlılığında artış ve entotelyal aktivitedeki yetersizlik nedeniyle gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür. (Özçelikay ve ark., 1994). Yapılan bir çalışmada STZ-diyabetik sıçan aortasının α -adrenoseptör agonistlerine karşı artan kasılma cevabının daha çok ekstraselüler Ca^{++} varlığına bağlı olduğu rapor edilmiştir (Abebe ve ark., 1990).

Düz kasların KCl aracılıklı kasılma cevapları bu dokuların Ca^{++} 'a duyarlılığını göstermektedir. Çünkü KCl ile depolarizasyonun artması Ca^{++} kanal kinetiğini değiştirmekte ve düz kaslarda hücre içi depolardan Ca^{++} 'un boşalmasını sağlamaktadır. Ca^{++} duyarlılığındaki bu değişim Ca^{++} akışındaki değişikliklere, kalmodulin afinitesindeki değişimlere ve/veya kalmodulin düzeyindeki değişikliklere bağlanmaktadır. STZ ile DM oluşturulduktan 8 hafta sonra sıçanlardan alınan aorta düz kasları üzerinde yapılan bir çalışmada kalmodulin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Öztürk ve ark., 1994c). Kalmodulin, Ca^{++} 'un endoplazmik retikuluma hareketini sağlayan Ca^{++} ATPaz'ın endojen aktivatörüdür. Bu nedenle azalan kalmodulin düzeyleri damar düz kasında serbest Ca^{++} düzeylerindeki artışta rol oynayabilmektedir (Öztürk ve ark., 1996b). STZ-diyabetik sıçan aortasındaki elastin glikasyonunun diyabetin erken dönemi de dahil olmak üzere Ca^{++} boşalmasına neden olduğu gösterilmiştir (Tomizawa ve ark., 1993). Damarlarda kollajen ve elastin metabolizmasındaki, non-enzimatik protein glikozilasyonundaki değişiklikler oluşan yapısal ve fonksiyonel değişikliklere katkıda bulunabilmektedir. Birçok çalışma deneysel diyabette Ca^{++} ile ilişkili olarak vasküler cevabın değişkenliğini göstermiştir. STZ diyabetik sıçanlardan alınan aortik düz kasta intraselüler Ca^{++} konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu salınımında fosfoinozid metabolizması önemli rol oynamaktadır (Öztürk ve ark., 1996b). Damar düz kaslarının α -adrenerjik cevaplarında

diyabetin yol açtığı artışı gösteren gözlemlerle ilgili olarak fosfoinozid metabolizmasındaki artış gösterilmiştir (Abebe ve Macleod, 1991).

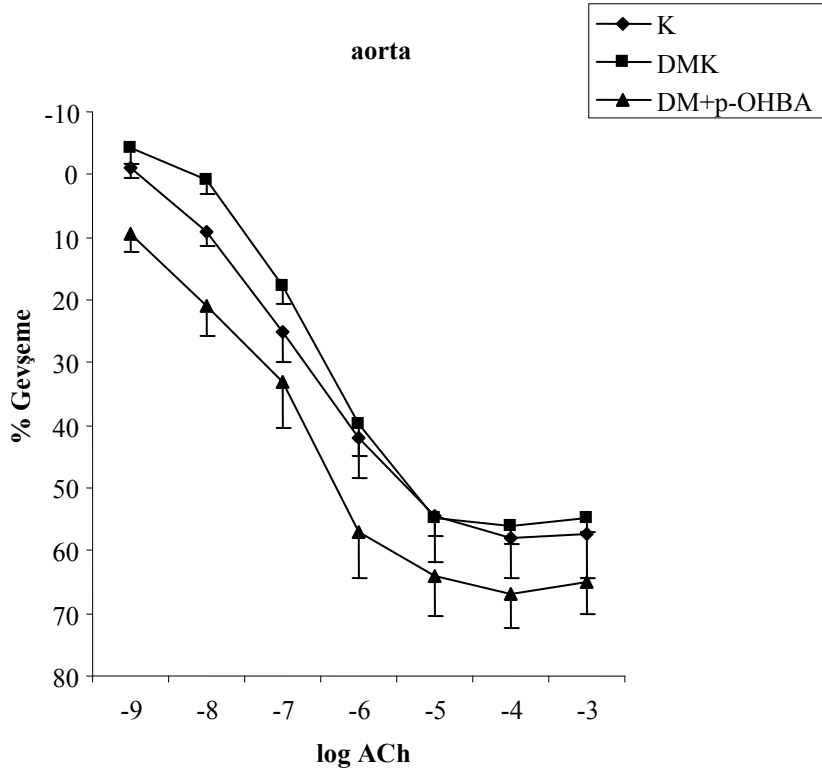
Tez kapsamında STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların aortalarının FE kasılmalarına verdiği cevapların değerlendirilmesi sonucunda ve daha önce yapılan çalışmalardan alınan veriler doğrultusunda DM'nin, 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların aorta α -adrenerjik reseptör afinitelerinin değişmeksizin reseptör sayısını ve/veya kasılmaya aracılık eden $G_{q/11}$ proteini yapısını veya harekete geçirdiği fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfotidilinozitol turnoverını veya Ca^{++} ile ilgili mekanizmaları değiştirerek adrenerjik uyarımı arttırdığı düşünülmektedir.

Çeşitli araştırmacılar deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda SR'lerin önemli derecede arttığını ve SR'lerin anormal üretiminin diyabetteki vasküler disfonksiyonların ana etkenlerinden biri olduğunu bildirmişlerdir (Pitkanen ve ark., 1992; Zbidi ve ark., 2009). Antioksidan maddelerin vasküler duvarda SR üretimini azalttığı ve SR'lerin damar fonksiyonlarına olan bozucu etkilerinden koruduğu bilinmektedir (Napoli ve Ignarro, 2001).

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara 4.haftadan itibaren antioksidan özelliği bilinen *p*-OHBA ve GA'nın 3 hafta süresince uygulanması çalışmada gözlenen α -adrenerjik kasılmadaki artışın ilerlemesini önlerken PA uygulaması bu artışın ilerlemesine neden olmuştur. Ayrıca, *p*-OHBA uygulaması reseptör afinitesinde düşüşe neden olmuş diğer 2 fenolik asit ise afinite üzerinde değişiklik oluşturmamıştır.

Fenolik asitlerin antioksidan etkileri aromatik halkada taşıdıkları -OH gruplarının sayısına, bağlanma yerine ve karşılıklı pozisyonlarına bağlıdır ve -OH grubu sayısı arttıkça antioksidan aktivite artmaktadır. *p*-OHBA bir, PA iki ve GA üç -OH grubu taşımaktadır (Peyrat-Maillard ve ark., 2000; Marinova ve Yanishlieva, 2003; Sroka ve Cisowski, 2003).

Deney sonuçlarına bakıldığında kullanılan fenolik asitlerin aorta üzerinde göstermiş oldukları etkileri antioksidan özelliklerinden ve/veya diyabetik komplikasyonlardan bağımsız şekilde gerçekleştirdikleri düşünülmüştür.



Şekil 23: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan ACh Cevapları, n=6

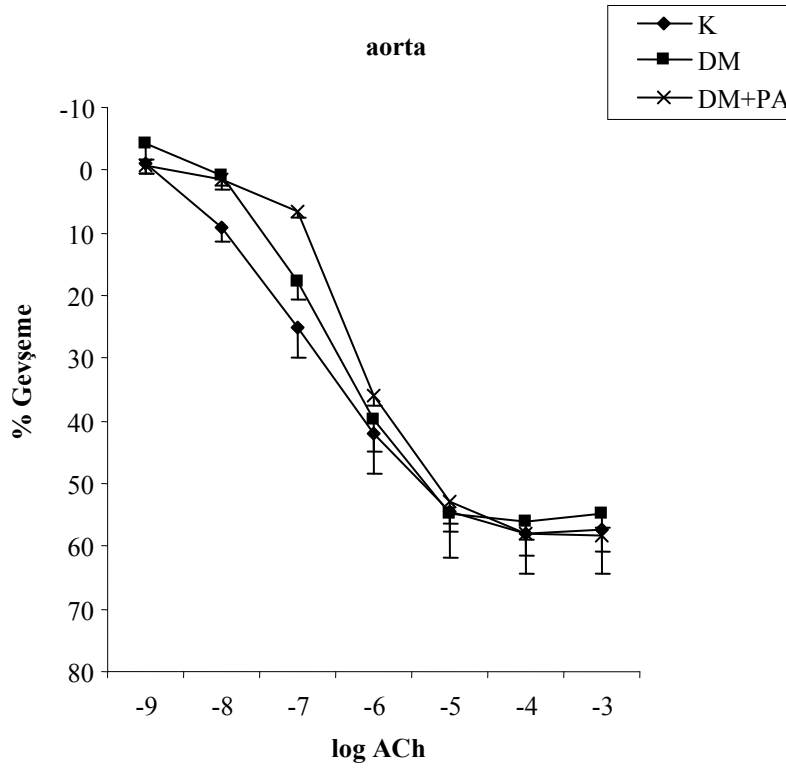
Çizelge 4: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Grupları Aorta ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	6.69±0.14	58.39±6.65
DMK	6.43±0.15	58.02±2.30
DM+ <i>p</i> -OHBA	7.01±0.27	68.85±4.90

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve *p*-OHBA uygulanan (DM+*p*-OHBA) hayvan gruplarının FE ile kastırılan aortalarında ACh ile oluşan gevşeme cevapları alınıp (Şekil 23) pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanmış ve değerlendirilmiştir. DMK ve DM+*p*-OHBA gruplarından hesaplanan her iki değerinin K grubu değerine göre anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (Çizelge 4). 6 haftalık STZ ile diyabet geliştirilmiş sıçan aortasında gevşemeden sorumlu muskarinik reseptör afinitesi, sayısı ve postreseptör olayların etkinliğinde

herhangi değişim gözlenmemiştir. *p*-OHBA uygulanması pD_2 ve E_{max} değerlerini yükseltmesine rağmen bu artışın anlamlı olmadığı görülmüştür.



Şekil 24: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan ACh Cevapları, n=6

Çizelge 5: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları Aorta ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

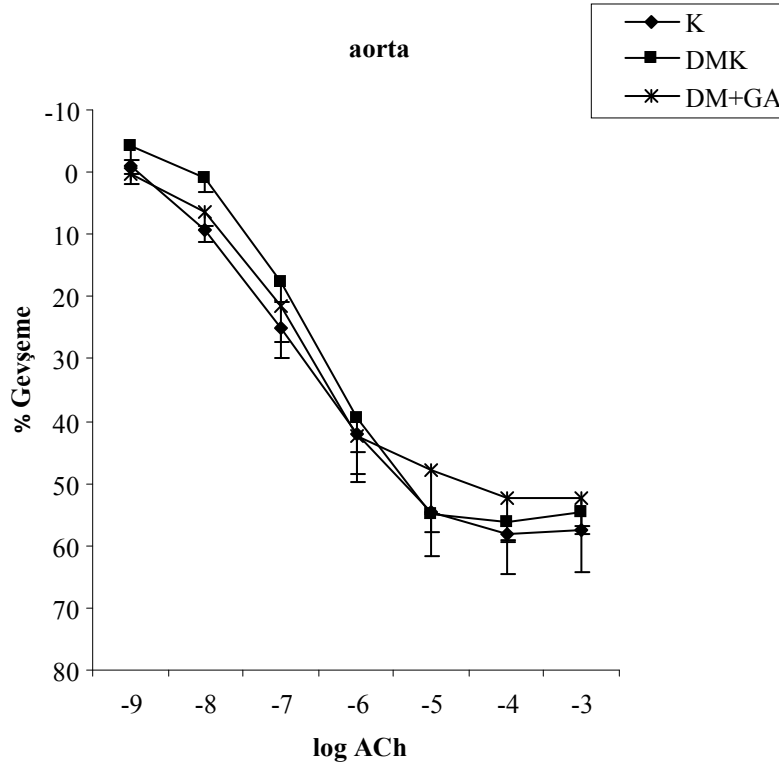
	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	6.69 \pm 0.14	58.39 \pm 6.65
DMK	6.43 \pm 0.15	58.02 \pm 2.30
DM+PA	*6.07 \pm 0.12	59.77 \pm 2.87

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+PA) hayvan gruplarının ACh'a verdiği gevşeme cevaplarından (Şekil 24) elde edilen pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiştir. DMK grubunun pD_2 değeri K grubuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir (Çizelge 5). DM gelişimi ile gevşeme

yanıtlarından sorumlu muskarinik reseptörlerin afinitesinde değişiklik oluşmamıştır. DM+PA grubundan hesaplanan pD_2 değerleri ise sağlıklı kontrol hayvanlarının değerine göre anlamlı farklılık göstermiştir (**Çizelge 5**). PA tedavisi reseptör afinitesini azaltmıştır. 3 hafta süresince uygulanan PA'nın neden olduğu bu etkinin maddenin DM ile gelişen komplikasyonlardan bağımsız şekilde oluştuğu düşünülmüştür.

DMK ve DM+PA grubunun E_{max} değerleri ise K grubuna göre anlamlılık göstermemiş (**Çizelge 5**) yani STZ ile 6 haftalık diyabet gelişiminin ve 3. haftadan itibaren diyabetik hayvanlara PA uygulamasının muskarinik reseptör sayısı ve postreseptör olayların etkinliğine herhangi bir etkisi olmamıştır.



Şekil 25: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Aortalarından Alınan ACh Cevapları, n=6

Çizelge 6: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Aorta ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
Kontrol	6.69±0.14	58.39±6.65
DMK	6.43±0.15	58.02±2.30
DM+GA	6.59±0.18	53.83±6.44

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve GA uygulanan (DM+GA) hayvan gruplarının gevşeme cevapları alınmış (**Şekil 25**) ve pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanmıştır. DMK ve DM+GA gruplarının pD_2 ve E_{max} değerlerinin sağlıklı hayvanlardan alınan pD_2 ve E_{max} değerlerine göre anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (**Çizelge 6**). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan aortasında gevşemeden sorumlu muskarinik reseptör afinitesi, sayısı ve postreseptör olayların etkinliğinde bir değişiklik oluşmamış, GA uygulaması da bu değerler üzerine herhangi bir etkide bulunmamıştır.

Önceden yapılan bir *in vivo* çalışma STZ-diyabetik sıçanlarda ACh'a verilen hipotansif cevaptaki azalmayı ortaya koyarken başka bir çalışmada ise ACh'a verilen depresör cevaplarda hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (Bucala ve ark., 1991; Kiff ve ark., 1991). Diyabetik hayvanların ACh'a karşı verdiği gevşeme cevapları *in vitro* deneylerle de araştırılmıştır. Diyabetik sıçanların aorta preparatlarından elde edilen sonuçlar ACh'a azalan, değişmeyen veya artan gevşeme cevaplarının oluşabileceğini göstermektedir. Diyabetik durumun ciddiyeti endotelial fonksiyon üzerinde zıt etkiler oluşturabilmektedir (Öztürk ve ark., 1996b). 2 haftalık STZ-diyabetik sıçan aortundaki sGMP'nin intraselüler düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında düşüş göstermiştir (Miller ve ark., 1994). Damar düz kaslarında fosfolipaz A_2 (PLA_2) aktivitesi üzerindeki gözlenen deneysel diyabetin etkilerinin G proteinleri üzerinden olabilecek bir etki olduğu önerilmektedir. G proteinleri hücrel desensitizasyon işlemlerinde önemli rol oynamaktadırlar (Öztürk ve ark., 1996b). Diyabetik sıçan arterlerinde NOS düzeylerinde, gen ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde değişik sonuçlar elde edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda NOS mRNA ve protein düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise değişmediği veya azaldığı bildirilmiştir. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle endotele bağlı gevşeme cevaplarındaki bozulma daha çok NO'nun biyodeğerliliğine bağlanmaktadır (Pieper ve ark., 2002). NO üretiminin diyabet ile arttığını gösteren çalışmalar uzun süreli yüksek glukoz konsantrasyonuna maruziyet sonucu intraselüler Ca^{++} düzeylerinde artışının ve PKC ile inositolfosfatların oluşumunun bu işlemde rol oynadığı önermektedir (Wascher ve ark., 1994).

Tez kapsamındaki deneysel veriler incelendiğinde 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan aortasında ACh ile oluşturulan gevşemeden sorumlu muskarinik reseptörlerin afinitesinde, sayısında ve muskarinik reseptörlerin kenetli olduğu G proteinlerinde, sinyal transdüksiyon mekanizmalarında, NOS ve NO düzeyinde, guanilat siklaz ve sGMP ile ilişkili mekanizmalarda herhangi bir değişiklik oluşmadığı düşünülmektedir.

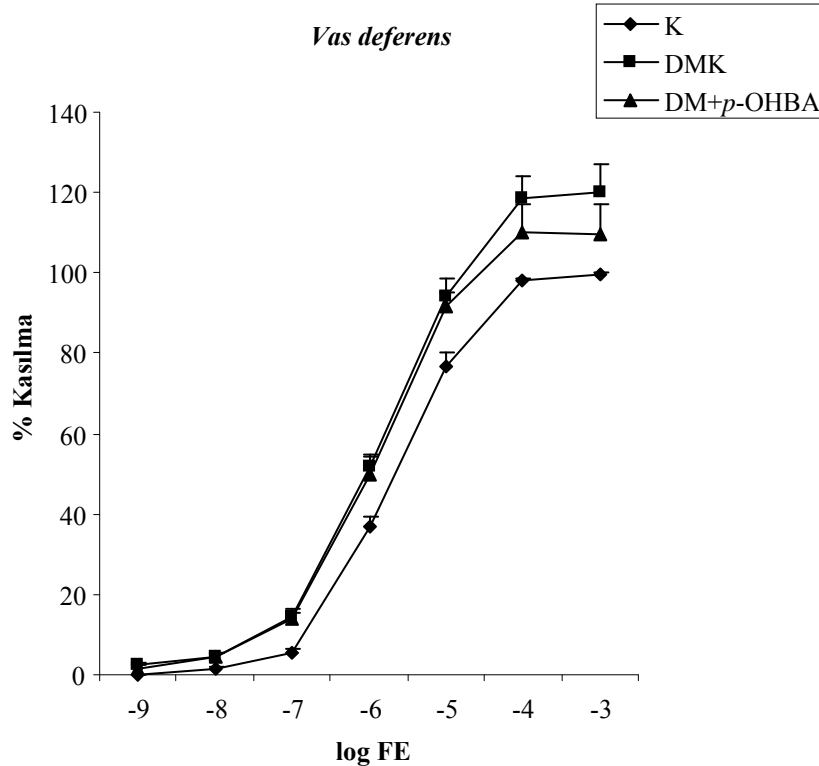
Diyabette oluşan AGE'ler NO'yu tüketerek diyabetik damar disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (Bucala ve ark., 1991). AR aktivitesindeki artış NADPH'ın tüketimine ve reaktif SR'lerin oluşumuna yol açmakta ve NADPH tüketimi NO oluşumunda azalamaya yol açmaktadır (Teschfariam ve Cohen, 1992). Vazodilatasyonda görev yapan NO sentezinin azalması diyabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynamaktadır (Das ve Chainy, 2001). Antioksidan ajanlar AR ve AGE oluşumunu önleyebilmektedirler. Dolayısıyla bu ajanların diyabetik komplikasyonları önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (Jung ve ark., 2008). Çeşitli antioksidan ajanlarla kronik tedavinin koruyucu aktivitesi OH^* radikalının endotel disfonksiyon etiolojisine etkisini göstermiştir

(Pieper ve ark., 1996; Pieper ve Siebeneich, 1998). Yapılan bir çalışmaya göre hiperglisemi, sıçan aortunda SR üretimi, polioliol yolağı aktivasyonu ve değişen L-arjinin metabolizması üzerinden endotele bağlı anormal gevşemeye yol açabilmektedir (Taylor ve Poston, 1994). SR oluşumu hem normal hem de diyabetik kan damarlarında endotele bağımlı gevşemeyi ortadan kaldırebilmektedir. Ayrıca artan glikoz maruziyeti ile oluşan ACh'a verilen endotele bağımlı gevşeme cevabının bozulmasından antioksidanlarla korunulabileceği gösterilmiştir (Tsfamariam ve Cohen, 1992; Taylor ve Poston, 1994). Diyabet arterlerinden *ex vivo* SOD perfizyonunun NO'ya bağımlı gevşemeyi düzelttiği gösterilmiştir (Pieper ve ark., 2002). Vitamin E takviyesinin endotel disfonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir (Skyrne-Hibes ve ark., 2000).

Test maddelerinden PA, 6 haftalık STZ-diyabetik hayvanlarda değişiklik gözlenmez iken, gevşeme cevabına neden olan muskarinik reseptör afinitesini sağlıklı hayvanların reseptör afinitesine göre düşürmüştür. DM ile reseptör afinitesinde değişiklik oluşmadığı için bu etkinin diyabetik vasküler komplikasyonlarla ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

İzole Vas deferens cevaplarına ait bulgular

Altı haftalık deney süresi tamamlandıktan sonra hayvanlar servikal dislokasyon yoluyla öldürülmüş ve zaman kaybedilmeden *Vas deferens*leri izole edilerek doz-cevap eğrileri alınmıştır.



Şekil 26: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının *Vas deferens*lerinden Alınan FE Cevapları, n=6

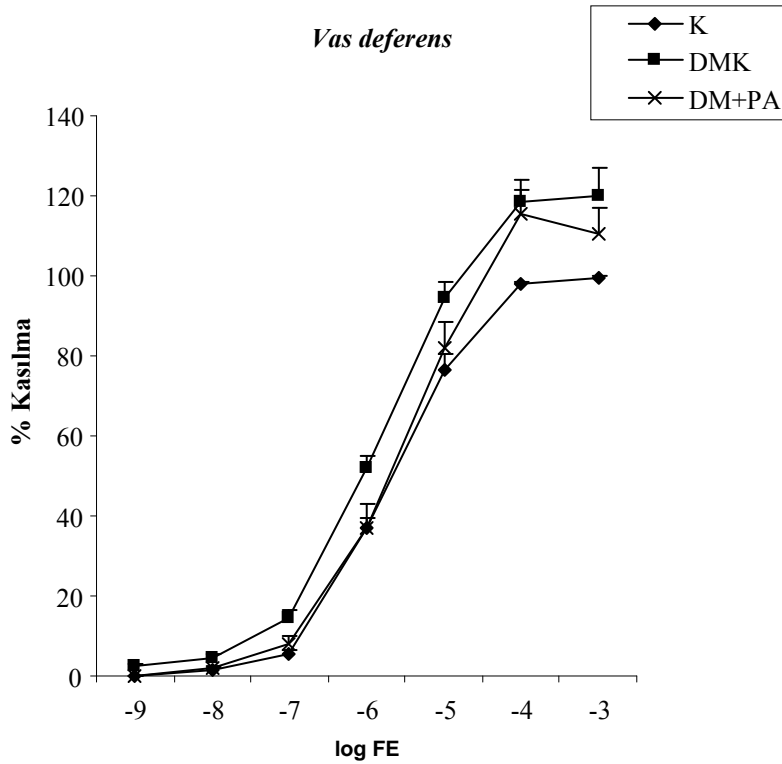
Çizelge 7: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Grupları *Vas deferens* FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	5.63±0.04	100±0.00
DMK	5.76±0.07	*122.60±5.49
DM+<i>p</i>-OHBA	5.85±0.07	111±7.15

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve *p*-OHBA uygulanan (DM+*p*-OHBA) hayvan gruplarının *Vas deferens*leri alındıktan sonra FE ile oluşturulan kasılma cevapları kaydedilmiş (**Şekil 26**) ve pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanıp incelenmiştir. DMK ve DM+*p*-OHBA grubunun verdiği kasılma cevaplarından hesaplanan pD_2 değerleri K grubuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir (**Çizelge 7**). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan *Vas deferens*inde FE kasılmasından sorumlu α -adrenerjik reseptörlerin afinitesinde değişiklik oluşmamış, *p*-OHBA uygulanmasının da herhangi bir etkisi görülmemiştir.

E_{max} değerleri incelendiğinde DMK grubunun K grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği (**Çizelge 7**) ve buradan hareketle α -adrenerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğini arttırdığı düşünülmüştür. DM+*p*-OHBA grubuna ait E_{max} değeri ise K grubuna göre anlamlılık göstermemiş (**Çizelge 7**), DMK grubu değerine göre azalmış ve DMK grubuna göre anlamlı olmasa da K grubu değerine yaklaşmıştır. 3 haftalık STZ-diyabetik sıçanlara 3 hafta süresince *p*-OHBA uygulanması DM ile geliştiği düşünülen reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğindeki artışın ilerlemesini kısmen önlediği gözlenmiştir.



Şekil 27: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının *Vas deferens*lerinden Alınan FE Cevapları, n=6

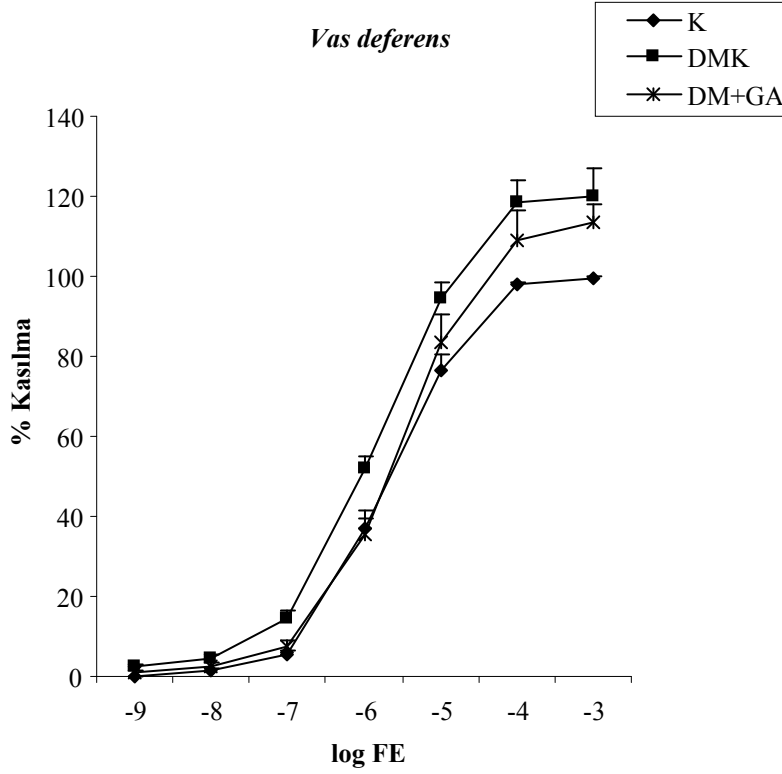
Çizelge 8: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları *Vas deferens* FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	5.63±0.04	100±0.00
DMK	5.76±0.07	*122,60±5.49
DM+PA	5.58±0.08	115.50±5.98

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+PA) hayvan gruplarının *Vas deferens*lerinin (Şekil 27) pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. pD_2 değerleri gruplar arası farklılık göstermez iken E_{max} değeri DMK grubunda K grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (Çizelge 8). STZ ile oluşturulmuş 6 haftalık sıçan *Vas deferens*inin α -adrenerjik reseptör afinitesi değişmemiştir. 3 hafta PA uygulanması da reseptör afinitesi üzerine etki etmemiştir. DM+PA grubundan hesaplanan E_{max} değeri K grubuna

göre anlamlılık göstermemiş ve DMK grubuna göre değeri K grubuna yaklaştırmıştır (**Çizelge 8**). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların *Vas deferens*indeki α -adrenerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğindeki değişiklik sonucu oluştuğu düşünülen anlamlı artışın ilerlemesini PA uygulaması kısmen önlemiştir.



Şekil 28: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının *Vas deferens*lerinden Alınan FE Cevapları, n=6

Çizelge 9: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları *Vas deferens* FE Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

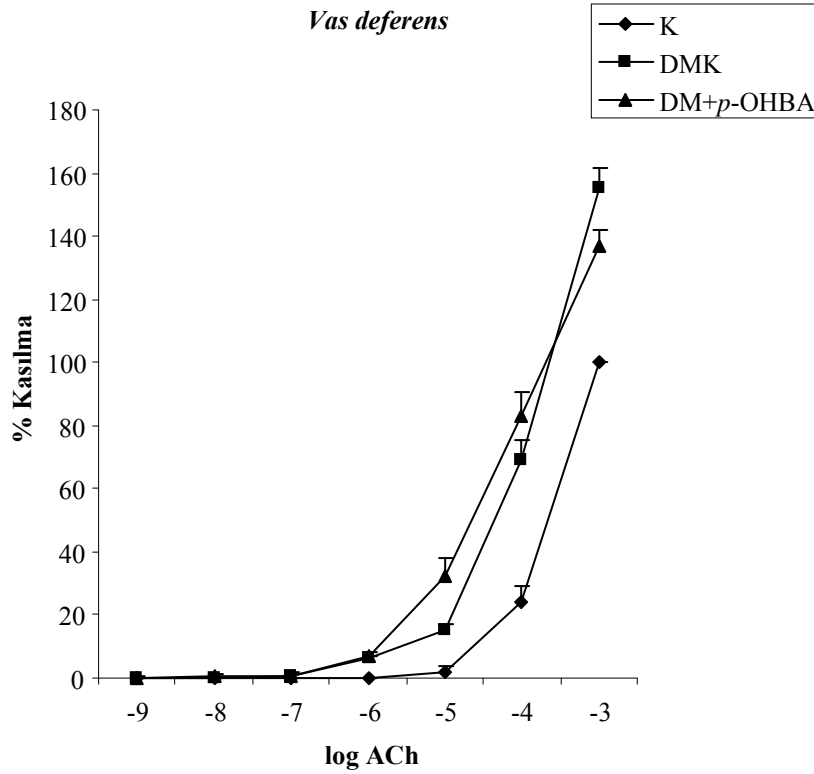
	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
Kontrol	5.63 \pm 0.04	100 \pm 0.00
DMK	5.76 \pm 0.07	**122.60 \pm 5.49
DM+GA	5.52 \pm 0.08	115.50 \pm 5.10

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ** $p < 0.01$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) GA uygulanan (DM+GA) hayvan gruplarının *Vas deferens*lerine ait FE kasılmalarının (**Şekil 28**) pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. DMK ve DM+GA gruplarının

pD₂ değerleri K grubunun pD₂ değerine göre farklılık göstermemiştir (**Çizelge 9**). İki gruptaki sıçanların *Vas deferens*lerinin α -adrenerjik reseptör afinitesi değişmemiştir.

DMK grubunun E_{max} değerinin K grubuna göre anlamlı farklılık göstermesi ve DM+GA grubunun ise göstermemesi (**Çizelge 9**) STZ ile diyabet oluşturulmuş 6 haftalık sıçanların *Vas deferens*indeki α -adrenerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinde artış meydana geldiğini düşündürmüştü ve gözlenen anlamlı artışın ilerleyişini 3 hafta süresince GA uygulamasının kısmen önleyebildiği belirlenmiştir.



Şekil 29: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının *Vas deferens*lerinden Alınan ACh Cevapları, n=6

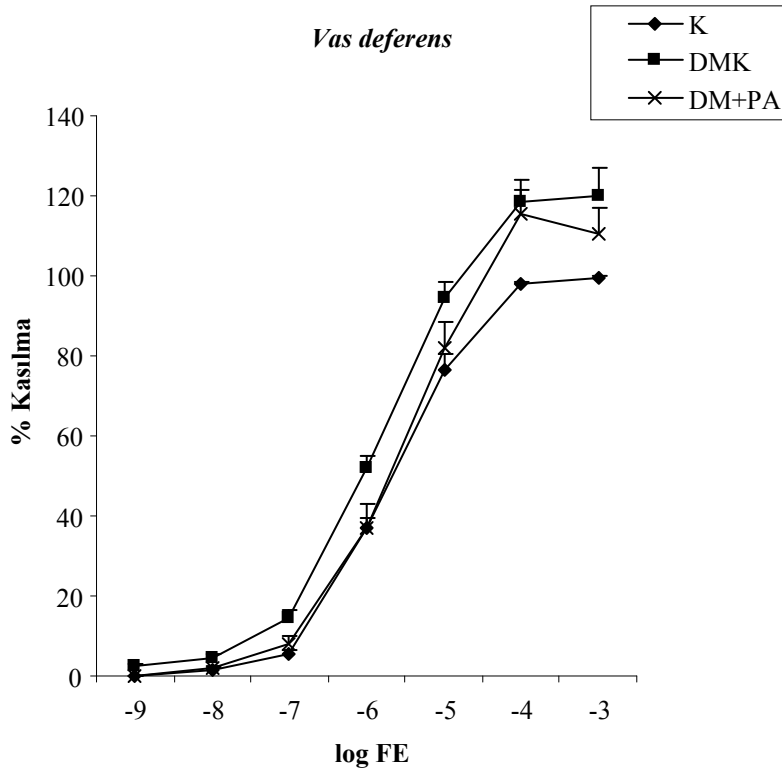
Çizelge 10: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Grupları *Vas deferens* ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	3.84±0,04	100±0.00
DMK	4.03±0,02	***155.40±6.36
DM+<i>p</i>-OHBA	***,##4.32±0.09	***,##136.80±4.84

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamli Farklılık * $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamli Farklılık # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, n=6**

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve *p*-OHBA uygulanan (DM+*p*-OHBA) hayvan gruplarının *Vas deferens*lerinin ACh'a karşı verdiği kasılma cevapları kaydedilmiş (**Şekil 29**) ve pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanmıştır. DMK grubunun pD_2 değeri K grubunun pD_2 değerine göre anlamlı farklılık göstermemiş fakat DM+*p*-OHBA grubuna ait pD_2 değeri hem K grubuna göre hem de DMK grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (**Çizelge 10**). *p*-OHBA hem sağlıklı hem de 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanlarda değişmeyen muskarinik reseptör afinitesini her iki gruba göre anlamlı derecede arttırmıştır. Bu arttırıcı etkiyi DMK grubunda herhangi bir farklılık gözlenmediğinden, DM ile gelişen komplikasyonlardan bağımsız şekilde oluşturduğu düşünülmüştür.

DMK grubunun E_{max} değeri K grubunun E_{max} değerine göre anlamlı bir şekilde yükselmiştir (**Çizelge 10**). DM+*p*-OHBA grubunun E_{max} değeri ise K grubuna göre anlamlı artış göstermiş fakat DMK grubuna göre anlamlı bir düşüş göstermiştir (**Çizelge 10**). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların *Vas deferens*lerinin ACh kasılmasına aracılık eden muskarinik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinde artış olduğu düşünülmüş, *p*-OHBA uygulanmasının bu artışı normalize duruma getiremeye de anlamlı ölçüde ilerlemesini önlediği gözlenmiştir.



Şekil 30: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının *Vas deferens*lerinden Alınan ACh Cevapları, n=6

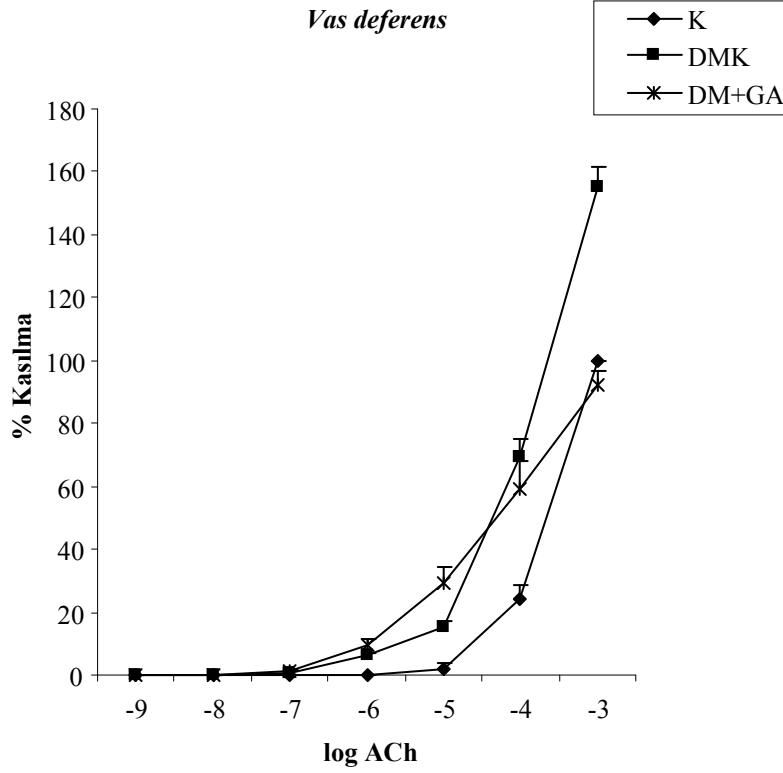
Çizelge 11: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları *Vas deferens* ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	3.84±0.04	100±0.00
DMK	4.03±0.02	***155.40±6.36
DM+PA	3.97±0.05	###112.70±6,09

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamli Farklilik *** $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamli Farklilik ### $p < 0.001$, n=6

Sağlıklı Kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+PA) hayvan gruplarının *Vas deferens*lerinin ACh kasılma cevaplarından (Şekil 30) hesaplanan pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiştir. DMK ve DM+PA grubunun pD_2 değerinin K grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (Çizelge 11). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların muskarinik reseptör afinitesi değişmemiş ve PA uygulanmasının reseptör afinitesi üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır.

E_{max} değerleri incelendiğinde DMK grubunun K grubuna göre, DM+PA grubunun da DMK grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür (**Çizelge 11**). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan *Vas deferens*in muskarinik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliklerinin artmış olduğu 3 haftalık PA uygulanmasının bu artışı önlediği düşünülmüştür.



Şekil 31: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının *Vas deferens*lerinden Alınan ACh Cevapları, n=6

Çizelge 12: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları *Vas deferens* ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	3.84±0.04	100±0.00
DMK	4.03±0.02	***155.40±6.36
DM+GA	***, ##4.48±0,14	###91.93±5.01

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve GA uygulanan (DM+GA) hayvan gruplarının *Vas deferens* üzerinde oluşturulan ACh ile kasılma cevapları (**Şekil 31**) üzerinden pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. DMK grubunun pD_2 değeri anlamlı şekilde değişmemiştir fakat DM+GA grubunu pD_2 değeri K grubuna ve DMK grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir (**Çizelge 12**). GA uygulamasının 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanlarda değişmemesine rağmen muskarinik reseptör afinitesini değiştirmesi gösterdiği bu arttırıcı etkinin diyabetik komplikasyonlarla ilişki olmadığını düşündürmüştür.

E_{max} değerleri incelendiğinde, DMK grubunun E_{max} değerinin K grubuna göre, DM+GA grubunun E_{max} değerinin ise DMK grubununkine göre anlamlı farklılık göstermesi (**Çizelge 12**). STZ uygulanan 6 haftalık sıçanların *Vas deferens*inde ACh kasılmasından sorumlu muskarinik reseptörlerin sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinde artış gerçekleştiği şeklinde yorumlanmış ve GA'nın 3 hafta süresince uygulanmasının bu artışı önlemediğini düşündürmüştür. Hatta anlamlı bir farklılık oluşturmasa da GA uygulamasının E_{max} değerini K grubunun E_{max} değerinin altına düşürmüş olduğu gözlenmiştir. GA'nın DM ile gelişen artışı önleyici etkisinin, E_{max} değerinin K grubundaki değerinin altına düşmesi nedeniyle diyabetik komplikasyonlardan bağımsız şekilde gerçekleştiği düşünülmüştür.

Deneysel diyabet çeşitleri *Vas deferens*in belirli agonistlerle değişen çelişkili cevaplar vermesine neden olmaktadır (Öztürk ve ark., 1996b). Yapılan çalışmalar deneysel diyabette serum androjen düzeylerinin düştüğünü ve *Vas deferens* cevabınının değiştiğini göstermektedir. Alloksan ile oluşturulmuş diyabette *Vas deferens*in mikroskopik incelenmesi sonucu anormal ve bozulmuş noradrenerjik sinir profili gösterilirken, STZ ile oluşturulan modelde bozukluğa rastlanmadığı bildirilmiştir (Öztürk ve Aydın, 2006). Kısa dönem diyabette α -adrenerjik agonistlere ve sempatik sinir stimülasyonuna cevabın arttığı fakat uzun dönemde azaldığı bildirilmiştir (Longhurst, 1990; Öztürk ve ark., 1994d). Alloksan veya STZ ile uzun süreli diyabet oluşturulmuş sıçanlarda adrenerjik sinir stimülasyonuna karşı bozulmuş cevaplar ile eksojen ACh, noradrenalin ve FE'e karşı hipersensitivite oluşumu rapor edilmiştir. Diyabetik *Vas deferens*in artan α -adrenerjik cevabı, α -adrenoseptörlerin sayısının ya da afinitesinin artmasından ziyade bozulan postreseptör olayların etkinliğine bağlanmıştır (Öztürk ve Aydın, 2006). $Na^+, K^+ - ATPaz$ ve Ca^{++} kanalları aktivitesinin artışı bu düz kasta noradrenaline artan cevaptan sorumlu mekanizma olarak rapor edilmiştir (Peredo ve Borda, 1985; Sakai ve Honda, 1987). Kalmodulin düzeyi STZ diyabetik sıçanlarda etkilendiği rapor edilen diğer bir sinyal transdüksiyon mekanizmasıdır. Kalmodulin miyozin hafif zincir kinaz aktivasyonunu sağlayarak düz kas kasılmasında önemli rol oynamaktadır (Öztürk ve Aydın, 2006). STZ ile DM oluşturulmuş hayvanların *Vas deferens*inin KCl ile oluşturulan kasılma yanıtları incelenerek yanıtların arttığı gösterilmiş ve buna bağlı olarak hücre içi depolardan Ca^{++} boşalmasının arttığı düşünülmüştür (Sakai ve ark., 1989). Ca^{++} duyarlılığındaki bu değişim Ca^{++} akışındaki değişikliklere, kalmodulin afinitesindeki değişimlere ve/veya kalmodulin düzeyindeki değişikliklere bağlanmaktadır. STZ ile DM oluşturulduktan 8 hafta sonra sıçanlardan alınan aorta ve *Vas deferens* düz kasları üzerinde yapılan bir çalışmada kalmodulin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Öztürk ve ark., 1994c). Bu noktada düz kas kalmodulin düzeylerindeki değişim Ca^{++} kanalları üzerinden akışı artan Ca^{++} 'a

cevaptaki adaptif mekanizma olarak düşünülmektedir (Öztürk ve Aydın, 2006). Ayrıca, voltaja bağımlı ve reseptöre bağlı Ca^{++} kanallarının aktivitesinde ve Ca^{++} akışında artma meydana gelmesinin diyabetik *Vas deferens*te kasılma cevaplarının potansiyalize edilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir (Sakai ve Honda, 1987). Fosfotidilinositol turnoverındaki artış STZ-diyabetik sıçanlardan izole edilen *Vas deferens*te gözlenmiştir (Sakai ve ark., 1989). Fosfotidilinositol turnoverındaki bu değişim intraselüler depolardan artan Ca^{++} salınımı nedeniyle *Vas deferens* dokusunda gösterilen kalsifikasyonun oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (Öztürk ve ark., 1996b).

Yapılan başka bir çalışmada noradrenalin kasılmasının STZ-diyabetik sıçanlarda arttığı, elektriksel stimülasyonla azaldığı gösterilmiş fakat KCl kasılmalarının değişmediği gözlenmiştir. Çalışmada gözlenen artmış α -adrenerjik cevap, noradrenalin kasılmasının pD_2 değerlerinin değişmemesi nedeniyle α -reseptör afinitesinin artmasından ziyade yeni reseptör sentezi, diyabet nedeni nöropati nedeniyle postreseptör olayların aktivasyonuna dayandırılmıştır (Güneş ve ark., 2004). Diyabetik sıçan *Vas deferens*inin kasılma cevabının FE ile artıp sinir stimülasyonu ile azalmasının gösterilmesi reseptör aracılıklı süreçte denervasyon benzeri süpersensitivite ile açıklanmaktadır (Longhurst, 1990). Alternatif olarak, cevaptaki bu artışın KCl kasılmaları değişmemesine rağmen DAG kinazın bazal aktivitesinde artışın ve fosfotidilinositol turnoverının hızlanması aracılığıyla diyabetik *Vas deferens*in sarkoplazmik retikulumundan Ca^{++} salınımında artışı ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Güneş ve ark., 2004).

Diyabetle gelişen oksidatif stresin periferik sinirlerde, dorsal kökte sempatik gangliyonlarda etkili olduğu açıktır. Uzun dönem deneysel diyabetik sıçanların *Vas deferens*inin noradrenerjik sinirlerinin stimülasyonu sonucu verdiği cevabın bozulduğu, eksojen noradrenaline, FE, ATP ve ACh'a karşı aşırı duyarlılık gösterdiği rapor edilmiştir (Peredo ve ark., 1984; Longhurst, 1990). Sıçan *Vas deferens*indeki diğer bir değişiklik muskarinik reseptör yoğunluğunun artması ile ilişkili olarak muskarinik cevapların artmasıdır (Longhurst, 1990; Kamai ve ark., 1994). STZ'li sıçanlarda M_2 muskarinik reseptörlerin up regülasyonu gösterilmiştir. Cevaplardaki bu artış erkek sıçanlarda dolaşımdaki testosteron düzeyinin azalmasıyla ilişkili olarak görülmektedir (Longhurst, 1990).

Tez kapsamında oluşturulan 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların *Vas deferens*inde adrenerjik ve kolinerjik kasılma cevaplarının bozulduğu ve sağlıklı hayvanlara göre anlamlı ölçüde arttığı belirlenmiştir. Reseptör afinitesinde anlamlı bir bozulma gözlenmediğinden, FE ve ACh ile oluşturulan kasılmalardaki artışın adrenerjik ve muskarinik reseptör sayısı veya bahsedilen reseptör sonrası olayların etkinliğindeki bozulmalardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Diyabetik hayvanlarda artan oksidatif stres ile otonomik sinir sisteminin fonksiyon, yapı ve biyokimyasal anormalliklerinin arasındaki ilişki rapor edilmiştir (Nickander ve ark., 1994; Obrosova, 2002). Gelişen anormalliklerin erektil disfonksiyon, bozulmuş ejakülasyon ve fertilité azalması üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (Richardson ve Vinik, 2002; Zangen ve ark., 2002). DM'in erektil disfonksiyon için kritik olan periferik doku uyarımı ve kasılması üzerine patolojik etkisinin olduğu bilinmektedir (Ryu ve ark., 2005). Değişik antioksidanlarla tedavi anormal sinir fonksiyonu ve biyokimyasını önleyebilmekte

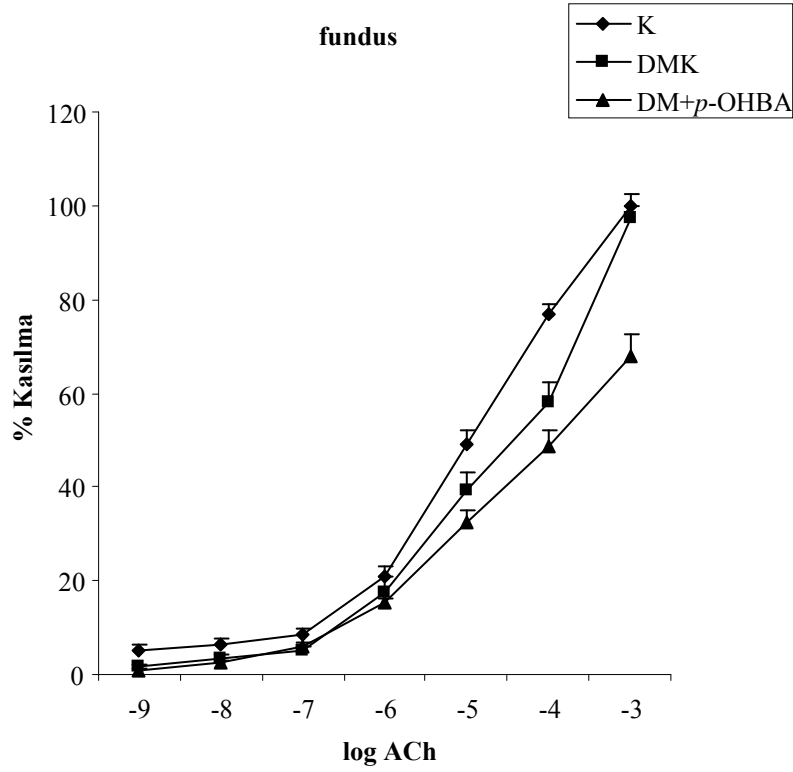
ya da düzeltebilmekte, SR'lerin hasar verici etkilerinden sınırları koruyabilmektedir (Albino-Teixeira ve ark., 1991; Karasu ve ark., 1995). 8 haftalık STZ-diyabetik sıçanlarla yapılan çalışmada artan adrenerjik *Vas deferens* kasılmaları stobadin isimli antioksidan tedavisi ile normalize olmuştur. Elektriksel stimülasyonla azalan cevabı ise kısmen düzeltmiştir (Güneş ve ark., 2004).

Tez kapsamında STZ-diyabetik *Vas deferens* üzerinde oluşturulan kasılmalara etkileri incelenen fenolik asitlerin 6 haftalık STZ-diyabet ile değişmeyen *Vas deferens* adrenerjik uyarımında reseptör afinitesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülürken, diyabetik hayvanlarda değişmemesine rağmen *p*-OHBA ve GA'nın muskarinik reseptörlerin afinitesini arttırdığı, PA'nın ise etkilemediği belirlenmiştir. Aorta verilerinde ise yalnızca *p*-OHBA'nın reseptör afinitesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. İncelenen 3 test maddesinin adrenerjik reseptör aracılıklı kasılmadaki artışı kısmen önlediği bu etkiyi içerdikleri -OH sayısı ile bağlantısız şekilde gerçekleştirdikleri görülmektedir.

Çalışmalarımızda kullanılan test maddelerinin muskarinik reseptörlerde STZ ile 6 haftada oluşan kasılma cevaplarındaki artışı ise anlamlı derecede önledikleri ve bu etkiyi içerdikleri -OH sayısı ile doğru orantılı bir şekilde gerçekleştirdikleri görülmektedir. Test maddelerinin muskarinik kasılma üzerine etkilerinin antioksidan özellikleriyle ilişkisi olabileceği veya GA'nın sağlıklı hayvanlara göre anlamlı derecede olmasada kasılma cevabını düşürmesi nedeniyle diyabet komplikasyonlarına bağlı olmayan ve antioksidan etkinlikleriyle ilişki olmayan mekanizmalarla gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür. Muskarinik reseptörlerin afinitesinde gösterilen etkilerin ise diyabetle birlikte herhangi bir değişiklik gözlenmemesi sebebiyle yine başka mekanizmalar üzerinden oluştuğu düşünülmüştür. Adrenerjik reseptör aracılıklı kasılma üzerine ise sağlıklı hayvanlara göre durumu kötüleştirmediği için DM ile artan oksidatif strese ötürü oluşan hasar verici etkilerin ilerlemesini kısmen önleyebileceği düşünülürken bu etkiyi antioksidan güçleriyle doğru orantılı gerçekleştirmedikleri için farklı mekanizmaların bu etkide rol oynadığı akla gelmiştir.

İzole mide fundus cevaplarına ait bulgular

Tüm gruplara ait hayvanların fundusları 6. haftanın sonunda çıkarılmış ve doz-cevap eğrileri alınmıştır.



Şekil 32: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan ACh Cevapları, n=6

Çizelge 13: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Grupları Fundus ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

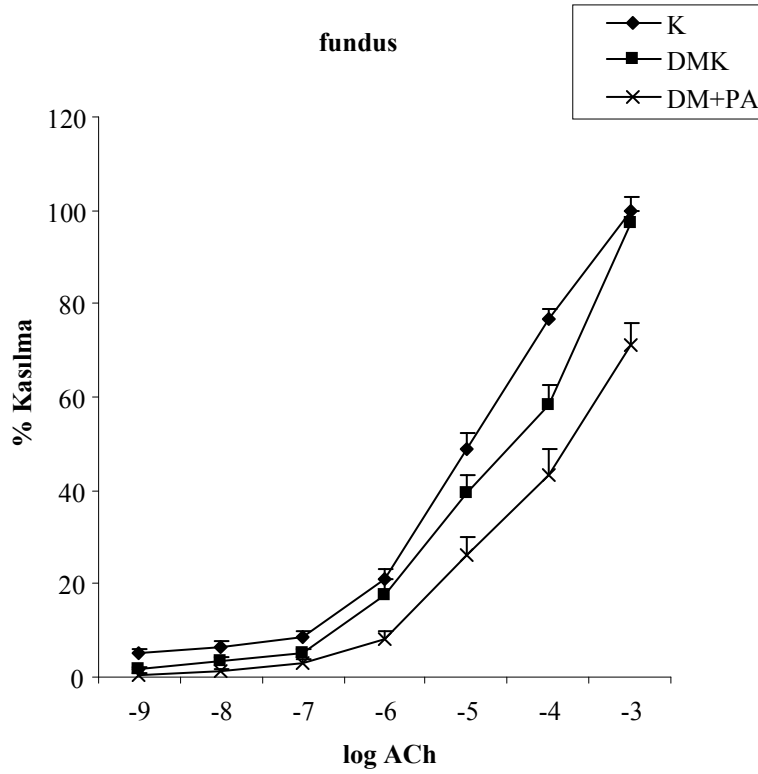
	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	4.82±0.16	100±0.00
DMK	4.67±0.07	97.41±5.23
DM+<i>p</i>-OHBA	4.93±0.07	***, ### 68,03±4.70

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamli Farklilik *** $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamli Farklilik ### $p < 0.001$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve *p*-OHBA uygulanan (DM+*p*-OHBA) hayvan gruplarının funduslarının ACh ile kastırılması sonucu elde edilen cevaplardan (Şekil 32) hareketle hesaplanan pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiştir. DMK ve DM+*p*-OHBA gruplarının K grubuna göre pD_2 değerleri anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Çizelge 13). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan

funduslarında değişikliğe uğramamış ACh kasılmasına aracılık eden muskarinik reseptör afinitesi *p*-OHBA uygulamasından da etkilenmemiştir.

E_{max} değerleri incelendiğinde ise DMK grubunun K grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği fakat DM+*p*-OHBA grubunun E_{max} değerinin hem K hem de DMK grubunun E_{max} değerine göre anlamlı düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, muskarinik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinin azaldığı biçiminde yorumlanmıştır (**Çizelge 13**). *p*-OHBA'nın reseptör sayısı ve/veya postreseptör olaylar üzerine olan bu azaltıcı etkisinin, DMK grubunun E_{max} değeri değişmediği için diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olmayabileceği düşünölmüştür.



Şekil 33: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan ACh Cevapları, n=6

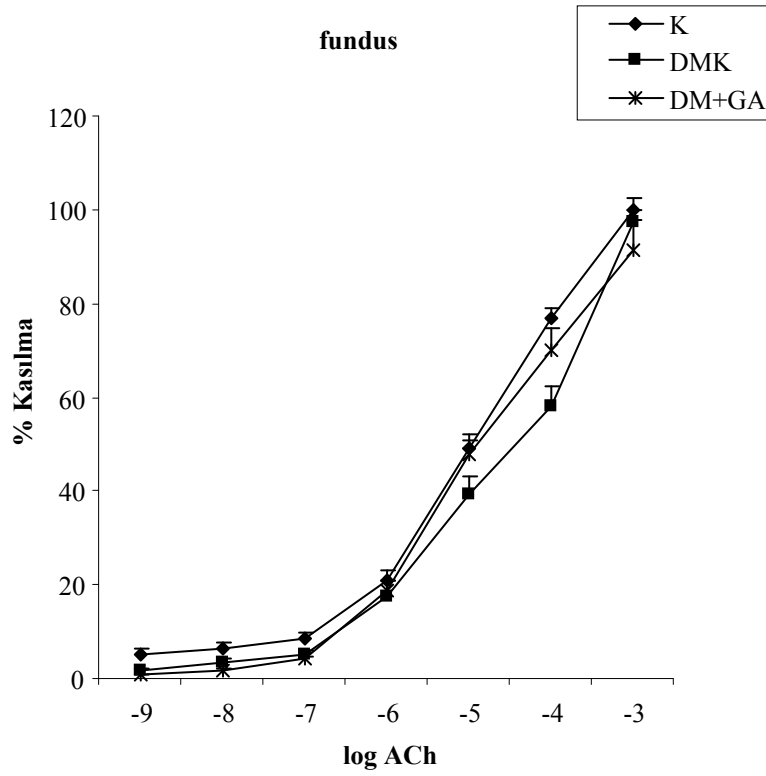
Çizelge 14: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları Fundus ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	4.82 \pm 0.16	100 \pm 0.00
DMK	4.67 \pm 0,07	97.41 \pm 5.23
DM+PA	4.56 \pm 0.07	***, ###71.27 \pm 4.39

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamli Farklilik * $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamli Farklilik ### $p < 0.001$, n=6**

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+PA) hayvan gruplarının fundusundan alınan cevapların (**Şekil 33**) pD_2 ve E_{max} değerleri karşılaştırılmış ve gruplar arası pD_2 değerlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (**Çizelge 14**). STZ ile 6 haftalık diyabet oluşturulması ve PA uygulanması muskarinik reseptör afinitesinde değişikliğe neden olmamıştır.

DMK grubunun E_{max} değeri K grubuna göre anlamlı farklılık göstermemiş, DM+PA grubunun E_{max} değeri ise K ve DMK gruplarına göre anlamlı şekilde azalmıştır (**Çizelge 14**). Bu verilerden hareketle, PA uygulanmasının muskarinik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliği üzerine olan bu olası azaltıcı etkisinin, 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanlarda değişiklik gerçekleşmediği için DM ile gelişen komplikasyonlardan bağımsız nitelikte olduğu düşünülmüştür.



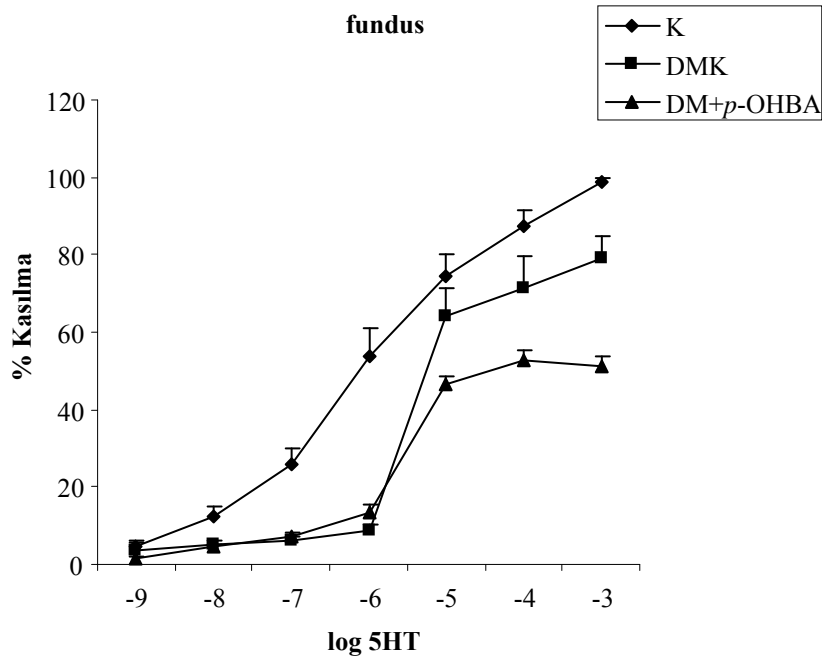
Şekil 34: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan ACh Cevapları, n=6

Çizelge 15: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Fundus ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	4.82±0.16	100±0.00
DMK	4.67±0.07	97.41±5.23
DM+GA	5.00±0.10	91.33±6.40

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve GA uygulanan (DM+GA) hayvan gruplarının fundusundan alınan ACh kasılma cevaplarının (Şekil 34) pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiş ve her iki değer için de gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Çizelge 15). Büyük olasılıkla, 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan fundusunun ACh kasılmasına aracılık eden muskarinik reseptör afinitesi, sayısı ve postreseptör olayların etkinliğinde herhangi bir değişiklik oluşmamış, 3 hafta GA uygulaması da bu durumu değiştirmemiştir.



Şekil 35: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan 5-HT Cevapları, n=6

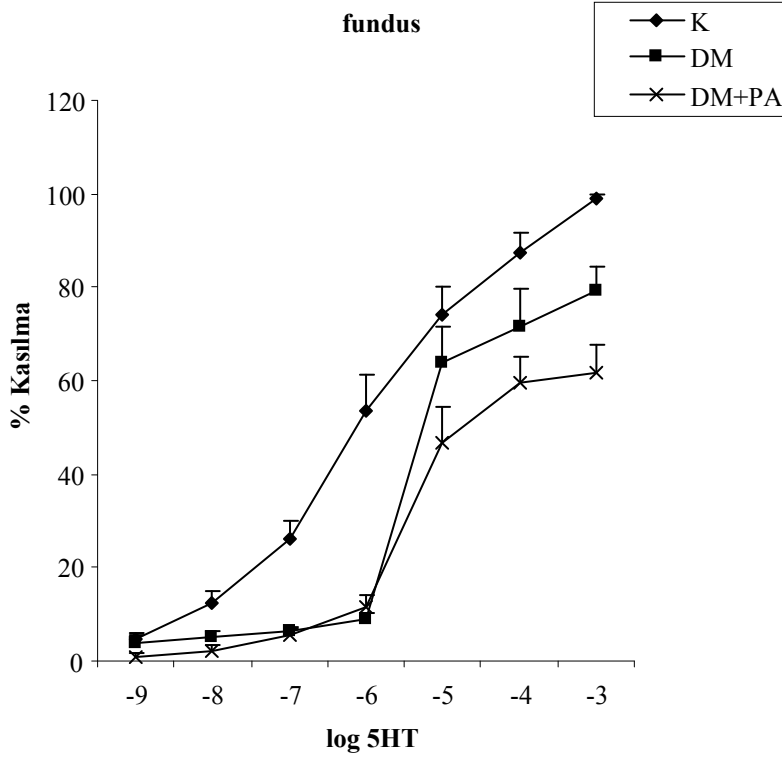
Çizelge 16: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Grupları Fundus 5-HT Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	5.99±0.18	100±0.00
DMK	*5.36±0.09	**79.51±5.36
DM+ <i>p</i> -OHBA	5.66±0.09	***,###55.01±2.40

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrolle Göre Anlamli Farklılık * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamli Farklılık ### $p < 0.001$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve *p*-OHBA uygulanan (DM+*p*-OHBA) hayvan gruplarının funduslarında 5-HT ile kastırıldıktan sonra kaydedilen cevapların (Şekil 35) pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanmıştır. DMK grubunun pD_2 değeri K grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (Çizelge 16). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların funduslarında 5-HT kasılmasına aracılık eden serotonerjik reseptör afinitesinin anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. DM+*p*-OHBA grubunun pD_2 değeri ise anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Çizelge 16). DM ile gelişen reseptör afinitesindeki değişimin ilerlemesini kısmen önleyebilmiştir.

Grupların E_{max} değerleri karşılaştırıldığında DMK grubunun sağlık kontrol hayvanlarının değerine göre anlamlı bir azalma gözlenirken, DM+p-OHBA grubunun hem K grubuna hem de DMK grubuna göre anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (Çizelge 16). Bu veriler doğrultusunda STZ ile DM oluşturulmuş 6 haftalık sıçanların mide fundusunda azaldığı düşünülen serotonerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğindeki değişimin ilerlemesi 3 hafta süresince p-OHBA uygulanması ile önlenememiş, aksine uygulama cevap azalmasının ilerlemesine neden olmuştur.



Şekil 36: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan 5-HT Cevapları, n=6

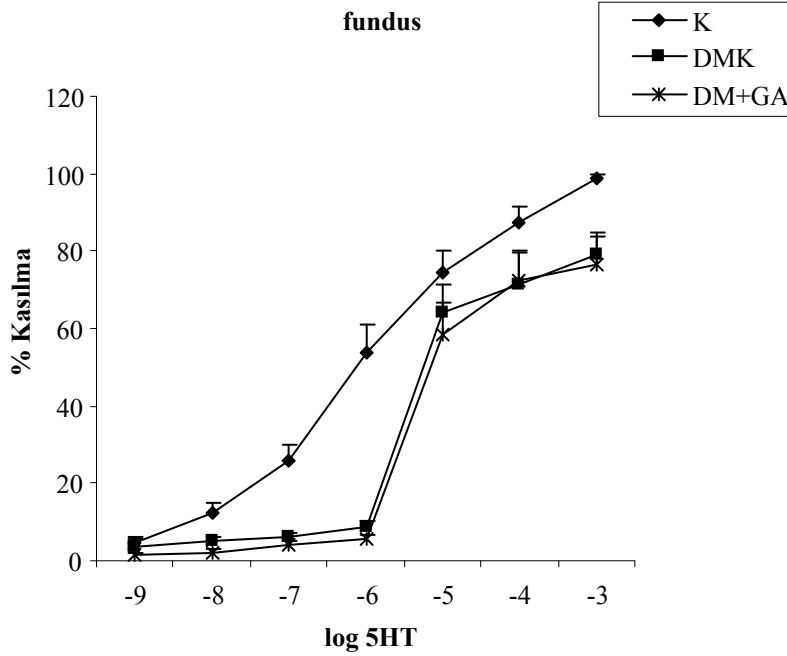
Çizelge 17: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokateşik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları Fundus 5-HT Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	5.99±0.18	100±0.00
DMK	**5.36±0.09	*79.51±5.36
DM+PA	*5.42±0.07	***63.76±6.29

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+PA) hayvan gruplarının fundusundan alınan 5-HT ile kasılma cevaplarından (Şekil 36) hesaplanan pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiştir. DMK ve DM+PA gruplarının pD_2 ve E_{max} değerleri K grubuna göre anlamlı bir azalma göstermiştir (Çizelge 17). 6 haftalık STZ-diyabetik hayvanların fundusunda serotonerjik reseptör afinitesi azalmış ve 3 hafta PA uygulanması bu azalmanın ilerlemesini kısmen olumlu şekilde etkilese de anlamlı derecede önlenmesinde yeterli olamamıştır.

DMK grubunun E_{max} değeri K grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermiştir (Çizelge 17). Bu durum serotonerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinde azalma gerçekleşmiş olabileceğini akla getirmiştir. DM+PA grubunun E_{max} değeri de K grubunun E_{max} değerine göre anlamlı bir azalma göstermiş, hatta bu azalma DMK grubundan daha fazla oluşmuştur. PA uygulaması bu değerlerin azalmasını önleyememiş DMK grubuna göre anlamlı olmasa da azalmayı iletmiştir.



Şekil 37: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının Fundusundan Alınan 5-HT Cevapları, n=6

Çizelge 18: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DM) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları Fundus 5-HT Cevaplarının pD₂ ve E_{max} Değerleri

	pD ₂ ±S.H.	E _{max} ±S.H.
K	5.99±0.18	100±0.00
DMK	**5.36±0.09	*79.51±5.36
DM+GA	**5.33±0.05	*77.76±7.67

pD₂; agonist afinite konstantı, E_{max}; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamli Farklilik *p<0.05, **p<0.01, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DM) ve GA uygulanan (DM+GA) hayvan gruplarının funduslarının 5-HT ile oluşturdukları kasılma cevaplarının (**Şekil 37**) pD₂ ve E_{max} değerleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. DMK ve DM+GA grubuna ait pD₂ değerleri K grubuna göre anlamlı olarak düşmüştür (**Çizelge 18**). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan fundusunda serotonerjik reseptör afinitesinin azalmasını 3 hafta GA uygulaması hiçbir şekilde etkilememiştir.

E_{max} değerleri incelendiğinde de DMK ve DM+GA grubuna ait değerlerin K grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği (**Çizelge 18**), bu verilere dayanarak 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların mide fundusunda azaldığı düşünülen serotonerjik reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğini GA uygulamasının değiştirmedeği belirlenmiştir.

Yapılan deneysel diyabetik hayvan çalışmalarında gastrointestinal sistemde adrenerjik, kolinerjik, serotonerjik ve VIPerjik uyarımın bozulduğu gösterilmiştir (Schmidt ve ark., 1981; Lincoln ve ark., 1984). Sıçanlarda alloxan veya STZ ile diyabet oluşturulduktan 8 hafta sonra alınan ileum, duodenum ve fundus ile yapılan bir çalışmada gastrointestinal sistemdeki serotonerjik ve β-adrenerjik cevapların azaldığı fakat kolinerjik cevapların değişmediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmada serotonin cevaplarının pD₂ değerleri fundusta azalmıştır, bu bulgu DM ile birlikte serotonin reseptörlerinin afinitesinin düştüğünü göstermektedir (Altan ve ark., 1987). Diyabetik sıçanların gastrointestinal sistemindeki β-adrenerjik ve serotonerjik cevaplarındaki azalma, DM'nin klinik belirtileri ile yakından ilgili olan uzun-dönem diyabetik komplikasyonlar olarak rapor edilmiştir (Yıldızoğlu-Arı ve ark., 1988). PKC aktivitesinin STZ'li sıçanlarda azaldığı bildirilmiştir. PKC'nin maksimum aktivitesi için Ca⁺⁺a ve kalmoduline ihtiyaç olduğu bilinmektedir. PKC iyon kanallarının iç yüzünün fosforilasyonunu sağlayarak Ca⁺⁺ kanal aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır (Öztürk ve ark., 1996b). Ancak bu verilere ters bir şekilde, 3, 6 ve 12 haftalık STZ diyabetik sıçanların fundusunda KCl'e karşı artmış kasılma cevaplarının elde edildiği rapor edilmiştir. Gastrik fundusun KCl'e karşı hiperaktivitesi Ca⁺⁺ akışında artış gözlenmesinden dolayı voltaja bağlı Ca⁺⁺ kanallarının sayısına veya aktivite artışına ya da Na⁺,K⁺-ATPaz aktivitesindeki artışa dayandırılmaktadır (Aihara ve Sakai, 1989; Barada ve ark., 1994). Ayrıca, ACh ile oluşturulan kasılma cevaplarındaki artış STZ-diyabetik sıçanlardan izole edilen gastrik fundus preparatlarında gözlenmiş ve *in vivo* insülin tedavisi ile doğrulanmıştır (Aihara ve Sakai, 1989). Çeşitli düz kas

preparatlarının Ca^{++} 'a cevabı değerlendirildiğinde diyabetik düz kasların Ca^{++} 'a duyarlılığının değiştiği ve bu değişimin Ca^{++} akışındaki değişiklikten, kalmodulin düzey veya afinitesinin değişmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 1987; Aihara ve Sakai, 1989). Deneysel diyabette gastrointestinal düz kasların bozulmuş fonksiyonlarından G-proteinleri de sorumlu olabilmektedir. STZ'li ve db/db spontan diyabetik farelerde gastrik antral düz kasın kolinerjik agonistlere karşı azalan kasılma cevabı gösterdiği bulunmuştur. Bu değişiklikler hem muskarinik reseptörlerin azalan afinitesine hem de G-proteinlerinin değişen aktivitelere bağlanmaktadır (Soulie ve ark., 1992).

Tez deneyleri için oluşturulan 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan funduslarının muskarinik reseptör afinitelerinde azalma gözlenmezken serotonerjik reseptör afiniteleri düşmüştür. Aynı zamanda muskarinik reseptör sayısı ve/veya postreseptör mekanizmaların etkinliğinde düşüş akla getirmesine rağmen bu düşüş anlamlı değildir. Fakat serotonerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör mekanizmaların etkinliğinde azalmayı akla getiren E_{max} değeri düşüşü anlamlıdır. Bu düşüş G proteinlerinin veya PKC aktivitesinin düşüşüyle veya Ca^{++} 'a duyarlılığın bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir.

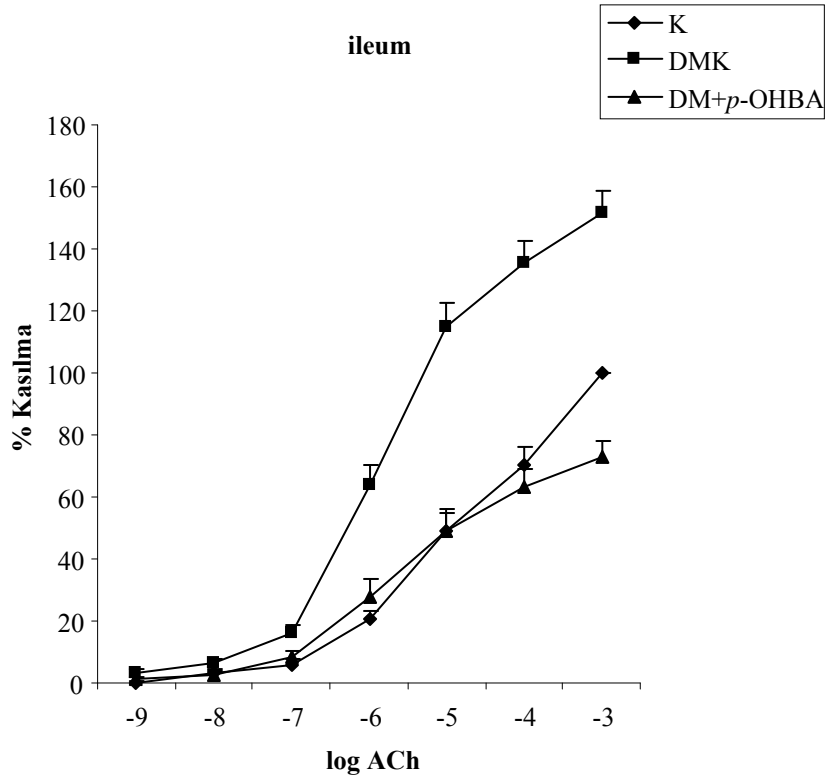
DM ile gelişen komplikasyonlardan bir tanesi de gastroenteropatidir ve DM ile oksidatif stresin ilişkisi ortaya koyulduktan sonra sinirsel iletimin hasarlanmasının artan oksidatif strese bağlı olabileceği düşünülmektedir (Bijender ve ark., 2003). Vitamin E ile STZ-diyabetik hayvanlarda kolon azalan kolinerjik uyarımın düzeltilebildiği gösterilmiştir (Bijender ve ark., 2003).

Tez kapsamında denenen antioksidan özellikli fenolik asitlerin muskarinik reseptör afinitesi üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır. Muskarinik reseptör sayısı ve/veya post reseptör mekanizmaların etkinliğinde ise sağlıklı ve diyabetik hayvanlara göre anlamlı bir şekilde azalmaya neden olduğu düşünülmüştür. STZ ile oluşturulan 6 haftalık diyabette bu parametreler anlamlı olarak değişmemesine rağmen sayısal anlamda bir düşüş söz konusudur. Test maddelerinin diyabet ile gelişen bu anlamsız düşüşü anlamlı hale getirmiş olabileceği veya gösterdikleri bu etkinin diyabetle gelişen komplikasyonlardan bağımsız şekilde gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca test maddelerinden *p*-OHBA'nın kasılma cevabını en çok düşüren, GA'nın ise sağlıklı hayvanlara göre anlamsız olacak şekilde en az düşüren fenolik asit olduğu görülmüştür. Yani etki -OH sayısı ile ters orantılı şekilde ortaya çıkmıştır. Azalan serotonerjik reseptör afinitesini ise *p*-OHBA arttırarak kısmen düzeltirken, bu artışta PA daha az etkili olmuş, GA ise etkili olamamıştır. Serotonerjik reseptör afinitesi üzerine olan azalmayı önleyici etkileri de -OH sayılarına ters orantılı şekilde gerçekleşmiştir. Test maddeleri DM ile değiştiği düşünülen serotonerjik reseptör sayısı ve/veya postreseptör olayların etkinliğindeki azalmayı, yine -OH sayıları ile ters orantılı bir şekilde iletmişlerdir. Maddelerin sağlıklı hayvanlara göre muskarinik reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğini bozması, serotonerjik reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinin azalmasını iletmesi ve bunları -OH grubu sayılarına ters orantılı şekilde yapması, kullanılan fenolik asitlerin koruyucu antioksidan özelliklerine zıt bir şekilde hasar verici etkinlikleri olabileceğini akla getirmiştir. Bu verilerdekine benzer etkilere tez kapsamındaki *Vas deferens* verilerinde de rastlanılmıştır.

Askorbik asit, kersetin, GA ve karotenoidler gibi çeşitli antioksidanların, prooksidan etkinlik de gösterebilecekleri yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Young ve Lowe, 2001; Schmalhausen ve ark., 2007; Park ve Lee, 2008; Gil-Longo ve González-Vázquez, 2009). Metal içeren sulu sistemlerde, vitamin C prooksidan olarak davranmakta ve metalleri redükte ederek oksidasyon katalizatörü görevi üstlenmektedir (Aliste ve Del Mastro, 2004). Aynı şekilde fenolik asitler gibi fenolik bileşiklerin belirli koşullarda prooksidan ve sitotoksik özellik gösterdikleri bildirilmiştir (Summers ve Felton, 1994; Yamanaka ve ark., 1997; Sugihara ve ark., 1999; Fukumoto ve Mazza, 2000; Galati ve O'Brien, 2004; Skerget ve ark., 2005). Linoleik asit emülsiyonuna bakır ilave edilerek ortam oksitlenmiş, malondialdehit yüzdeleri ölçülerek kafeik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, GA, salisilik asit, *p*-OHBA, PA ve vanilik asit' in düşük konsantrasyonlarda prooksidan etki gösterdikleri gözlenmiştir (Fukumoto ve Mazza, 2000). Fenolik bileşiklerin prooksidan/antioksidan özellikleri geçiş metalleri ve O₂ indirgeme potansiyellerine, SR üretme potansiyellerine, şelat oluşturma özelliklerine, pH ve yağdaki çözünürlüklerine göre değişebilmektedir (Decker, 1997; Sergediené ve ark., 1999; Sakihama ve ark., 2002). Fenolik bileşiklerin, Fe⁺⁺ ve Cu⁺⁺ gibi redoks aktif geçiş metal iyonları varlığında prooksidan özelliklerinin arttığı bilinmektedir (Cao ve ark., 1997; Sugihara ve ark., 1999). Fe⁺⁺ ve Cu⁺⁺ iyonlarının birikimi SR oluşumunun artmasına neden olabilmektedir (Prat ve ark., 2009). Metal geçiş iyonlarının düzeylerinin DM'de değiştiği gösterilmiştir (Cooper ve ark., 2004). Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda polifaji ve yakıt metabolizmasındaki değişimlerin dokularda geçiş elementlerinin birikimine neden olduğu gösterilmiştir (Oster ve ark., 1994). Tez kapsamında oluşturulan 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanlarda polifaji gözlenmiştir. Zn⁺⁺ eksikliği diyabetin önemli semptomlarından bir tanesidir (Brandao-Neto ve ark., 2003). Zn⁺⁺/Cu⁺⁺ oranının DM' de azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Prat ve ark., 2009; Aguilar ve ark., 1998). Fe⁺⁺ ve Cu⁺⁺'nun membran bileşenlerine bağlandığı ve lipid peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Zn⁺⁺ fosfolipidlerde Fe⁺⁺ ve Cu⁺⁺'nun bağlandığı bölgeleri işgal ederek antioksidan özellik göstermektedir (Zago ve Oteiza, 2001). Ayrıca Fe⁺⁺ ve Cu⁺⁺ iyonlarının STZ-diyabetik sıçanlarda arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Prat ve ark., 2009). Bu verilere dayanarak tez kapsamında kullanılan fenolik asitlerin artan Fe⁺⁺ ve Cu⁺⁺ düzeyleri nedeniyle prooksidan özellik göstermiş olabileceği düşünülmüş, serotonerjik reseptör afinitelerinin azalmasını antioksidan özelliklerine ters bir etki sırasıyla önleyebilmesi bu düzeltici etkiyi diyabetle bozulan mekanizmaları etkileyerek değil farklı mekanizmalar üzerinden oluşturmuş olabileceği kanısına varılmıştır.

İzole ileum cevaplarına ait bulgular

Altı haftalık deney süresi tamamlanan hayvanların ileumları zaman kaybedilmeden alınmış ve doz-cevap eğrileri çıkarılmıştır.



Şekil 38: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Gruplarının İleumundan Alınan ACh Cevapları, n=6

Çizelge 19: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve *p*-OH Benzoik Asit Uygulanan (DM+*p*-OHBA) Hayvan Grupları İleum ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

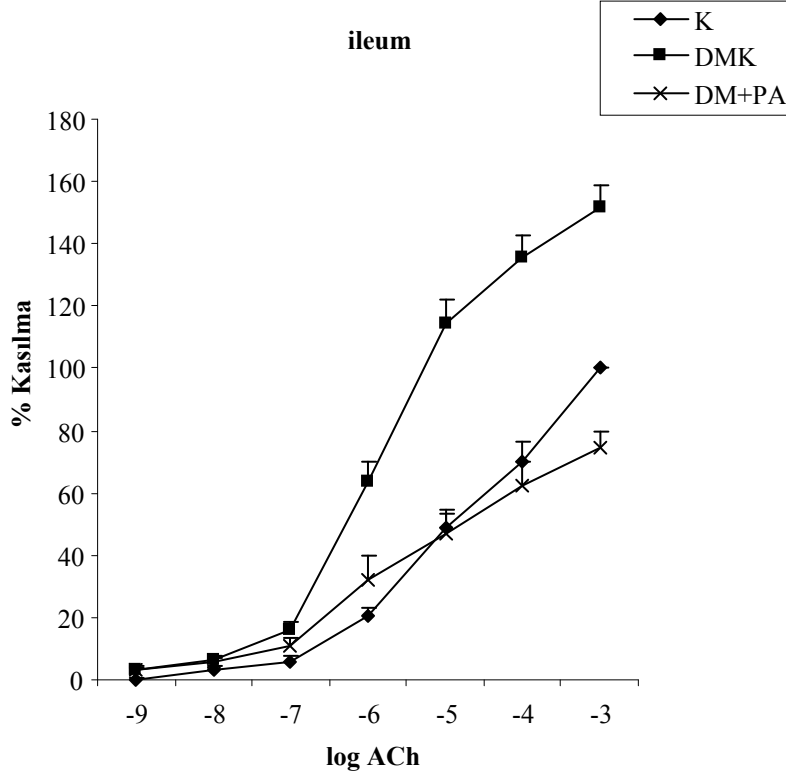
	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	4.79±0.21	100±0.00
DMK	*5.66±0.10	***151.40±7.53
DM+<i>p</i>-OHBA	*5.56±0.24	** , ###72.87±5.07

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamli Farklilik * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamli Farklilik ### $p < 0.001$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve *p*-OHBA uygulanan (DM+*p*-OHBA) hayvan gruplarından izole edile ileum üzerinde ACh ile alınan kasılma cevaplarından (Şekil 38) pD_2 ve E_{max} değerleri hesaplanıp incelenmiştir. DMK ve DM+*p*-OHBA gruplarının pD_2 değerlerinin sağlıklı kontrol hayvanlarına göre anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 19). İleumda bulunan ve

ACh ile kasılmaya aracılık eden muskarinik reseptörlerin afinitesinde gözlenen artışın *p*-OHBA uygulaması ile ilerlemesi önlenememiştir.

DMK grubunun E_{max} değerinin K grubuna göre anlamlı şekilde yükseldiği DM+*p*-OHBA grubunun E_{max} değerinin ise K grubu ve DMK grubu E_{max} değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (**Çizelge 19**). Sonuçların bu şekilde olması 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan ileumundaki muskarinik reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinde artış meydana geldiğini düşündürmüştür. Gelişen artışın ilerlemesini *p*-OHBA uygulaması önlemiş ve bu parametreleri K grubuna göre de anlamlı şekilde azaltmıştır.



Şekil 39: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Gruplarının İleumundan Alınan ACh Cevapları, n=6

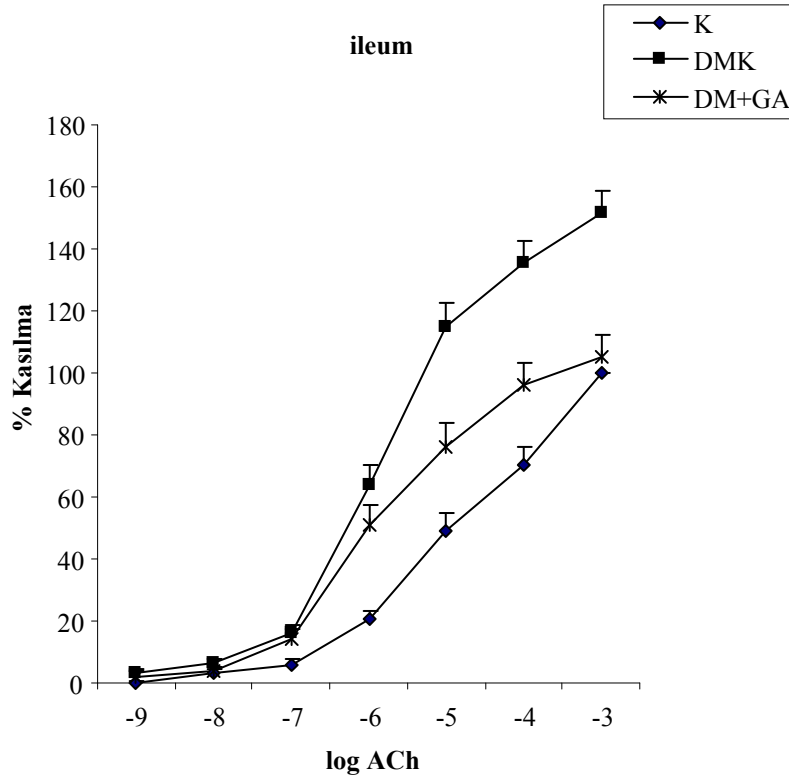
Çizelge 20: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Protokatesik Asit Uygulanan (DM+PA) Hayvan Grupları İleum ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	4.79 \pm 0.21	100 \pm 0.00
DMK	**5.66 \pm 0.10	***151.4 \pm 7.53
DM+PA	*5.48 \pm 0.17	*,###74.69 \pm 5.31

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamli Farklılık * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamli Farklılık ### $p < 0.001$, n=6**

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+PA) hayvan gruplarının ileum ACh cevaplarından (**Şekil 39**) hareketle hesaplanan pD_2 ve E_{max} değerleri karşılaştırılmıştır. DMK ve DM+PA gruplarının pD_2 değerleri K grubuna göre anlamlı ölçüde yükselmiştir (**Çizelge 20**). STZ ile diyabet oluşturulmuş 6 haftalık sıçan ileumunda muskarinik reseptör afinitesi artmış, 3 hafta PA uygulanması bu artışın ilerlemesini kısmen olumlu şekilde etkilese de anlamlı derecede engelleyememiştir.

DMK grubunun E_{max} değeri K grubunun E_{max} değerine göre anlamlı farklılık göstermiştir (**Çizelge 20**). Bu durum 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan ileumunda ACh kasılmasına aracılık eden reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinde artış gerçekleştiği şeklinde değerlendirilmiştir. DM+PA grubunun E_{max} değeri ise K grubu ve DMK grubuna değerlerine göre anlamlı ölçüde azalmıştır (**Çizelge 20**). 3 hafta süresince PA uygulamasının DM ile gelişen muskarinik reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğindeki artışın ilerlemesini önlediği düşünülmüş ve sağlıklı hayvanlara göre de bu parametreleri azalttığı gözlenmiştir.



Şekil 40: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Gruplarının İleumundan Alınan ACh Cevapları, n=6

Çizelge 21: Sağlıklı Kontrol (K), STZ-Diyabetik Kontrol (DMK) ve Gallik Asit Uygulanan (DM+GA) Hayvan Grupları İleum ACh Cevaplarının pD_2 ve E_{max} Değerleri

	$pD_2 \pm S.H.$	$E_{max} \pm S.H.$
K	4.79±0.21	100±0.00
DMK	**5.66±0.10	***151.40±7.53
DM+GA	**5.74±0.15	###105.70±7.05

pD_2 ; agonist afinite konstantı, E_{max} ; maksimum % kasılma, S.H.; Standart Hata, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ### $p < 0.001$, n=6

Sağlıklı kontrol (K), STZ-diyabetik kontrol (DMK) ve PA uygulanan (DM+GA) hayvan gruplarına ait sıçanların ileumlarından alınan ACh kasılmaları cevaplarına (Şekil 40) göre hesaplanan pD_2 ve E_{max} değerleri incelenmiştir. DMK ve DM+GA gruplarının pD_2 değerleri K grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (Çizelge 21). 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan ileumunda muskarinik reseptör afinitesi artmış, 3 hafta süresince PA uygulanması bu azalmanın ilerlemesini önleyememiştir.

DMK grubunun E_{max} değeri K grubunun E_{max} değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış gözlenmiştir (**Çizelge 21**). Bu bulgu, 6 haftalık STZ-diyabetik sıçan ileumunda ACh kasılmasına aracılık eden muskarinik reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğinde artış olduğunu düşündürmektedir. DM+GA grubunun E_{max} değeri sadece DMK grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir. 3 haftalık STZ-diyabetik sıçanlara 4.haftadan itibaren 3 hafta süresince GA uygulanması DM ile geliştiği düşünülen muskarinik reseptör sayı ve/veya postreseptör olayların etkinliğindeki artışın ilerlemesini önlediği düşünülmektedir, çünkü cevaplar normalize olmuştur.

Gastrointestinal sistemin diyabetten önemli derecede etkilendiği bilinmesine rağmen, diyabetik hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlarla karşılaşmaktadır. Diyabetik sıçan ileumunda anormal kolinerjik iletme rastlamıştır (Nowak ve ark., 1986). İmmunofloresan mikroskopisi ile yapılan histokimyasal çalışmalar deneysel diyabette enterik sinirlerdeki nörotransmitter profillerinin değiştiğini açığa çıkarmıştır. Bu çalışmalarda, STZ diyabetik hayvanlardan alınan ileumun myenterik plexusunda adrenerjik ve serotonerjik sinirlerde dejenerasyon belirtileri gözlenirken kolinerjik sinirlerde gözlenmemiştir (Lincoln ve ark., 1984). Aynı şekilde 8 hafta sonra alınan ileum, duodenum ve fundus ile yapılan bir çalışmada gastrointestinal sistemdeki serotonerjik ve β -adrenerjik cevapların azaldığı fakat kolinerjik cevapların değişmediği gösterilmiştir (Altan ve ark., 1987). Başka bir çalışmada STZ-diyabetik sıçan ileumunda muskarinik agonist olan karbakol'e verilen cevaplarda artış gözlenmiştir (Carrier ve Aronstam, 1990; Pinna ve ark., 1995). Diyabetik hayvanların düz kas fonksiyonunu açıklamaya yönelik olarak yapılan ve muskarinik reseptör sayısında artışın olduğu ve bunun sonucunda muskarinik agonist uygulamasının bu kaslarda kasılma kuvvetini arttırıcı yönde etki ettiği gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada muskarinik agoniste yanıt olarak artan kasılma kuvvetinin altında yatan nedenleri açıklayabilmek amacıyla, STZ ile oluşturulan diyabetik sıçan ileum preparatlarının yapısal değişimleri incelenmiş ve diyabetik dokularda rastlanan yapısal değişikliklerin muskarinik reseptör agonistlerine yanıtta gözlenen artışı kısmen açıklayabildiği bildirilmiştir (Koç ve ark., 2002).

6 haftalık STZ-diyabetik sıçan ileumundaki muskarinik reseptörlerin afinitesindeki artış tez kapsamında yapılan deneylerde gösterilmiştir. Ayrıca muskarinik kasılmalarındaki artışın muskarinik ileum yapısında oluşabilecek, reseptör sayısı ve/veya G proteini aktivitesinde, fosfotidilinozitol turnoverında veya Ca^{++} ile ilişkili mekanizmalardaki değişikliklere bağlı olarak oluşmuş olabileceği düşünülmüştür.

Gastrointestinal komplikasyonlardan gastroenteropatinin en dikkat çekenlerden belirtilerinden bir tanesi diyabetik diyaredir. Diyabetik diyarede artan peristaltik aktivite, hızlı geçiş ve intestinal tonusun azaldığı bilinmektedir (Öztürk ve ark., 1992). Diyabetik diyare diyabetik nöropati gelişimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Ertürk, 2008). Nöropati gelişiminde ise DM ile oluşumu artan oksidatif stresin etkisinin olduğu bildirilmiştir (Maritim ve ark., 1999; Sabu ve Kuttan, 2002). Vitamin E ile STZ-diyabetik hayvanların kolonunda azalan kolinerjik uyarımın düzeltilebildiği gösterilmiştir (Bijender ve ark., 2003).

Tez kapsamında kullanılan fenolik asitlerin 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların ileumlarında gösterilen değişikliklere olan etkisi incelendiğinde *p*-OHBA, PA'nın ve GA'nın artan reseptör afinitesini değiştirmediği görülmüştür. DM ile geliştiği düşünülen muskarinik reseptör sayısı ve postreseptör mekanizmaların etkinliğindeki artışın ilerlemesini ise STZ-diyabetik hayvanlara göre anlamlı ölçüde engellediği görülmektedir. Hatta *p*-OHBA ve PA muskarinik reseptör sayısı ve postreseptör mekanizmaların etkinliğinde sağlıklı hayvanlara göre de anlamlı bir azalma oluşturduğu gözlenmiştir. Fundus preparatıyla yapılan deneylerden elde edilen verilerde olduğu gibi fenolik asitler etkilerini –OH sayıları ters orantılı bir Şekilde gerçekleştirmiş bu durum da, *p*-OHBA, PA'nın ve GA'nın, diyabet ile gelişen bozuklukların ilerlemesini koruyucu antioksidan özellikleri nedeniyle nlemeyip, prooksidan etkileri nedeniyle ayrı mekanizmalar üzerinden böyle bir azalmanın oluşmuş olabileceğini akla getirmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada STZ ile diyabet geliştirilen sıçanlarda gözlenen düz kas komplikasyonları ve bu komplikasyonlar üzerine, DM ile birlikte oksidatif stresin artması ve SR'lerin DM ve DM ile gelişen bu komplikasyonlara etkisi olabileceği düşünüldüğünden antioksidan etki güçleri –OH grubu sayısına göre artış gösteren sırasıyla 10 mg/kg *p*-OHBA, 10 mg/kg PA ve 10 mg/kg GA'nın olası etkileri incelenmiştir.

SZT ile diyabet oluşturulan hayvanların tükettikleri su ve idrar atılım hacimlerinin, tükettikleri yem ve dışkı atılım miktarının beklenildiği gibi arttığı, vücut ağırlıklarının ise azaldığı görülmüştür. Uygulanan test maddelerinin hiçbiri DM ile birlikte yükselen kan glukoz seviyesini, tüketilen su ve idrar atılım hacmini düşürememiştir. Tüketilen yem ve dışkı miktarını ise *p*-OHBA ve GA düşüremezken PA günler arası çeşitlilik göstermekle birlikte DM oluşturulmuş hayvanlara göre anlamlı olarak azaltmıştır. Buna paralel olarak PA diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarındaki azalmayı anlamlı olmasa da önleyebilmiştir. PA'nın bu etkisini su tüketimi ve idrar atılımını değiştirmemesi ve çalışmada kullanılan diğer antioksidanların bu parametrelerin hiçbirini değiştirmemesi nedeniyle diyabet komplikasyonlarından bağımsız olarak gerçekleştirdiği düşünülmüştür.

Diyabetin etkileri sonucunda düz kasların kasılma ve gevşeme kapasiteleri büyük değişiklikler göstermektedir. Yapılan bu çalışmada oluşturulan 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanlardan izole edilen organlardan kullanılan agonistlere karşı alınan veriler daha önce yapılan deneysel diyabet modelleri ile karşılaştırılmış ve bazı çalışmalar ile benzer sonuçlara rastlanırken bazı çalışmalardan alınan veriler ile çeliştiği görülmüştür. Agonistlere verdikleri cevapların daha önce yapılan çalışmalarla çelişmesinin sebepleri belirgin olmamakla birlikte kullanılan diyabet yapıcı ajana, diyabet süresine, hayvanların cinsiyetine, ırksal özelliklerine, dayanıklılığına ve kasılma gücünü ölçmeye yarayan tekniklerdeki farklılığa dayandırılmıştır. Tez kapsamında yapılan deneyler sonucunda 6 haftalık STZ-diyabetik hayvanların düz kaslarında belirlediğimiz değişikliklerin daha önceki çalışmalara dayanarak reseptör afinite ve sayıları, Ca⁺⁺ ile ilişkili mekanizmalar, fosfoinozitidler, adenilat siklaz/s-AMP, guanilat siklaz/s-GMP, G proteinleri, PKC veya iyonik taşıma mekanizmalarının deneysel diyabetten etkilenmesi sonucu olduğu düşünülmüştür. Gözlenen bu bozuklukların mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için diyabetten etkilenebilecek düz kaslar ile ilgili mekanizmaların aynı koşullar oluşturularak daha detaylı ve farklı yöntemlerle araştırılması gerekmektedir.

Bu çalışmada, 6 haftalık STZ-diyabetik sıçanların düz kaslarında oluşan komplikasyonlar üzerine 4. haftadan itibaren 3 hafta süreyle *p*-OHBA, PA ve GA uygulanmasının diyabetik komplikasyonların ilerlemesine ne şekilde etki ettiği incelendiğinde ise farklı organlarda ve/veya farklı reseptör tiplerinde diyabetik komplikasyonların ilerlemesini önleyen veya ilerlemeyi hızlandıran etkilere rastlanırken, bazılarında ise değişen veya değişmeyen diyabetik durumu etkilemediği görülmüştür. Ayrıca sağlıklı hayvanlarla karşılaştırıldığında düz kaslarda çeşitli değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Gösterdikleri olumlu veya olumsuz etkileri antioksidan aktivite güçlerinde etkili olan –OH gruplarının

sayılarıyla ilişkisiz veya ters orantılı şekilde gerçekleştirdiği gözlenmiştir. Bu durum, kullanılan fenolik asitlerin polaritelerinin farklı olmasına bağlı olarak hücre içine geçişlerinin farklı oranlarda olması ile ilişkilendirilmiştir. Fenolik asitler gibi antioksidan maddelerin çeşitli koşullarda prooksidan olarak davrandığı bilinmektedir. Bu çalışmadan ve daha önceden yapılmış deneylerden elde edilen verilerden hareketle antioksidan aktivite gösteren bu maddelerin STZ-diyabetik sıçanların fizyolojik koşullarında prooksidan gibi davranmış olabileceği ve gösterdikleri etkileri diyabet komplikasyonlarından ve antioksidan özelliklerinden bağımsız bir şekilde gerçekleştirmiş olabilecekleri kanısına varılmıştır. Kullanılan test maddelerinin diyabetik düz kas komplikasyonları üzerine etkilerinin daha detaylı aydınlatılabilmesi için antioksidan özellikli bu fenolik asitlerin fizyolojik ortamda prooksidan olarak davranabileceği koşulların diyabet ile oluşup oluşmadığının araştırılması, diyabet süresinin, test maddesinin uygulanma süresi ve dozunun değiştirilerek elde edilen verilerdeki değişimlerin incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abebe, W., Haris, K.H., Macleod, K.M., Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to α_1 -adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 16 (2), 239-248, (1990).
- Abebe, W., MacLeod, K.M., Influence of diabetes on norepinephrine-induced inositol 1,4,5-trisphosphate levels in rat aorta, *Life Sci.*, 49 (13), 85-90 (1991).
- Aguilar, M.V., Laborda, J.M., Martinez-Para, M.C., Gonzalez, M.J., Meseguer, I., Bernao, A., Mateos, C.J., Effect of diabetes on the tissular Zn/Cu ratio, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 12 (3), 155-158 (1998).
- Aihara, K., Sakai, Y., Hyperreactivity of contractile response in gastric fundus smooth muscle from rats with diabetes induced by streptozotocin, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 302, 220-231 (1989).
- Albino-Teixeira, A., Azevedo, I., Martel, F., Osswald, W., Superoxide dismutase partially prevents sympathetic denervation by 6-hydroxydopamine, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 344 (1), 36-40 (1991).
- Aliste, A.J., Mastro, N.L., Ascorbic acid as radiation protector on polysaccharides used in food industry, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 249 (1-3), 131-133 (2004).
- Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C., Diabetes mellitus ve oksidatif stres, *Turk. J. Biochem.*, 31 (2), 51-56 (2006).
- Altan, V.M., Yıldızoğlu, N., Öztürk, Y., Decreased gastro-intestinal responses to certain agonists in streptozotocin- and alloxan-diabetic rats *in vitro*, *Pharmacology*, 34 (2-3), 143-148 (1987).
- American Diabetes Association, American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes, Virginia, 40-45 (2002a).
- American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 29 (1), 43-48 (2006).
- American Diabetes Association, Position statement: Diabetic nephropathy, *Diabetes Care*, 25 (1), 85-89 (2002b).
- Andrade-Cetto, A., Wiedenfeld, H., Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin diabetic rats, *J. Ethnopharmacol.*, 78 (2-3), 145-149 (2001).
- Anjali, P., Manoj, K.M., Some comments on diabetes and herbal therapy, *Ancient Sci. Life*, 15 (1), 27-29 (1995).
- Anjaneyulu, M., Chopra, K., Nordihydroguaiaretic acid, a lignin, prevents oxidative stress and the development of diabetic nephropathy in rats, *Pharmacology*, 72 (1), 42-50 (2004).
- Aslan, M., Deliorman-Orhan, D., Orhan, N., Sezik, E., Yesilada, E., *In vivo* antidiabetic and antioxidant potential of *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum* capitulum in streptozotocin-induced-diabetic rats, *J. Ethnopharmacol.*, 109 (1), 54-59 (2007).

- Bagchi, K., Puri, S., Free radicals and antioxidants in health and disease, *East. Medit. Health. J.*, 4 (2), 350-360 (1998).
- Balasubashini, M.S., Rukkumani, R., Viswanatham, P., Menon, V.P., Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats, *Phytother. Res.*, 18 (4), 310-314 (2004).
- Banerji, M.A., Chaiken, R.I., Huey, H., Tuomi, T., Norin, A.J., Mackay, I.R., Rowley, M.J., Zimmet, P.Z., Lebovitz, H.E., GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leucocyte antigen DR3 and DR4: faltsbush diabetes, *Diabetes*, 43 (6), 741-745 (1994).
- Barada, K., Okolo C., Field, M., Cortas, N., Na⁺⁺,K⁺-ATPase in diabetic rat small intestine. Changes at protein and mRNA levels and role of glucagon, *J. Clin. Invest.*, 93 (6), 2725-2731 (1994).
- Baykal, Y., Özet, G., G Proteinleri, T. *Klin. J. Med. Sci.*, 16 (2), 133-139 (1996).
- Baynes, J.W., Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes*, 40 (4), 405-412 (1991).
- Bennett, P.H., Nelson, R.G., Type 2 diabetes: description and epidemiology, The pathogenesis and clinical description of diabetic nephropathy, management of diabetic nephropathy, Boner, G., Cooper, M.E., Martin Dunitz (MD), London, 6-26 (2003).
- Bhatia, S., Shukla, R., Madhu, S.V., Gambhir, J.K., Prabhu, K.M., Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy, *Clin. Biochem.*, 36 (7), 557-562 (2003).
- Bierhaus, A., Chevion, S., Chevion, M., Hofmann, M., Quehenberger, P., Illmer, T., Luther, T., Berentshtein, E., Tritschler, H., Muller, M., Wahl, P., Ziegler, R., Nawroth, P.P., Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappa B is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells, *Diabetes*, 46 (9), 1481-1490 (1997).
- Bijender, S., Harish, D., Rishi, S., Patil, B.M., Effect of vitamin E on the impaired gastrointestinal activity of streptozotocin induced diabetic rats, *Indian J. Pharmacol.*, 35 (3), 186-187 (2003).
- Botero, A.C., Wolfsdorf, J.I., Diabetes mellitus in children and adolescents, *Arc. Med. Res.*, 36 (3), 281-290, (2005).
- Boulton, A.J., Vinik, A.I., Arezzo, J.C., Bril, V., Feldman, E.L., Freeman, R., Malik, R.A., Maser, R.E., Sosenko, J.M., Ziegler, D., Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 28 (4), 956-962 (2005).
- Brandao-Neto, J., Silva, C.A.B., Rezende, A.A., Almeida, M.G., Sales, V.S.P., Marchini, J.S., Zinc pharmacokinetics in insulin-dependent diabetes mellitus patients after oral zinc tolerance test, *Nutr. Res.*, 23 (2), 141-150 (2003).
- Brownlee, M., Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, 414 (6865), 813-820 (2001).

- Bucala, R., Tracey, K.J., Cerami, A., Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes, *J. Clin. Invest.*, 87 (2), 432-438 (1991).
- Bukan, N., Sancak, B., Yavuz, Ö., Koca, C., Tutkun, F., Özçelikay, T.A., Altan, N., Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats, *Indian J. Biochem. Biophys.*, 40 (6), 447-450 (2003).
- Cam, M., Yavuz, O., Güven, A., Ercan, F., Bukan, N., Üstündağ, N., Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats, *J. Pineal Res.*, 35 (3), 212-220 (2003).
- Camasta, S., Bonora, E., Del Prato, S., Rett, K., Weck, M., Ferrannini, E., Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose-induced thermogenesis in man. EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 23 (12), 1307-1313 (1999).
- Cameron, N.E., Cotter, M.A., Neurovascular dysfunction in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents, *J. Clin. Invest.*, 96 (2), 1159-1163 (1995).
- Cao, G., Sofic, E., Prior, R.L., Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships, *Free Radic. Biol. Med.*, 22 (5), 749-760 (1997).
- Carrier, G.O., Aronstam, R.S., Increased muscarinic responsiveness and decreased muscarinic receptor content in ileal smooth muscle in diabetes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 254 (2), 445-449 (1990).
- Ceriello, A., Motz, E., Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24 (5), 816-823 (2004).
- Ceriello, A., New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy, *Diabetes Care*, 26 (5), 1589-1596 (2003).
- Chakrabarti, S., Nerve and retinal changes in experimental diabetes, In: *Experimental models of diabetes*, McNeill, J.H., CRC Press LLC, Florida, 117-126 (1999).
- Chethan, S., Dharmesh, S.M., Malleshi, N.G., Inhibition of aldose reductase from cataracted eye lenses by finger millet (*Eleusine coracana*) polyphenols, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (23), 10085-10090 (2008).
- Cho, E.J., Yokozawa, T., Rhyu, D.Y., Kim, S.C., Shibahara, N., Park, J.C., Study on the inhibitory effects of Korean medicinal plants and their main compounds on the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, *Phytomedicine*, 10 (6-7), 544-551 (2003).
- Chung, Y.S., Choi, Y.H., Lee, S.J., Choi, S., Lee, J.H., Kimb, H., Honga, E.K., Water extract of *aralia elata* prevents cataractogenesis *in vitro* and *in vivo*, *J. Ethnopharmacol.* 101 (1-3), 49-54 (2005).
- Cooper, G.J.S., Phillips, A.R.J., Choong, S.Y., Leonard, B.L., Crossman, D.J., Brunton, D.H., Saafi, E.L., Dissanayake, A.M., Cowan, B.R., Young, A.A., Occleshaw, C.J., Chan, Y., Leahy, F.E., Keogh, G.F., Gamble, G.D., Allen, G.R.,

- Pope, A.J., Boyd, P.D.W., Poppitt, S.D., Borg, T.K., Doughty, R.N., Baker, J.R., Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation, *Diabetes* 53(9), 2501-2508 (2004).
- Çorakçı, A., İnsulin analogları ile intensif insulin tedavisi ve inhale insulinler, *Turk. J. Endocrin. Metabol.*, 7 (1), 21-26 (2003).
- Cryer, P.E., Irene E., Karl, M., Insulin therapy and hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus, *Insulin*, 2 (3), 127-133 (2007).
- Daneman, D., Type 1 diabetes, *Lancet*, 367 (9513), 847-58 (2006).
- Daniel, M., Sabnis, S.D., Chemical systematics of family gentianaceae, *Curr. Sci.*, 47 (4), 109-111 (1978).
- Das, K., Chainy, G.B., Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone, *Biochim. Biophys. Acta*, 1537 (1), 1-13 (2001).
- Davie, S.J., Gould, B.J., Yudkin, J.S., Effect of vitamin C as glycosylation of proteins, *Diabetes*, 41 (2), 167-169 (1992).
- Davy, G., Ciabattini, G., Consoli, A., Mezzetti, A., Falco, A., Santarone, S., Pennese, E., Vitacolonna, E., Bucciarelli, T., Costantini, F., Capani, F., Patrono, C., *In vivo* formation of 8-iso-prostaglandin F₂(alpha) and platelet activation in diabetes mellitus: Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation, *Circulation*, 99 (2), 224-229 (1999).
- Dean, R.T., Fu, S., Stocker, R., Davies, M.J., Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation, *Biochem. J.*, 324 (1), 1-18 (1997).
- Decker, E.A., Phenolics: prooxidants or antioxidants?, *Nutr. Rev.*, 55 (11 Pt 1), 396-407 (1997).
- De-Fronzo, R.A., Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus, *Ann. Intern. Med.*, 131 (4), 281-303 (1999).
- De-Groot, H., Noll, T., The crucial role of low steady state oxygen partial pressure in haloalkane of free radical mediated lipid peroxidation, Possible implication in haloalkane liver injury, *Biochem. Pharmacol.*, 35 (1), 15-19 (1986).
- De-Meyts, P., Insulin and its receptor: structure, function and evolution, *Bioassays*, 26 (12), 1351-1362 (2004).
- Dinçer, Y., Akçay, T., Alademir, Z., İlkova, H., Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus, *Metabolism*, 51 (10), 1360-1362 (2002).
- Du, X., Stockklauser-Farber, K., Rösen, P., Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NFKappaB, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase?, *Free Radic. Biol. Med.*, 27 (7-8), 752-763 (1999).
- Eberhart, M.S., Ogden, C., Engelgau, M., Cadwell, B., Hedley, A.A., Saydah, S.H., prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes-United States, 1988-1994 and 1999-2002, *Morbidity and Mortality Weekly Report (Centers for Disease Control and Prevention)*, 53 (45), 1066-1068 (2004).

- Edwards, J.L., Vincent, A.M., Cheng, H.T., Feldman, E.L., Diabetic neuropathy: Mechanisms to management, *Pharmacol. Ther.*, 120 (1), 1–34 (2008).
- Eizirik, D.L., Flodström, M., Karlsen, A.E., Welsh, N., The harmony of the spheres: Inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic β cells, *Diabetologia*, 39 (8), 875-890 (1996).
- Emregül, E., Sungur, S., G Proteinleri, T. *Klin. J. Med. Sci.*, 18 (1), 1-6 (1998).
- Enis, E.D., Kreisberg, R.A., Diabetic ketoacidosis, In: *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus*, Porte, D.Jr., Sherwin, R.S., Baron, A., McGraw-Hill, New York, 959-971 (2003).
- Ersoy, S., Orhan, I., Turan, N.N., Şahan, G., Ark, M., Tosun, F., Endothelium-dependent induction of vasorelaxation by *Melissa officinalis* L. ssp. *officinalis* in rat isolated thoracic aorta. *Phytomedicine*, 15 (12), 1087-1092 (2008).
- Ertürk, E., Diyabetik Otonom Nöropatiler, *T. Klin. J. Endocrin-Special Topics*, 1 (1), 16-23 (2008).
- Fleckman, A., Diabetic ketoacidosis, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 22, 181-207 (1993).
- Fourlanos, S., Kay T.W.H., Type 1 diabetes: immunology, genetics and epidemiology, The pathogenesis and clinical description of diabetic nephropathy, management of diabetic nephropathy, Boner, G., Cooper, M.E., Martin Dunitz (MD), London, 27-44 (2003).
- Fowler, M.J., Microvascular and macrovascular complications of diabetes, *Clinical Diabetes*, 26 (2), 77-82 (2008).
- Fuhrman, B., Aviram, M., Polyphenols and flavonoids protect LDL against atherogenic modifications, In: *Handbook of Antioxidants*, Cadenas, E., Packer, L., Marcel Dekker, Inc., New York, 303-337 (2002).
- Fukumoto, L.R., Mazza, G., Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds, *J. Agric. Food. Chem.*, 48 (8), 3597-3604 (2000).
- Galati, G., O'Brien, P.J., Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties, *Free Radic. Biol. Med.*, 37 (3), 287-303 (2004).
- Ganong, W.F., *Ganong Tıbbi Fizyoloji*, Barış Kitapevi, Ankara, 42-46, 67-87 (1995).
- Gargiulo, P., Giusti, C., Pietrobono, D., La Torre, D., Diacono, D., Tamburrano, G., Diabetes mellitus and retinopathy, *Dig. Liver Dis.* 36 (1), 101-105 (2004).
- Gerich, J.E., The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity, *Endocr. Rev.*, 19 (4), 491-503 (1998).
- Giardino, I., Fard, A.K., Hatchell, D.L., Brownlee, M., Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis, *Diabetes*, 47 (7), 1114-1120 (1998).

- Gillery, P., Monboisse, J.C., Maquart, F.X., Borel, J.P., Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes* 14 (1), 1114-1120 (1988).
- Gil-Longo, J., González-Vázquez, C., Vascular pro-oxidant effects secondary to the autoxidation of gallic acid in rat aorta. *J. Nutr. Biochem.*, In Press, Corrected Proof, Available online 14 April 2009, doi:10.1016/j.jnutbio.2009.01.003, (2009).
- Gingsberg, H.N., Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis, *Med. Clin. North Am.*, 78 (1), 1-20 (1994).
- Giugliano, D., Deriello, A., Paolisso, G., Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: Which role for oxidative stress?, *Metab. Clin. Exp.*, 44 (3), 363-368 (1995).
- Giugliano, I., Ceriello, A., Paolisso, G., Oxidative stress and diabetic vascular complications, *Diabetes Care*, 19 (3), 257-26 (1996).
- Glaser, N., Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state, *Semin. Pediatr. Neurol.*, 12 (3), 187-198 (2005).
- González, J., Cruz, J. M., Domínguez, H., Parajó, J.C., Production of antioxidants from Eucalyptus globulus wood by solvent extraction of hemicellulose hydrolysates, *Food Chem.*, 84 (2), 243-251 (2004).
- Gopaul, N.K., Anggard, E.E., Mallet, A.I., Betteridge, D.J., Wolff, S.P., Nourooz-Zadeh, J., Plasma 8-epi-PGF₂ alpha levels are elevated in individuals with NIDDM, *FEBS Lett.*, 368 (2), 225-229 (1995).
- Gren, K., Brand, M.D., Murphy, M.P., Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes, *Diabetes*, 53 (1), 110-118 (2004).
- Günes, A., Ceylan, A., Sarioğlu, Y., Stefek, M., Bauer, V., Karasu, Ç. Reactive oxygen species mediate abnormal contractile response to sympathetic nerve stimulation and noradrenaline in the vas deferens of chronically diabetic rats: effects of *in vivo* treatment with antioxidants, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 19 (1), 73-79 (2004).
- Guyton, A.C., Hall, J.E., *Guyton & Hall Tibbi Fizyoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 87-93, 884-897 (2000)
- Guzik, T.J., Musa, S., Gastaldi, D., Sadowski, J., Ratnatunga, C., Pillai, R., Channon KM: Mechanisms of increased vascular superoxide production in human Diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase, *Circulation*, 105 (14), 1656-1662 (2002).
- Guzik, T.J., West, N.E., Black, E., McDonald, D., Ratnatunga, C., Pillai, R., Channon, K.M., Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors, *Circ. Res.* 86 (9), 85-90 (2000).
- Habibuddin, M., Daghiri, H.A., Humaira, T., Mohammed Saeed Al Qahtani, M.S.A., Hefzi, A.A.H., Antidiabetic effect of alcoholic extract of *Caralluma sinaica* L. on streptozotocin-induced diabetic rabbits, *J. Ethnopharmacol.*, 117 (2), 215-220 (2008).
- Hamdy, R.C., Diabetes mellitus (Editorial), *South Med. J.*, 95 (1), 1-2, (2002).

- Hatemi, H., Diabetes mellitus'un tarihçesi, *Aktüel Tıp Dergisi*, 7, 497-499 (1996).
- Hayashi, M., Senba, S., Saito, I., Kitajima, W., Saruta, T., Naunyn Schmiedebergs *Arch. Pharmacol.*, Changes in blood pressure, urinary kallikrein, and urinary prostaglandin E₂ in rats with streptozotocin-induced diabetes, 322 (4), 290-294 (1983).
- Hirsch, I.B., Type 1 diabetes mellitus and the use of flexible insulin regimens, *Am. Fam. Physician.*, 60 (8), 2343-2352 (1999).
- Ho, C., Phenolic compounds in food, *ACS Symp. Ser.*, 506, 2-8 (1991).
- Hsieh, M., Tien, K., Perng, D., Hsiao, J., Chang, S., Liang, H., Chen, H., Tu, S., Diabetic nephropathy and risk factors for peripheral artery disease in Chinese with type 2 diabetes mellitus, *Metabolism*, 58 (4), 504-509 (2009).
- Hsu, F.L., Chen, Y.C., Cheng, J.T., Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats, *Planta Med.*, 66 (3), 228-230 (2000).
- Huang, S.M., Chuang, H.C., Wu, C.H., Yen, G.C., Cytoprotective effects of phenolic acids on methylglyoxal-induced apoptosis in Neuro-2A cells, *Mol. Nutr. Food Res.*, 52 (8), 940-949 (2008).
- Hughes, L., Burton, G.W., Ingold, K.U., Slaby, M., Foster, D.O., Custom design of better in vivo antioxidants structurally related to vitamin E, *ACS Symp. Ser.*, 507, 184-200 (1991).
- Ihara, Y., Toyokuni, S., Uchida, K., Odaka, H., Tanaka, T., Ikeda, H., Haini, H., Seino, Y., Yamada, Y., Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic β cells of GK rats, a model of type 2 diabetes, *Diabetes*, 48 (4), 927-932 (1999).
- Inzucchi, S.E., Classification and diagnosis of diabetes mellitus, In: *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus*, Porte, D.Jr., Sherwin, R.S., Baron, A., McGraw-Hill, New York, 265-277 (2003).
- Januszewski, A.S., Alderson, N.L., Metz, T.O., Thorpe, S.R., Baynes, J.W., Role of lipids in chemical modification of proteins and development of complications in diabetes, *Biochem. Soc. Trans.*, 31 (6), 1413-1416 (2003).
- Javanmardi, J., Stushnoff, C., Locke E., Vivanco, J. M., Antioxidant activity and total phenolic content of Iranian *Ocimum* accessions, *Food. Chem.*, 83 (4), 547-550 (2003).
- Jialal, I., Devaraj, S., Venugopal, S.K., Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy, *Free Radic. Res.*, 36 (12), 1331-1336 (2002).
- Johansen, J.S., Harris, A.K., Rychly, D.J., Ergul, A., Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice, *Cardiovasc. Diabetol.*, 4 (1), 5 (2005).
- Jung, E.H., Kim, S.R., Hwang, I.K., Ha T.Y., Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice, *J. Agric. Food Chem.*, 55 (24), 9800-9804 (2007).

- Jung, H.A., Jung, Y.J., Yoon, N.Y., Jeong, D.M., Bae, H.J., Kim, D., Na, D.H., Choi, J.S., Inhibitory effects of *Nelumbo nucifera* leaves on rat lens aldose reductase, advanced glycation endproducts formation, and oxidative stress, *Food and Chem. Toxicol.*, 46 (12), 3818-3826 (2008).
- Kamai, T., Fukumoto, Y., Gousse, A., Yoshida, M., Davenport, T.A., Weiss, R.A., Latifpour, J., Diabetes-induced alterations in the properties of muscarinic cholinergic receptors in rat vas deferens, *J. Urol.*, 152 (3), 1017-1021 (1994).
- Kamata, K., Kirisawa, H., Changes in electrophysiological properties and noradrenaline response in vas deferens of diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 350 (2-3), 237-241 (1998).
- Kaputlu, İ., Gastrointestinal sistemde non-adrenerjik non-kolinergik nörotransmisyonunda nitrik oksit mediatör rolü, *T. Klin. J. Med. Sci.*, 16 (5), 338-342 (1996).
- Karasu, C., Dewhurst, M., Stevens, E.J., Tomlinson, D.R., Effects of anti-oxidant treatment on sciatic nerve dysfunction in streptozotocin- diabetic rats; comparison with essential fatty acids, *Diabetologia*, 38 (2), 129-134 (1995).
- Katz, S.R., Newman, R.A., Lansky, E.P., *Punica granatum*: heuristic treatment for diabetes mellitus, *J. Med. Food*, 10 (2), 213-217 (2007).
- Kayaalp, S.O., Düz kas fizyolojisi ve farmakolojide kullanılan ölçüm yöntemleri, In: *İzole Organ Deneyleri I: Düz Kas Preparatları*, Bökesoy, A., Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara, 5-22 (1993).
- Keays, R., Diabetes, *Curr. Anaesth. Crit. Care*, 18 (2), 69-75 (2007).
- Kedziora-Kornatowska, K.Z., Luciak, M., Paszkowski, J., Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in the diabetic kidney: Effect of treatment with angiotensin convertase inhibitors, *IUBMB Life*, 49 (4), 303-307 (2000).
- Kenyan, G., Nagy, J., A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 12 (2), 223-229 (2005).
- Khan, B.A., Abraham, A., Leelamma, S., Hypoglycemic action of *Murray Koenigii* (curry leaf), *Brassica juncea* (mustard); mechanism of action, *Indian J. Biochem. Biophys.*, 32 (2), 106-108 (1995).
- Kiff, R. J., Gardiner, S.M., Compton, A.M., Bennett, T., Selective impairment of hindquarters vasodilator responses to bradykinin in conscious Wistar rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus, *Br. J. Pharmacol.*, 103 (2), 1357-1362 (1991).
- Kim, C., Newton, K.M., Knopp, R.H., Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review, *Diabetes Care*, 25 (10), 1862-1868 (2002).
- Kim, D., Sands, J.M., Klein, J.D., Role of vasopressin in diabetes mellitus-induced changes in medullary transport proteins involved in urine concentration in Brattleboro rats, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 286 (4), 760-766 (2004).

- King, K.D., Jones, J.D., Warthen, J., Teachers' topics-Microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus, *Am. J. Pharm. Educ.*, 69 (5), Article 87 (2005).
- King, K.M., Rubin, G., A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin, *Br. J. Nurs.*, 12 (18), 1091-1095 (2003).
- Koç, E., Ayaz, M.,Saran, Y., Turan, B., Streptozotosinle oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda ileum düz kası yapısında ve asetilkoline cevapta gözlenen değişmeler arasındaki ilişki, *T. Klin. J. Med. Res.*, 20 (2), 65-71 (2002).
- Kowluru, R.A., Koppolu, P., Chakrabarti, S., Chen, S., Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants, *Free Radic. Res.*, 37 (11), 1169-1180 (2003).
- Koya, D., King, G.L., Protein kinase C activation and the development of diabetic complications, *Diabetes*, 47 (6), 859-866 (1998).
- Kremer, C.J., Duff, P., Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 190 (5), 1438-1439 (2004).
- Kugino, K., Suzuki, I., Kugino, M., Studies on ACh-induced contraction of ileum in rats. *Nutr. Res.*, 18 (11), 1879-1888 (1998).
- Kumaresan, P., Turner, C.W., Effects of alloxan on feed consumption and on replacement therapy with graded levels of insulin in rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 122 (2), 526-527 (1996).
- Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., Nanjo, K., Sasaki, A., Seino, Y., Ito, C., Shima, K., Nonaka, K., Kadowaki, T., Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of Diabetes mellitus, *Diabetes Res. Clin. Prac.*, 55 (1), 65-85 (2002).
- Kwon, Y.I., Vattem, D.A., Shetty, K., Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 15 (1), 107-118 (2006).
- Larkins, N., Wynn, S., Pharmacognosy: Phytomedicines and their mechanisms pages 291-327 pharmacognosy: phytomedicines and their mechanisms, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 34 (1), 291-327 (2004).
- Larson, R. A., *Naturally Occurring Antioxidants*, Lewis Publishers, New York, 1-8, 1997
- Lee, M., Kim, M., Cho, S., Park, S.A., Park, K., Jung, U. J., Park, H., Choi, M., Hypoglycemic effect of Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* oliv.) leaves in streptozotocin-induced diabetic rats, *Diabetes Res. Clin. Prac.*, 67 (1), 22-28 (2005).
- Lefebvre, P.J., Scheen, A.J., Hypoglicemia, In: Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus, Porte, D.Jr., Sherwin, R.S., Baron, A., McGraw-Hill, New York, 573-587 (2003).

- Lincoln, J., Bokor, J.T., Crowe, R., Griffith, S.G., Haven, A.J., Burnstock, G., Myenteric plexus in streptozotocin-treated rats: Neurochemical and histochemical evidence for diabetic neuropathy in the gut, *Gastroenterology*, 86 (4), 654-661 (1984).
- Linder, M.E., Gilman, A.G., G proteins, *Sci. Am.*, 267 (1), 36-43 (1992).
- Lodovici, M., Guglielmi, F., Meoni M., Dolara P., Effect of natural phenolic acids on DNA oxidation *in vitro*, *Food. Chem. Toxicol.*, 39 (12), 1205-1210 (2001).
- Longhurst, P.A., The effect of testosterone or insulin treatment on contractile responses of the rat vas deferens following castration or streptozotocin-induced diabetes mellitus, *Gen. Pharmacol.*, 21 (4), 427-434 (1990).
- Ma, Y.Q., Ye, X.Q., Fang, Z.X., Chen, J.C., Xu, G.H., Liu, D.H., Phenolic compounds and antioxidant activity of extracts from ultrasonic treatment of Satsuma Mandarin (*Citrus unshiu* Marc.) peels, *J. Agric. Food. Chem.*, 56 (14), 5682-5690 (2008).
- Madhu, C.G., Devi, D.B., Protective antioxidant effect of vitamins C and E in streptozotocin induced diabetic rats, *Indian J. Exp. Biol.*, 38, 101-104 (2000).
- Madsen, O., Stem cells and diabetes treatment, *APMIS*, 113 (11-12), 858-875 (2005).
- Marinova E.M., Yanishlieva, N.V., Antioxidant activity and mechanism of action of some phenolic acids at ambient and high temperatures, *Food Chem.*, 81 (2), 189-197 (2003).
- Maritim, A.C., Moore, B.H., Sanders, R.A., Watkins, J.B., Effects of melatonin on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats, *Int. J. Toxicol.*, 18, 161-166 (1999).
- Matsuda, H., Wang, T., Managi, H., Yoshikawa, M., Structural requirements of flavonoids for inhibition of protein glycation and radical scavenging activities, *Bioorg. Med. Chem.*, 11 (24), 5317-5323 (2003).
- McCue, P., Vатtem, D., Shetty, K., Inhibitory effect of clonal oregano extracts against porcine pancreatic amylase *in vitro*, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 13 (4), 401-408 (2004).
- McCullough, J.L., Armstrong, S.R., Hegde, S.S., Beattie, D.T., The 5-HT_{2B} antagonist and 5-HT₄ agonist activities of tegaserod in the anaesthetized rat, *Pharmacol. Res.*, 53 (4), 353-358 (2006).
- McCune, L.M., Johns, T., Antioxidant activity relates to plant part, life form and growing condition in some diabetes remedies, *J. Ethnopharmacol.*, 112 (3), 461-469 (2007).
- McIntyre, K.L., Harris, C.S., Saleem, A., Beaulieu, L.P., Ta, C.A., Haddad, P.S., Arnason, J.T., Seasonal phytochemical variation of anti-glycation principles in Lowbush Blueberry (*Vaccinium angustifolium*), *Planta Med.*, 75 (3), 286-92 (2009).

- Millan, M.J., Marin, P., Bockaert, J., la Cour, C.M., Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions, *Trends Pharmacol. Sci.*, 29 (9), 454-464 (2008).
- Miller, J., Management of diabetic ketoacidosis, *J. Emerg. Nurs.*, 25 (6), 514-519 (1999).
- Miller, M.A.W., Morgan, R.J., Thompson, C.S., Mikhailidis, D.P., Jeremy, J.Y., Adenylate and guanylate cyclase activity in the penis and aorta of the diabetic rat: An *in vitro* study, *Br. J. Urol.*, 74 (1), 106-111 (1994).
- Milne, G.L., Gao, L., Brooks, J.D., Morrow, J.D., The role of oxidative stress in diseases associated with overweight and obesity, oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes and the metabolic syndrome, Packer, L., Sies, H., CRC Press, Boca Raton, 33-35 (2008).
- Minussi, R.C., Rossi, M., Bologna, L., Cordi, L., Rotilio, D., Pastore, G.M., Durán, N., Phenolic compounds and total antioxidant potential of commercial wines, *Food Chem.*, 82, 409-416 (2003).
- Mitra, S.K., Gopumadhavan, S., Muralidhar, T.S., Anturlikar, S.D., Sujatha, M.B., Effect of D-400, a herbomineral preparation on lipid profile, glycated haemoglobin and glucose tolerance in streptozotocin induced diabetes in rats, *Indian J. Exp. Biol.*, 33 (10), 798-800 (1995).
- Montonen, J., Knekt, P., Järvinen, R., Reunanen, A., Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 27 (2), 362-366 (2004).
- Moran, J. F., Klucas, R. V., Grayer, R.J., Abian, J., Becana, M., Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legume tissues: Prooxidant and antioxidant properties, *Free. Radic. Biol. Med.*, 22 (5), 861-870 (1997).
- Mukherjee, P.K., Maiti, K., Mukherjee, K., Houghton, P.J., Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials, *J. Ethnopharmacol.*, 106 (1), 1-28 (2006).
- Mukherjee, P.K., Pal, S.R., Saha, K., Saha, B.P., Hypoglycemic activity of *Nelumbo nucifera* Gaertn. (Nymphaeaceae) rhizome (methanolic extract) in streptozotocin-induced diabetic rats, *Phytother. Res.*, 9 (7), 522-524 (1995).
- Murali, B., Upadhyaya, U.M., Goyal, R.K., Effect of chronic treatment with *Enicostemma littorale* in non-insulindependent diabetic (NIDDM) rats, *J. Ethnopharmacol.*, 81 (2), 199-204 (2002).
- Nakagawa, T., Yokozawa, T., Terasawa, K., Shu, S., Juneja, L.R., Protective activity of green tea against free radical- and glucose-mediated protein damage, *J. Agric. Food Chem.*, 50 (8), 2418-2422 (2002).
- Nakano, I., Tsugawa, T., Shinohara, R., Watanabe, F., Fujita, T., Nagata, M., Kato, T., Himeno, Y., Kobayashi, T., Fujiwara, K., Nagata, M., Itoh, M., Nagasaka, A., Urinary sorbitol measurement and the effect of an aldose reductase inhibitor on its concentration in the diabetic state, *J. Diabetes Complicat.*, 17 (6), 337-342 (2003).

- Namiki, M., Antioxidants/Antimutagens in food, *Food. Sci. Nutr.*, 29 (4), 273-300 (1990).
- Napoli, C., Ignarro, L.J., Nitric Oxide and Atherosclerosis, *Nitric Oxide*, 5 (2), 88-97 (2001).
- Nickander, K.K., Schmelzer, J.D., Rohwer, D.A., Low, P.A., Effect of alpha-tocopherol deficiency on indices of oxidative stress in normal and diabetic peripheral nevre, *J. Neurol. Sci.*, 126 (1), 6-14 (1994).
- Nowak, T.V., Harrington, B., Kalbfleisch, J.H., Amatruda, J.M., Evidence for abnormal cholinergic neuromuscular transmission in diabetic rat small intestine, *Gastroenterology*, 91 (1), 124-132 (1986).
- Noyan, A., Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan A.Ş., Ankara, 417-418, (2000).
- Obrosova, I.G., How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve?, *Int. Rev. Neurobiol.*, 50, 3-35 (2002).
- Oh, T.K., Li, M.Z., Kim, S.T., Gene therapy for diabetes mellitus in rats by intramuscular injection of lentivirus containing insulin gene, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 71 (3), 233-240 (2006).
- Oktay, Ş., Otonom sinir sistemi farmakolojisine giriş, In: Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı, Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ., Melli, M., Gazi Kitabevi, Ankara, 109-121 (2000).
- Okutan, H., Özçelik, N., Yılmaz, H.R., Uz, E., Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart, *Clin. Biochem.*, 38 (2), 191-196 (2005).
- Olah, N.K., Radu, L., Mogosan, C., Hanganu, D., Gocan, S., Phytochemical and pharmacological studies on *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiaceae) hydroalcoholic extracts, *J. Pharmaceut. Biomed.*, 33 (1), 117-123 (2003).
- Ono, Y., Hattori, E., Fukaya, Y., Imai, S., Ohizumi, Y., Anti-obesity effect of *Nelumbo nucifera* leaves extract in mice and rats, *J. Ethnopharmacol.*, 106 (2), 238-244 (2006).
- Oster, M.H., Uriu-Hare, J.Y., Trap, C.L., Stern, J.S., Keen, C.L., Dietary macronutrient composition influences tissue trace element accumulation in diabetic Sprague-Dawley rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 207 (1), 67-75 (1994).
- Özçelikay, A.T., Pekiner, C., Arı, N., Öztürk, Y., Altan, V.M., The effect of vanadyl treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats, *Diabetologia*, 37 (6), 572-578 (1994).
- Öztürk Y., Yıldızoglu-Arı N., Altan V.M., Altered alpha-adrenergic responses of vas deferens to noradrenaline and tyramine from rats with short- and long-term alloxan diabetes, *Gen. Pharmacol.*, 25 (7), 1519-1524 (1994d).
- Öztürk, Y., Altan, V.M., Yıldızoglu-Arı, N., Duration-dependent changes in calcium responsiveness in the alloxan-diabetic rat intestine, *J. Diabetes Complicat.*, 10 (5), 288-293 (1996a).

- Öztürk, Y., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı, N., Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions, *Pharmacol. Rev.*, 48 (1), 69-112 (1996b)
- Öztürk, Y., Aydın, S., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı, N., Özçelikay, A.T., Effects of short- and long-term streptozotocin-diabetes on smooth muscle calmodulin levels, *Cell Calcium*, 16 (2), 81-86 (1994c).
- Öztürk, Y., Aydın, S., Effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin on calcium responsiveness of the rat vas deferens, *Life. Sci.*, 78 (10), 1084-1090 (2006).
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Altan, N., Altan, V.M., Effect of lithium on gastro-intestinal complications in alloxan-diabetic rats, *Gen. Pharmacol.*, 23 (4), 769-773 (1992).
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Altan, V.M., Karasu, Ç., Altered responses to calcium and trifluoperazine in K⁺-depolarized duodenum from alloxan-diabetic rats, *Pharmacol. Res.*, 19 (9), 597-608, (1987).
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Özüarı, A., Altan, V.M., The effects of glyburide and insulin on the decreased beta-adrenergic responsiveness of the gastrointestinal tract in rats with non-insulin-dependent diabetes, *Gen. Pharmacol.*, 25 (7), 1511-1517 (1994a).
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Pekiner, C., Özçelikay, A.T., Altan, V.M., Vanadate treatment reverses gastrointestinal complications in the streptozotocin-diabetic rats, *Gen. Pharmacol.*, 25 (6), 1109-1114 (1994b).
- Park, S., Lee, S., Antioxidant and prooxidant properties of ascorbic acid on hepatic dysfunction induced by cold ischemia/reperfusion, *Eur. J. Pharmacol.*, 580 (3), 401-406 (2008).
- Penckofer, S., Schwertz, D., Florczak, K., Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and prooxidants, *J. Cardiovasc. Nurs.* 16 (2), 68-85 (2002).
- Peredo, H., Agostini, M.D., Gimeno, M.F., Borda, E.S., Hypersensitivity to norepinephrine in vasa deferentia from diabetic rats. Possible participation of metabolic products of arachidonic acid, *Prostaglandins Leukot. Med.*, 15 (2), 229-239 (1984).
- Peredo, H., Borda, E., The effects of norepinephrine and acetylcholine in the rat vas deferens from normal and diabetic rats: Influence of ouabain and verapamil, *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 7 (11), 573-577 (1985).
- Peungvicha, P., Temsiririkkul, R., Prasain, J.K., Tezuka, Y., Kadota, S., Thirawarapan, S.S., Watanabe, H., 4-Hydroxybenzoic acid: A hypoglycemic constituent of aqueous extract of Pandanus odoratus root, *J. Ethnopharmacol.*, 62 (1), 79-84 (1998b).
- Peungvicha, P., Thirawarapan, S.S., Watanabe, H., Possible mechanism of hypoglycemic effect of 4-hydroxybenzoic acid, a constituent of Pandanus odoratus root, *Jpn. J. Pharmacol.*, 78 (3), 395-398 (1998a).

- Peyrat-Maillard, M.N., Bonnely, S., Berset, C., Determination of the antioxidant activity of phenolic compounds by coulometric detection, *Talanta*, 51 (4), 709-716 (2000).
- Peyrou, J., Sternberg, M., Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes, *Pathol. Biol.*, 54 (7), 405-419 (2006).
- Pieper, G. M., Siebeneich, W., Roza, A. M., Jordan, M., Adams, M.B., Chronic treatment in vivo with dimethylthiourea, a hydroxyl radical scavenger, prevents diabetes-induced endothelial dysfunction, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 28 (6), 741-745 (1996).
- Pieper, G.M., Siebeneich, W., Olds, C.L., Felix, C.C., Soldato, P.D., Vascular protective actions of a Nitric oxide aspirin analog in both *in vitro* and *in vivo* models of diabetes mellitus, *Free. Radic. Biol. Med.*, 32 (11), 1143-1156 (2002).
- Pieper, G.M., Siebeneich, W., Oral administration of the antioxidant, *N*-acetylcysteine, abrogates diabetes-induced endothelial dysfunction, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 32 (1), 101-105 (1998).
- Pinna, C., Bolego, C., Puglisi, L., Effect of substance P and capsaicin on stomach fundus and ileum of streptozocin-diabetic rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 276 (1-2), 61-69 (1995).
- Pitkanen, O.M., Martin, J.M., Hallman, M., Akerblom, H.K., Sariola, H., Andersson, S.M., Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat, *Life Sci.*, 50 (5), 335-339 (1992).
- Prat, M.L., López-González, A., Ruiz, M.A., Barbas, C., Ultrasound-assisted extraction for rapid determination of Zn, Cu, Fe, Mg and Mn in liver of diabetic rats under different antioxidant treatments, *J. Pharmaceut. Biomed.*, 49 (4), 1040-1044 (2009).
- Price, S.R., Bailey, J.L., Wang, X., Jurkovitz, C. England, B.K., Ding, X., Phillips, L.S., Mitch, W.E., Muscle wasting in insulinopenic rats results from activation of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome proteolytic pathway by a mechanism including gene transcription, *J. Clin. Invest.*, 98 (8), 1703-1708 (1996).
- Rahimi, R., Nikfar, S., Larijani, B., Abdollahi, M., A Review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications, *Biomed. Pharmacother.*, 59 (7), 365-373 (2005).
- Ramkumar, K.M., Rajaguru, P., Latha, M., Ananthan, R., Effect of *Gymnema montanum* leaves on red blood cell resistance to oxidative stress in experimental diabetes, *Cell Biol Toxicol.*, 24 (3), 233-241 (2008).
- Ramos, O.L., Diabetes mellitus and hypertension. State of the art lecture, *Hypertension*, 11(2 Pt 2), I14-8 (1988).
- Raymond, J.R., Hereditary and acquired defect in signaling through the hormone-receptor G protein complex, *Am. J. Physiol.*, 266(2), 163-174 (1994).
- Reimann, M., Bonifacio, E., Solimena, M., Schwarz, P.E.H., Ludwig, B., Hanefeld, M. & Bornstein, S.R., An update on preventive and regenerative therapies in diabetes mellitus, *Pharmacol. Ther.*, 121 (3), 317-331 (2009).

- Richardson, D., Vinik, A., Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus, *Curr. Diabet. Rep.*, 2 (6), 501-509 (2002).
- Robbins R.J., Phenolic acids in foods: An overview of analytical methodology, *J. Agric. Food Chem.*, 51 (10), 2866–2887 (2003).
- Robertson, K.E., Glazer, N.B., Campbell, R.K., The latest developments in insulin injection devices, *Diabetes Educ.*, 26 (1), 135-52 (2000).
- Robertson, R.P., Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 6 (6), 615-619 (2006).
- Rodrigues, B., Poucheret, P., Battell, M.L., McNeill, J.H., Streptozotocin-induced diabetes: Induction, mechanism(s), experimental models of diabetes, McNeill, J.H., CRC Press LLC, Florida, 3-5 (1999).
- Rösen, P., Du, X., Tschöpe, D., Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by α -tocopherol?, *Mol. Cell. Biochem.*, 188 (1-2), 103-111 (1998).
- Ross, G., Gestational diabetes, *Aust. Fam. Physician.*, 35 (6), 392-396 (2006).
- Ryu, J.K., Lee, T., Kim, D.J., Park, I.S., Yoon, S.M., Lee, H.S., Song, S.U., Suh, J.K., Free radical scavenging activity of korean red ginseng for erectile dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus rats, *Urology*, 65 (3), 611-615 (2005).
- Sabu, M.C., Kuttan, R., Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property, *J. Ethnopharmacol.*, 81 (2), 155-160 (2002).
- Sachdewa, A., Khemani, L.D., Effect of *Hibiscus rosa sinensis* Linn. ethanol flower extract on blood glucose and lipid profile in streptozotocin induced diabetes in rats, *J. Ethnopharmacol.* 89 (1), 61-66 (2003).
- Saini, A.K., Kumar, A., Sharma, S.S., Preventive and curative effect of edaravone on nerve functions and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy, *Eur. J. Pharmacol.*, 568 (1-3), 164-172 (2007).
- Sakai, Y., Aihara, K., Honda, H., Inuzu, M., Calcium mobilization and phosphatidylinositol turnover in vas deferens smooth muscle of diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 162 (3), 475-481 (1989).
- Sakai, Y., Honda, H., Hyperactivity of Ca^{++} channels in vasa deferentia smooth muscle of diabetic rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 27 (?), 227-229 (1987).
- Sakihama, Y., Cohen, M.F., Grace, S.C., Yamasaki, H., Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants, *Toxicology*, 177 (1), 67-80 (2002).
- Santos, M.R.V., Marchioro, M., Antonioli, A.R., Lead effects on non-adrenergic non-cholinergic relaxations in the rat gastric fundus, *Toxicol. In Vitro*, 20 (1), 38-42 (2006).
- Schmalhausen, E.V., Zhlobek, E.B., Shalova, I.N., Firuzi, O., Saso, L., Muronetz, V.I., Antioxidant and prooxidant effects of quercetin on glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *Food Chem. Toxicol.*, 45 (10), 1988-1993 (2007).

- Schmidt, R.E., Nelson, J.S., Johnson, E.M., Experimental diabetic autonomic neuropathy, *Am. J. Pathol.*, 103 (2), 210-225 (1981).
- Sergediené, E., Jönsson, K., Szymusiak, H., Tyrakowska, B., Ivonne M. C. M. Rietjens, Narimantas Čėnas, Prooxidant toxicity of polyphenolic antioxidants to HL-60 cells: description of quantitative structure-activity relationships, *FEBS Letters*, 462 (3), 392-396 (1999).
- Shahidi, F., Naczki, M., Food phenolics, sources, chemistry, effects, applications, Technomic Publication, Pennsylvania, 247-249 (1995).
- Sherman, B.D., An excerpt from the medical textbook contemporary ayurveda, Churchill Livingstone, Edinburgh, (1998).
- Shih, C.C., Wu, Y.W., Lin, W.C., Antihyperglycemic and antioxidant properties of *Anoectochilus Formosanus* in diabetic rats, *Clin. Exp. Pharmacol.*, 29 (8), 684-688 (2002).
- Siemionow, M., Kùlahçı, Y., Ađaođlu, G., Diabetic neuropathy: Pathogenesis and treatment, In: *Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders*, Qureshi, G.A., Pervaz, S.H., Elsevier, 543-579 (2007).
- Sies, H., Oxidative stress: oxidants and antioxidants, *Exp. Physiol.*, 82 (2), 291-295 (1997).
- Simmons, D., Walters, B.N., Rowan, J.A., McIntyre, H.D., Metformin therapy and diabetes in pregnancy, *Med. J. Aust.*, 180 (9), 462-464 (2004).
- Simon, M.I., Strathman, M.P., Gautam, N., Diversity of G proteins in signal transduction, *Science*, 252 (5007), 802-808 (1991).
- Singh, S.K., Rastogi, A., Gestational diabetes mellitus, Diabetes and Metabolic Syndrome, *Clin. Res. Rev.*, 2 (3), 227-234 (2008).
- Sircar, D., Roychowdhury, A., Mitra, A., Accumulation of *p*-hydroxybenzoic acid in hairy roots of *Daucus carota*, *J. Plant. Physiol.*, 164 (10), 1358-1366 (2007).
- Skerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hras, A. R., Simonic, M., Knez, Z., Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities, *Food. Chem.*, 89 (2), 191-198 (2005).
- Skyrne-Hibes, R.A.P., O'Brien, R.C., Berry, K.L., Meredith, I.T., Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled study, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 36 (1), 94-102 (2000).
- Smith, C.P., Diabetic ketoacidosis, *Curr. Paediatr.*, 16 (2), 111-116 (2006).
- Sohn, D.H., Kim, Y.C., Oh, S.H., Park, E.J., Li, X., Lee, B.H., Hepatoprotective and free radical scavenging effects of *Nelumbo nucifera*, *Phytomedicine* 10 (2-3), 165-169 (2003).
- Soulié, M.L., Cros, G., Serrano, J.J., Bali, J.P., Impairment of contractile response to carbachol and muscarinic receptor coupling in gastric antral smooth muscle cells isolated from diabetic streptozotocin-treated rats and db/db mice, *Mol. Cell Biochem.*, 109 (2), 185-188 (1992).

- Sousa, W.R., Rocha, C., Cardoso, C.L., Silva, S., Zanoni, M., Determination of the relative contribution of phenolic antioxidants in orange juice by voltammetric methods, *J. Food Compos. Anal.*, 17 (5), 619-633 (2004).
- Sperling, M.A., Diabetes mellitus, In: *Pediatric endocrinology*, Sperling, M.A., WB Saunders, Inc., Philadelphia, 324-366 (2002).
- Sriplang, K., Adisakwattana, S., Rungsipipat, A., Yibchok-anun, S., Effects of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract on plasma glucose concentration and lipid profile in normal and streptozotocin-induced diabetic rats, *J. Ethnopharmacol.*, 109 (3), 510-514 (2007).
- Srivastava, S.K., Ramana, K.V., Bhatnagar, A., Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options, *Endocr. Rev.*, 26 (3), 380-392 (2005).
- Sroka, Z., Cisowski, W., Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids, *Food Chem. Toxicol.*, 41 (6), 753-758 (2003).
- Strader, C.D., Fong, T.M., Tota, M.R., Underwood, D., Structure and function of G protein-coupled receptors, *Annu. Rev. Biochem.*, 63, 101-132 (1994).
- Sugihara, N., Arakawa, T., Ohnishi, M., Furuno, K., Anti- and pro-oxidative effects of flavonoids on metal-induced lipid hydroperoxide-dependent lipid peroxidation in cultured hepatocytes loaded with alpha-linolenic acid, *Free Radic. Biol. Med.*, 27 (11-12), 1313-1323 (1999).
- Summers, C.B., Felton, G.W., Prooxidant effects of phenolic acids on the generalist herbivore *Helico_ erpa zea* (Lepidoptera: Noctuidae): potential mode of action for phenolic compounds in plant anti-herbivore chemistry, *Insect Biochem. Molec. Biol.*, 24 (9), 943-953 (1994).
- Tamborlane, W.V., Swan, K., Weinzimer, S.A., Hypoglycemia in childhood type 1 diabetes mellitus: Understanding and managing the dark side of intensive insulin therapy, *Insulin*, 2 (4), 157-165 (2007).
- Taniyama, Y., Griendling, K.K., Reactive oxygen species in the vasculature: Molecular and cellular mechanisms, *Hypertension*, 42(6), 1075-1081 (2003).
- Tapiero, H., Tew, K. D., Nguyen Ba, G., Mathé, G., Polyphenols: Do they play a role in the prevention of human pathologies?, *Biomed. Pharmacother.*, 56 (4), 200-207 (2002).
- Taylor, P.D., Poston, L., The effect of hyperglycaemia on function of rat isolated mesenteric resistance artery, *Br. J. Pharmacol.*, 113 (3), 801-808, (1994).
- Tesfamariam, B., Cohen, R.A., Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 263 (2 Pt 2), 321-326 (1992).
- Tezuka, Y., Stampoulis, P., Banskota, A.H., Awale, S., Tran, K.Q., Saiki I., Kadota, S., Constituents of the Vietnamese medicinal plant *Orthosiphon stamineus*, *Chem. Pharm. Bull.*, 48 (11), 1711-1719 (2000).

- Thompson, K.H., Godin, D.V., Micronutrients and antioxidants in the progression of diabetes, *Nutr. Res.*, 15 (9), 1377-1410 (1995).
- Tomizawa, H., Yamazaki, M., Kunika, K., Itakura, M., Yamashita, K., Association of elastin glycation and calcium deposit in diabetic rat aorta, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 19 (1), 1-8 (1993).
- Tuck, K.L., Hayball, P.J., Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects, *J. Nutr. Biochem.*, 13 (11), 636-644 (2002).
- Tuğrul, İ., Non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir sistemi ve etkileyen ilaçlar, *T. Klin. J. Med. Sci.*, 1 (18), 73-80 (2005).
- Turko, I.V., Marcondes, S., Murad, F., Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 281 (6), 2289-2294 (2001).
- Uehara, K., Sugimoto, K., Wada, R., Yoshikawa, T., Marukawa, K., Yasuda, Y., Kimura, Y., Yagihashi, S., Effects of cilostazol on the peripheral nerve function and structure in STZ-induced diabetic rats, *J. Diabetes Complicat.*, 11 (3), 194-202 (1997).
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 39 (1), 44-84 (2007).
- Van Dam, P.S., Van Asbeck, B.S., Erkelens, D.W., Marx, J.J., Gispen, W.H., Bravenboer, B., The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications, *Diabetes Metab. Rev.*, 11 (3), 181-192 (1995).
- Venkat-Ratnam, D., Ankola, D.D., Bhardwaj, V., Sahana, D.K., Ravi-Kumar, M.N.V., Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective, *J. Control. Release*, 113 (3), 189-207 (2006).
- Vessby, J., Basu, S., Mohsen, R., Berne, C., Vessby, B., Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus, *J. Intern. Med.*, 251 (1), 69-76 (2002).
- Vieira, O., Laranjinha, J., Madeira, V., Almeida, L., Cholesteryl ester hydroperoxide formation in myoglobin-catalyzed low density lipoprotein oxidation : Concerted antioxidant activity of caffeic and *p*-coumaric acids with Ascorbate, *Biochem. Pharmacol.*, 55 (3), 333-340 (1998).
- Vinik, A., Neuropathy: New concepts in evaluation and treatment, *South Med. J.*, 95 (1), 21-23 (2002).
- Vuong, T., Martineau, L.C., Ramassamy, C., Matar, C., Haddad, P.S., Fermented Canadian lowbush blueberry juice stimulates glucose uptake and AMP-activated protein kinase in insulin-sensitive cultured muscle cells and adipocytes, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 85 (9), 956-965 (2007).
- Wascher, T.C., Toplak, H., Krejs, G.J., Simecek, S., Kukovetz, W.R., Graier, W.F., Intracellular mechanisms involved in D-glucose-mediated amplification of agonist-induced Ca²⁺ response and EDRF formation in vascular endothelial cells, *Diabetes*, 43 (8), 984-991 (1994).

- Weinzimer, S.A., Swan, K.L., Sikes, K.A., Ahern, J.H., Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes, *Pediatr. Diabetes*, 7 (4), 15-19 (2006).
- Wild, S., Roglic, G., Gren, A., Sicree, R., King, H., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, 27 (5), 1047-1053 (2004).
- Wollgast, J., Anklam, E., Polyphenols in chocolate: Is there a contribution to human health?, *Food. Res. Intern.*, 33 (6), 449-459 (2000).
- Wong, M.C., Chung, J.W., Wong, T.K., Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review, *BMJ*, 335 (7610), 87 (2007).
- World Health Organization, Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, World Health Organization, Geneva, 1-3 (2006).
- World Health Organization, Department of noncommunicable disease surveillance, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, World Health Organization, Geneva, 2 (1999).
- Yamanaka, N., Oda, O., Nagao, S., Prooxidant activity of caffeic acid, dietary non-flavonoid phenolic acid, on Cu²⁺-induced low density lipoprotein oxidation, *FEBS Lett.*, 405 (2), 186-190 (1997).
- Yıldızoğlu-Arı, N., Altınkurt, O., Öztürk, Y., Altan, V.M., Pekiner, C., Karasu, Ç., Decreased gastro-intestinal responses to salbutamol and serotonin in streptozotocin-induced diabetes: Improving effect of insulin *in vitro* and *in vivo*, *Gen. Pharmacol.*, 19 (5), 665-668 (1988).
- Young, A.J., Lowe, G.M., Antioxidant and Prooxidant Properties of Carotenoids, *Arch. Biochem. Biophys.*, 385 (1), 20-27 (2001).
- Yuan, S., Liu, Y., Zhu, L., Vascular complications of diabetes mellitus, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 26 (12), 977-978 (1999).
- Zago, M.P., Oteiza, P.J., The antioxidant properties of zinc: Interactions with iron and antioxidants, *Free Radic. Biol. Med.*, 31 (2), 266-274 (2001).
- Zangen S.W., Yaffe P., Shechtman S., Zangen D.H., Ornoy A., The role of reactive oxygen species in diabetes-induced anomalies in embryos of Cohen diabetic rats, *Int. J. Exp. Diabet. Res.*, 3 (4), 247-255 (2002).
- Zbidi, H., Salido, S., Altarejos, J., Perez-Bonilla, M., Bartegi, A., Rosado, J.A., Salido, G.M., Olive tree wood phenolic compounds with human platelet antiaggregant properties, *Blood Cells Mol. Dis.*, 42 (3), 279-285 (2009).



**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU KARARI**

TOPLANTI TARİHİ :14. 02. 2008
TOPLANTI SAYISI : 07
DOSYA KAYIT NUMARASI : 38
KARAR NUMARASI : 38-1
ARAŞTIRMACILAR :Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Arş. Gr. Nurcan BEKTAŞ
HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI : Wistar Sıçan (erkek)

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'ün araştırma yürütücüsü olduğu 38/2008 kayıt numaralı ve "*Bazı doğal fenolik bileşiklerin deneysel modellerde diyabet ve diyabetik komplikasyonlar üzerine etkileri*" konulu çalışma; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesi'ne göre değerlendirilmiş ve kabul edilerek onaylanmasına karar verilmiştir.


Prof. Dr. Kevser EROL (Başkan)

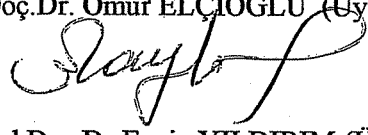

Prof. Dr. Kubilay UZUNER (Üye)

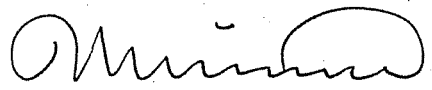
Doç. Dr. Emel ULUPINAR. (Üye)


Prof. Dr. Hasan V. GÜNEŞ (Üye)

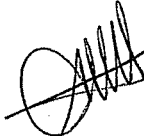

Doç. Dr. Ömür ELÇİOĞLU (Üye)

Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS (Üye)


Yrd. Doç. Dr. Engin YILDIRIM (Üye)


Vet. Hek. Sümmani DEMİRCİ (Üye)


Avukat Şükrü KIRDEMİR (Üye)


Vet. Hek. Refik ARTAN (Üye)

