



**DENEYSEL TİP 2 DİYABET OLUŞTURULAN
RATLARDA GRAVİOLA YAĞ EKSTRESİNİN
ADİPOKİN, SEREBRAL, KARDİYAK VE
BAĞIRSAK YANITI İLE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Mehmet Emin ŞAHİN

Yüksek Lisans Tezi

Organik Tarım İşletmeciliği

Ana Bilim Dalı

Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

2025

(Her Hakkı Saklıdır)

T.C.
BAYBURT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ORGANİK TARIM İŞLETMECİLİĞİ ANA BİLİM DALI
ORGANİK TARIM İŞLETMECİLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**DENEYSEL TİP 2 DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA GRAVİOLA YAĞ
EKSTRESİNİN ADİPOKİN, SEREBRAL, KARDİYAK VE BAĞIRSAK YANITI
İLE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Emin ŞAHİN

Danışman: Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

BAYBURT- 2025

KABUL VE ONAY

Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR danışmanlığında, Mehmet Emin ŞAHİN tarafından hazırlanan “Deneysel Tip 2 Diyabet Oluşturulan Ratlarda Graviola Yağ Ekstresinin Adipokin, Serebral, Kardiyak ve Bağırsak Yanıtı İle Bazı Biyokimyasal Parametreleri Üzerine Etkisi” başlıklı bu çalışma, 06.01.2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL

Üye : Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN

Bu tezin kabulü Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/...../20... tarih ve 20...../.....-..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Bünyamin ALIM
Enstitü Müdürü

BEYANNAME

Bayburt Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR danışmanlığında hazırlamış olduğum “Deneyisel Tip 2 Diyabet Oluşturulan Ratlarda Graviola Yağ Ekstresinin Adipokin, Serebral, Kardiyak ve Bağırsak Yanıtı İle Bazı Biyokimyasal Parametreleri Üzerine Etkisi” başlıklı yüksek lisans tezimin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

06.01.2025

Mehmet Emin ŞAHİN



ÖN SÖZ

Yüksek Lisans eğitim süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen, süreç boyunca bütün çalışma ve uğraşlarını bırakarak zaman ayıran, saygıdeğer danışman hocam Sn. Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitim dönemi süresince katkıları için başta Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL ve Organik Tarım İşletmeciliği Ana Bilim Dalı hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, istatistiksel analizlerle ilgili Doç. Dr. Emre TEKCE hocama desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Her koşulda yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunuyorum.

Mehmet Emin ŞAHİN

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DENEYSEL TİP 2 DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA GRAVİOLA YAĞ EKSTRESİNİN ADİPOKİN, SEREBRAL, KARDİYAK VE BAĞIRSAK YANITI İLE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet Emin ŞAHİN

Bayburt Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Organik Tarım İşletmeciliği Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Bayburt-2025, Sayfa: 85

Diabetes mellitus (DM), pankreasın insülin sekresyonunun mutlak veya nispi yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan, kronik hiperglisemi ile karakterize dünyada prevalansı giderek artış gösteren metabolize bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı STZ ile deneysel Tip 2 diyabetli ratlarda farklı oranda graviola yağ ekstresi kullanımının adipokin, kardiyak yanıtı, bağırsak ve mitokondriyal fonksiyonu üzerine etkisi ile bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesidir. Bu amaçla 8-10 haftalık yaş aralığında ve ortalama 195-215 g ağırlığında 64 adet yetişkin erkek Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Ratlar deney öncesinde canlı ağırlık ortalamaları eşit, her bir grupta 8 rat olacak şekilde rastgele seçilerek Kontrol (K), G100, G200, G300; Diyabet Kontrol (DK), DG100, DG200, DG300 olmak üzere, 8 grup oluşturuldu. Kontrol (K) grubu, ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak enjekte edilerek sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Deneysel olarak diyabet oluşturulması için DK ve DR100, DR200, DR300 gruplarında yer alan sıçanlara %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p yolla uygulandı. Enjeksiyon uygulamasından 72 saat sonra açlık kan şekeri ölçümleri için kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz ölçümü yapıldı. Kan serum glukoz düzeyi 250 mg/dl veya üzerinde tespit edilen sıçanlar Tip 2 diyabetli olarak kabul edildi. K ve DK gruplarında yer alan hayvanlara diğer gruplarla aynı standardın oluşturulabilmesi için deney süresi boyunca i.p. olarak serum fizyolojik (SF) uygulaması yapıldı. G100, G200 ve G300 grupları ile DG100, DG200 ve DG300 gruplarında 21 gün süre ile 100, 200 ve 300 mg/kg dozunda graviola yağ ekstresi oral gavaj yoluyla uygulandı. Ratlar tüm deney süresince polipropilen kafeslerde optimum laboratuvar koşulları altında (22°C, 12 saat karanlık/aydınlık), *ad libitum* olacak şekilde günlük içme suyu ve standart sıçan yemi ile beslendi. Araştırmanın 0. ve 21. günlerinde tüm deneklerin kuyruk veninden (*vena caudalis*) kan örnekleri alındı. Alınan serum örneklerinde apelin, asprosin, irisin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Kardiyak Troponin I (cTnI), Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) düzeyleri ELISA yöntemiyle, biyokimyasal parametreler ise tam otomatik biyokimya cihazı

Cobas 8000 (Roche, Almanya) ile ölçülerek değerlendirildi. Çalışma gruplarında yer alan ratların canlı ağırlık değişimi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında STZ grubunda azalırken, G300 ve DG300 grubunda DK grubuna göre belirgin bir artış meydana gelmiştir ($p < 0.01$). Elde edilen sonuçlar doğrultusunda ortalama serum irisin, BDNF, LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein, Low-density lipoprotein), AST (Aspartat Aminotransferaz), ALP (Alkalen Fosfataz), ALT (Alanin Aminotransferaz), insulin düzeyleri DK grubunda çalışmanın 0 ve 21. günlere ait düzeyleri sırasıyla en düşük düzeyde iken GOE (graviola oil extract) doz artışına bağlı olarak DR300 grubunda olarak belirlendi ($p < 0.01$). Diğer yandan ortalama serum asprosin, VLDL ve glukoz düzeyleri DK düzeylerinde en yüksek düzeyde iken GOE doz artışına bağlı DG 300 gruplarında azalma tespit edildi ($p < 0.01$). Sonuç olarak, sıçanlarda 300 mg/kg graviola yağ ekstresi uygulamasının olumsuz bir etki oluşturmamasının yanı sıra, diyabette meydana gelen bozulmuş glukoz metabolizmasında, insülin direncinin iyileştirilmesinde yararlı olabileceği ancak daha kapsamlı araştırmaların arttırılmasının gerekli ve faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet mellitus, apelin, asprosin, irisin, BDNF, cTnI, GLP-1, graviola, biyokimyasal parametreler.

ABSTRACT

M. SC. THESIS

EFFECTS OF GRAVIOLA OIL EXTRACT ON ADIPOKINE, CEREBRAL, CARDIAC AND INTESTINAL RESPONSE AND SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES

Mehmet Emin ŞAHİN

Bayburt University

Institute of Graduate Studies

Department of Organic Agriculture Management

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Bayburt-2025, Pages: 85

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease with an increasing prevalence worldwide, characterized by chronic hyperglycemia, resulting from absolute or relative insufficiency of insulin secretion by the pancreas, insulin ineffectiveness or structural defects in the insulin molecule, causing disorders in carbohydrate, fat and protein metabolism. The aim of this study was to investigate the effects of STZ and different rates of graviola oil extract in experimental Type 2 diabetic rats on adipokine, cardiac response, intestinal and mitochondrial functions and their relationship with some biochemical parameters. For this purpose, 64 adult male Wistar albino rats, aged between 8-10 weeks and weighing 195-215 g, were used. Before the experiment, the rats were randomly selected with equal average body weights and 8 rats in each group and were formed into 8 groups as Control (K), G100, G200, G300; Diabetes Control (DK), DG100, DG200, DG300. In the control (C) group, only 0.5 ml of physiological serum was injected intraperitoneally (i.p) to the rats to create a healthy control group. In order to experimentally induce diabetes, a single dose of 50 mg/kg of freshly prepared STZ solution in 0.9% physiological serum was administered to the rats in the DK and DR100, DR200, and DR300 groups via i.p. 0.5 ml. Glucose was measured in blood samples taken from the tail vein for fasting blood sugar measurements 72 hours after the injection. Rats with a blood serum glucose level of 250 mg/dl or above were accepted as having Type 2 diabetes. In order to establish the same standard as the other groups, physiological serum (SF) was administered to the animals in the K and DK groups via i.p. throughout the experimental period. Graviola oil extract was administered orally to the G100, G200 and G300 groups and the DG100, DG200 and DG300 groups at doses of 100, 200 and 300 mg/kg for 21 days. The rats were fed daily with drinking water and standard rat chow ad libitum in polypropylene cages under optimum laboratory conditions (22°C, 12 hours of dark/light) throughout the experiment. Blood samples were taken from the tail vein (vena caudalis) of all subjects on days 0 and 21 of the study. In the serum samples taken, apelin, asprosin, irisin, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Cardiac Troponin I (cTnI), Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) levels were measured by ELISA method, and biochemical parameters were evaluated by fully automatic biochemistry device

Cobas 8000 (Roche, Germany). While the live weight change of the rats in the study groups decreased in the STZ group compared to the control group, there was a significant increase in the G300 and DG300 groups compared to the DK group ($p < 0.01$). According to the results obtained, the mean serum irisin, BDNF, LDL (Low-density lipoprotein), AST (Aspartate Aminotransferase), ALP (Alkaline Phosphatase), ALT (Alanine Aminotransferase), insulin levels were determined to be at the lowest level on days 0 and 21 of the study in the DK group, respectively, while they were determined to be at the lowest level in the DR300 group due to the GOE (graviola oil extract) dose increase ($p < 0.01$). On the other hand, mean serum asprosin, VLDL and glucose levels were highest in DK levels, while a decrease was detected in DG 300 groups due to GOE dose increase ($p < 0.01$). As a result, it was concluded that 300 mg/kg graviola oil extract application in rats did not have any negative effect and could be useful in improving insulin resistance in impaired glucose metabolism in diabetes, but more comprehensive research would be necessary and beneficial.

Keywords: Diabetes mellitus, apelin, asprosin, irisin, BDNF, cTnI, GLP-1, graviola, biochemical parameters.



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
BEYANNAME.....	III
ÖN SÖZ.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
TABLOLAR.....	XI
ŞEKİLLER.....	XII
KISALTMALAR.....	XIII
SİMGELER.....	XIV
GİRİŞ.....	1
Araştırmanın Konusu ve Problemi.....	1
Araştırmanın Amacı.....	1
Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi.....	2
Araştırmanın Sınırlılıkları.....	2
Varsayımlar.....	3
Terim ve Tanımları.....	3
BİRİNCİ BÖLÜM.....	4
1. KURAMSAL ÇERÇEVE.....	4
1.1. DİYABETES MELLİTUS.....	4
1.2. GRAVİOLA (ANNONA MURİCATA).....	5
1.3. ADİPOZ DOKU VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	7
1.4. APELİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	9
1.5. ASPROSİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	10
1.6. İRİSİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	12
1.7. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	13
1.8. KARDİYAK TROPONİN I (CTNI) FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	15
1.9. GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	17
1.10. BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE DİYABET İLİŞKİSİ.....	18
İKİNCİ BÖLÜM.....	20
2. YÖNTEM.....	20
2.1. MATERYAL.....	20
2.1.1. Hayvan Materyali.....	20
2.1.2. Yem Materyali.....	21
2.1.3. Graviola Yağ Ekstresi İçerik Analizi.....	22
2.2. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ.....	22
2.2.1. Canlı Ağırlık Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	22
2.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI ANALİZİ.....	22
2.3.1. Apelin Hormon Düzeyinin Ölçümü.....	23
2.3.2. Asprosin Hormon Düzeyinin Ölçümü.....	25
2.3.3. İrisin Hormon Düzeyinin Ölçümü.....	26

2.3.4. BDNF Düzeyinin Ölçümü	28
2.3.5. Kardiyak Troponin (cTnI) Düzeyinin Ölçümü	30
2.3.6. Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Hormon Düzeyinin Ölçümü	32
2.4. İSTATİKSEL ANALİZ	34
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	35
3. BULGULAR	35
3.1. CANLI AĞIRLIK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
3.2. SERUM APELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	36
3.3. SERUM ASPROSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	37
3.4. SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	39
3.5. SERUM BDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	41
3.6. SERUM CTNI DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	42
3.7. SERUM GLP-1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	43
3.8. SERUM GLUKOZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	45
3.9. SERUM İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	46
3.10. SERUM TOTAL KOLESTEROL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	48
3.11. SERUM TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	49
3.12. SERUM HDL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	51
3.13. SERUM LDL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	52
3.14. SERUM VLDL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	54
3.15. SERUM AST DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	55
3.16. SERUM ALT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	57
3.17. SERUM ALP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	58
SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	61
Sonuç	61
Tartışma	61
Öneriler	67
KAYNAKÇA	68
EKLER	84
Ek 1: Deney Hayvanları ile Çalışma İzin Form	84
ÖZ GEÇMİŞ	85

TABLÖLAR

Tablo 1: Graviola Besin Değeri.....	6
Tablo 2: Rasyon Besin Madde İçeriği ve Analizleri (%)	21
Tablo 3: Çalışma Gruplarına Ait Canlı Ağırlık Değerlerinin Değişimi (Ort±SD).....	35
Tablo 4: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Apelin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	36
Tablo 5: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Asprosin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	38
Tablo 6: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum İrisin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	39
Tablo 7: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum BDNF (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	41
Tablo 8: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum cTnI (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	42
Tablo 9: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum GLP-1 (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	44
Tablo 10: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Glukoz (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	45
Tablo 11: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum İnsülin (µU/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	47
Tablo 12: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Total Kolesterol (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	48
Tablo 13: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Trigliserid (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	50
Tablo 14: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum HDL (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	51
Tablo 15: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum LDL (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	53
Tablo 16: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum VLDL (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	54
Tablo 17: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum AST (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	56
Tablo 18: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum ALT (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	57
Tablo 19: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum ALP (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)	59

ŞEKİLLER

Şekil 1: Graviola Ağacı Meyvesine Ait Görünüm	5
Şekil 2: Adipoz Doku ve Hücrelerinin Görünümü	8
Şekil 3: Apelin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü	9
Şekil 4: Asprosin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü	11
Şekil 5: İrisin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü	12
Şekil 6: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü	14
Şekil 7: Kardiyak Troponin I (cTnI) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü	16
Şekil 8: Glukagon-Benzeri Peptid-1 Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü	18
Şekil 9: Apelin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması	23
Şekil 10: Asprosin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması	25
Şekil 11: İrisin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması	27
Şekil 12: BDNF Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması	29
Şekil 13: cTnI Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması	31
Şekil 14: GLP-1 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması	33

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BAT	: Brown Adipose Tissue (Kahverengi Yağ Doku)
CA	: Canlı Ağırlık
cAMP	: Siklik AMP
cTn	: Kardiyak Troponin
cTnI	: Kardiyak Troponin I
CTnT	: Kardiyak Troponin T
DM	: Diyabetes Mellitus
DK	: Diyabet Kontrol
DG100	: STZ ile Diyabet Oluşturulan ve Çalışma Süresince OGY ile 100 mg/kg Dozunda GOE Uygulanan Grup
DG200	: STZ ile Diyabet Oluşturulan ve Çalışma Süresince OGY ile 200 mg/kg Dozunda GOE Uygulanan Grup
DG300	: STZ ile Diyabet Oluşturulan ve Çalışma Süresince OGY ile 300 mg/kg Dozunda GOE Uygulanan Grup
F-6-P	:Fruktoz-6-fosfat
G0	: Kontrol Grubu: Ratlara Sadece 0,5 ml Serum Fizyolojik İntraperitoneal (i.p) Olarak Uygulanan Sağlıklı Grup
G100	: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg Dozunda Graviola Yağ Ekstresi (GOE, graviola oil extract) Uygulanan Grup
G200	: Ratlara OGY ile 200 mg/kg Dozunda GOE Uygulanan Grup
G300	: Ratlara OGY ile 200 mg/kg Dozunda GOE Uygulanan Grup
G-6-P	: Glikoz-6-fosfat
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT1	: Glukoz Taşıyıcı Protein 1
GLUT2	: Glukoz Taşıyıcı Protein 2
GLUT3	: Glukoz Taşıyıcı Protein 3
HDL	: High Density Lipoprotein-Yüksek Dansiteli Lipoprotein
JNK	: c-Jun N-Terminal Kinaz
LDL	: Low Density Lipoprotein-Yüksek Dansiteli Lipoprotein
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
NAD+	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NDF	: Nötral Deterjan Fiber
PGC-1α	: Peroksisom Proliferatör Aktive Reseptör- γ Koaktivatörü 1 α
PPAR-γ	: Peroksisom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör- γ
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü
TrkB	: Tropomyosin reseptor kinase B
UCP	: Mitokondriyal Eşleşmeyen Proteinler

UCP1	: Uncoupling Protein 1
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein-Yüksek Dansiteli Lipoprotein
WAT	: White Adipose Tissue (Beyaz Yağ Doku)

SİMGELER

α	: Alfa
β	: Beta
%	: Yüzde
μl	: Mikrolitre
$^{\circ}$C	: Satigrat Derece
g	: Gram
kDa	: Kilodalton
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
ng	: Nanogram
ng/ml	: Nanogram/mililitre

GİRİŞ

Araştırmanın Konusu ve Problemi

Diyabet mellitus (DM), pankreas β hücreleri tarafından insülin üretiminin bozulması, seçilmiş dokulardaki insülin etkisi veya her ikisinin birden bozulması sonucu oluşan, yemek sonrası ve açlık durumlarında kronik hiperglisemi ile kendini gösteren heterojen bir metabolik bozukluktur (Liu vd., 2024). Diyabetin en yaygın kabul gören sınıflandırması, tip 1, tip 2, gebelik diyabeti ve diğer spesifik diyabet tiplerine göre sınıflandırmadır (ADA, 2010; ADA, 2014). Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre, 2015 yılında dünyada 400 milyondan fazla insanın diyabetten etkilendiği insidans ve yaygınlıktaki mevcut artış eğilimiyle 2040 yılına kadar 642 milyona ulaşması beklenilmektedir (Ogurtsova vd., 2017). Diyabetin kronik komplikasyonları arasında makrovasküler (koroner arter hastalığı, felç, periferik arter hastalığı), mikrovasküler (diyabetik retinopati, nöropati ve nefropati) ve yetersiz dolaşım ve/veya duyuşal nöropati sonucu oluşan diyabetik ayak bulunmaktadır (Abedini & Schmidt, 2013; Stanton, 2014; Chawla vd., 2016; Lotfy vd., 2017).

Diyabet tedavisinde kullanılan insülin ve antidiyabetik ilaçların yan etkilerinden dolayı birçok alternatif tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle, bitkilerin diyabet tedavisinde kullanılması ve bu yolla elde edilecek yeni ilaçların geliştirilmesi hastalığın tedavisi açısından çok önemlidir. Araştırmanın konusunu oluşturan mucizevi besin olarak bilinen Graviola, tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak yetiştirilen *Annonaceae* familyasına ait ağacın meyvesidir. Graviola, antidiyabetik, antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antelmintik etkileriyle geleneksel tamamlayıcı tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabet yönetiminde, insan sağlığına zarar vermeyen beslenme stratejileri içerisinde alternatif yeni tıbbi ve aromatik bitkilerin belirlenerek, tüketime kazandırılması hedefi ile sağlık sektörünün çözüm aradığı önemli konu ve sorunlardan birisi ele almaktadır.

Araştırmanın Amacı

Apelin, asprosin, irisin, glukoz ve lipid metabolizması ve insülin sekresyonu üzerinde düzenleyici etkisi ile birlikte diyabetin teşhis ve takibinde potansiyel bir biyobelirteçler olması, cTnI (kardiyak troponin I), diyabetli hastalarda şekillenebilen kardiyak komplikasyonlara bağlı miyokardiyal hasar ile kalp krizi, kalp yetmezliği gibi rahatsızlıkların değerlendirilmesinde faydalı olabileceği bildirilen parametredir. Yapılan literatür taramasında deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda antioksidan etkiye sahip graviola yağ ekstresi kullanımının adipokin (apelin, asprosin, irisin), serebral (BDNF), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1) yanıtı ile bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinin incelendiği araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu

araştırmanın amacı, deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda graviola yağ ekstresi ilavesinin adipokin, serebral, kardiyak, bağırsak yanıtı ile bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinin incelemesidir. Ayrıca bu tez çalışmasında adipokin, serebral, kardiyak, bağırsak ve mitokondriyal fonksiyon yanıtlarının incelenmesi diyabet yönetiminde GOE'nin terapötik etkisi ile fizyolojik sistemler üzerindeki rolüne yönelik kapsamlı ve karşılaştırma stratejisi ile değerlendirilmektedir.

Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi

DM, pankreasın yeterli insülin üretememesi ya da vücudun üretilen insülini doğru şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan kronik ve metabolik bir rahatsızlıktır. Adipokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileri aracılığı ile metabolik süreçleri, inflamatuvar ve immunolojik reaksiyonları düzenlerler. Diyabet hastalığında adipokinlerin rolü, metabolizmanın düzenlenmesi ve insülin duyarlılığı açısından kritik öneme sahiptir. Tıbbi aromatik bitkiler, antidiyabetik, antioksidan, antimikrobiyal etkileri nedeniyle diyabet hastalığının yönetiminde ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Adipokinleri oluşturan parametreler apelin, asprosin, irisin düzeyleri diyabet süreçlerinin değerlendirilmesi ve BDNF serebral, kardiyak (cTnI), Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) düzeyi ile bağırsak yanıt hakkında bilgi vermektedir. Araştırmamız sonucunda elde edilen verilerin kısıtlı sayıda literatür bulunan bu alana çok önemli katkı sunacağı düşünülmektedir. Ayrıca sağlık sektöründe diyabet yönetimi süreçlerinde alternatif tedavi süreçlerine ilişkin stratejiler ile alanında literatüre önemli katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın sınırlılığı, mevcut araştırma 64 adet rat ile çalışma incelenmiş ve bu çalışmalardan elde edilen bulgular doğrultusunda sonuçlar değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların karaciğer ve böbreklerde ciddi toksisite oluşturması nedeniyle, alternatif yeni ilaçların belirlenmesi ile diyabete karşı kullanılan antidiyabetik etkiye sahip tıbbi ve aromatik bitkiler üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmaları giderek artmaktadır. Deneysel diyabet araştırmalarının zorluğu, Diyabet indüksiyon yöntemlerinden birisi kimyasal ajanlar kullanılarak oluşturulan Tip 2 diyabet modelinde yüksek doz STZ ile indüklenerek kısa sürede oluşturulan diyabet modelin uygulanan dozun pankreastaki β hücreleri için yüksek oranda toksik olmasından kaynaklanmaktadır. Diyabet çalışmalarında hormonal değişikliklerin belirlenerek incelenmesi hastalığın gelişimi, tedavi süreçlerindeki fizyolojik rollerinin tam olarak açıklanabilmesi adına fazla sayıda ve kapsamlı disiplinler arası çalışmaları gerektirmektedir.

Varsayımlar

Diabetes mellitus (DM), mortalite ve morbidite oranı yüksek olan metabolik bir hastalık olması nedeniyle kritik öneme sahiptir. Adipokinler, glukoz, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığı gibi metabolik süreçleri düzenlenmesinde birbirleriyle etkileşime girmektedirler. Adipokinlerin anormal salgılanması veya etkisi doğrudan veya dolaylı olarak diyabet, obezite, metabolik sendrom, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Adipokinlerin; diyabet, obezite, metabolik sendrom gibi hastalıkların etiyopatogenezi ve terapötik süreçlerindeki rolleri nedeniyle araştırılması, diyabet başta olmak üzere ilgili hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Asprosin, glikoz metabolizması gibi bazı metabolik süreçlerde doğrudan etkili, irisin, kas gelişimi, BDNF, bilişsel işlevlerin değerlendirilmesine olanak sağlayan parametrelerdir. Mevcut çalışmamızda kullanılan tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda antioksidan etkiye sahip GOE kullanımının adipokin (apelin, asprosin ve irisin), serebral (BDNF), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1) yanıtı ile bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi yapılan çalışma sonuçlarının diyabet yönetimi ve stratejileri alanında ve alanda gerçekleştirilmesi düşünülen çalışmalar için katkı ve fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Terim ve Tanımları

DM, insülin salgılanmasındaki yetersizlik veya insülinin hedef dokularda insülin direnci nedeniyle etkisinin azalması sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulmasıyla meydana gelen, hiperglisemi, glikozüri, ozmatik diürezis, susuzluk, dehidrasyon, ketoasidoz, sinirsel bozukluklarla belirgin kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. DM'nin mortalite ve morbidite oranının yüksek olması nedeniyle kritik öneme sahiptir.

Adipokinler, glikoz, lipid ve enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon, üreme ve kardiyovasküler fonksiyon dahil olmak üzere birçok fizyolojik sistem ve süreçte rolü bulunan biyokimyasal moleküllerdir. Adipokinler “proinflamatuvar adipokinler” ve “antiinflamatuvar adipokinler” olarak kategorize edilir; ilki inflamasyonu ve insülin direncini teşvik ederken, ikincisi koruyucu ve faydalı bir rol oynamaktadırlar. Adipokinlerin düzensiz ekspresyonu, adiposit disfonksiyonunu, inflamasyon ve periferik ve tüm vücutta insülin direnci ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar adipokinler arasındaki dengesizlik sonucunda Tip 2 DM ve obezitede gibi metabolik rahatsızlıklara yol açmaktadır.

BİRİNCİ BÖLÜM

1. KURAMSAL ÇERÇEVE

1.1. DİYABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), pankreasın beta (β) pankreas hücrelerinin yetmezliğinden kaynaklanan insülin direnci ve/veya sekonder insülin eksikliği ile sonuçlanan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. 21.yüzyılın en büyük küresel salgınlarından birisi haline gelen diyabet prevalansının giderek artması ve diyabete bağlı komplikasyonların neden olduğu sorunların artmasıyla ülkelerin ekonomisinde büyük bir yük oluşturmaktadır (Diane vd., 2024).

Diyabet klinik açıdan 4 kategoride sınıflandırılmaktadır: Tip 1 diyabet (genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücrelerinin otoimmün yıkımı nedeniyle), çocukluk çağında aşırı kilo artışına bağlı olarak 5-7 yaş ve ergenlik döneminde görülen Tip 1 diyabete ise, artık 5 yaş altında, hatta bebeklerde dahi rastlanılmaktadır (Stene & Tuomilehto, 2024). Tip 1 diyabette hastalar sıklıkla akut diyabet semptomları ve belirgin şekilde artmış glukoz seviyeleri ve bazı durumlarda ketoasidoz göstermektedirler (Damasceno vd., 2024). Tip 2 diyabet (insülin direnci ile birlikte ilerleyici bir insülin salgılama defekti nedeniyle), en yaygın görülen tipi olmakla birlikte genellikle 35-40 yaş üzeri bireylerde ortaya çıktığı bildirilmektedir (Del Prato vd., 2024). Dünya Sağlık Örgütü /World Health Organization, WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) verilerine göre tüm dünyada diyabet hastası sayısı 2045'te 629 milyona ulaşacağı bildirilmektedir. Tip 2 diyabet hastalığında, genel olarak komplikasyonlar ortaya çıkana kadar teşhis edilmemektedir (Ji, 2024). Gestasyonel diyabet, hamilelik sırasında kandaki glukoz seviyesinin yükselmesiyle karakterize edilen, genellikle doğumdan sonra düzelen bir durumdur. Gebelik diyabeti (Gestasyonel Diabetes, GDM) (açıkça belirgin diyabet olmayan gebelikte teşhis edilen diyabet), daha önce diyabet olduğu bilinmeyen tüm hamile kadınların 24-28 gebelik haftalarında 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir (Brito Nunes vd., 2024). Diğer nedenlere bağlı diğer spesifik diyabet tiplerinde ise, β hücresi fonksiyonunda veya insülin etkisinde genetik defektler, ilaç veya kimyasal kaynaklı değişiklikler (HIV/AIDS tedavisinde veya organ naklinden sonra olduğu gibi) ile pankreas hastalıkları neden olmaktadır. Diğer diyabet türünde ise, pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomu (kistik fibroz gibi) gibi etmenler ilk sırada yer almaktadır (Damasceno vd., 2024).

DM, hareketsiz yaşam tarzı, yüksek kalorili gıda alımı ile gelişen obezite, kronik stres, bazı hastalıklar, genetik yatkınlık gibi birçok etmene bağlı olarak ülkemizde ve tüm dünyada prevalansı giderek artış gösteren önemli halk sağlığı problemidir (Liu vd., 2024). DM ile ilişkili olan kronik hiperglisemi, çok sayıda organa zarar vermesinin yanı sıra, bireylerde fiziksel veya zihinsel yetersizliklere, yaşam kalitesinin düşmesine ve sonunda hastanın ölümüne yol açabilen retinopati, nefropati, nöropati, diyabetik ayak gibi diyabetik kronik komplikasyonlara şekillenmektedir (Alanazi vd., 2024).

1.2. GRAVİOLA (ANNONA MURİCATA)

Graviola (*Annona muricata*; Soursop, guanabana), tarçın elması ve mucizevi meyve olarak da bilinen tropikal ve subtropikal bölgelerde yetişen *Annonaceae* familyasına ait yıl boyu yapraklarını dökmeyen ağacın meyvedir. Graviola meyvesi, hamur kıvamında, kabuğu koyu yeşil renkte, dikenli ve oval yapılı şekle sahip olup tadı sulu, asidik ve beyazımsı içeriğe sahip kendine özgü bir aromoya sahiptir (Şekil 1) (Coria-Téllez vd., 2018).



Şekil 1: Graviola Ağacı Meyvesine Ait Görünüm (Tropicalfruitsy, 2024)

Graviola (*Annona muricata*) *Annonaceae* familyasına özgü bir meyve olup sistematik sınıflandırmadaki yerine ait bilgilendirme aşağıdaki gibidir (GRIN, 1997).

Alem: Plantae

Phylum: Tracheophyta

Classis: Magnoliopsida

Ordo: Magnoliales

Familya: Annonaceae

Genus: Annona

Species: A. muricata

Graviola içeriğinde 200'ün üzerinde önemli fitokimyasal bileşik bulunmaktadır. Bu bileşikler arasında öne çıkan biyoaktif bileşenler ise, annonaceous asetogenin, poliketid yolundan türetilen C35 veya C37 uzun zincirli yağ asitlerinin üç ana asetogenin molekülünden biri olan bullatasinin kanser karşıtı biyoaktif bileşiğini ihtiva etmektedir. Ayrıca asetogeninler arasında annocatalin, annohexosin, annomonikin, annomontasin, annomurikatin A ve B, annomurisin A'dan E'ye, annomutasin, annonasin, annonasinon, annopentosin A'dan C'ye, cis-annonasin, siskorossolon, kohibin A'dan D'ye, korepoksilon, koronin, corossolin, corossolon, donhexosin, epomurisenin A & B, gigantetrosin, gigantetrosin A & B, gigantetrosinon, gigantetronenin, goniotalamisin, iso-annonasin, javorisin, montanasin, montekistin, murasin A'dan G'ye, muricapentosin, murikatalisin, murikatalin, murikatenol, ürikatetrosin A ve B murikatin D, muricatosin A'dan C'ye murisin H, murisin I, murikoreasin, murihexosin 3, murihexosin A'dan C'ye, muriheksol, murisolin, Robustosin, rolliniastatin 1 ve 2, saba-delin, solamin, uvariamisin I ve IV, graviola'nın yaprakları, kökü ve gövde kabuklarında ise iksilomatikin içermektedir (Kossouoh vd., 2007; Ahalya vd., 2014; Ioannis vd., 2015).

Tablo 1: Graviola Besin Değeri (Olas, 2023)

Besin Değeri	İçeriği (100 g)
Protein	1 g
Yağ	0.3 g
Karbonhidrat	17 g
Kcal	66
Na (Sodyum)	14 mg
K (Potasyum)	278 mg
Mg (Magnezyum)	21 mg
C Vitamini	20.6 mg

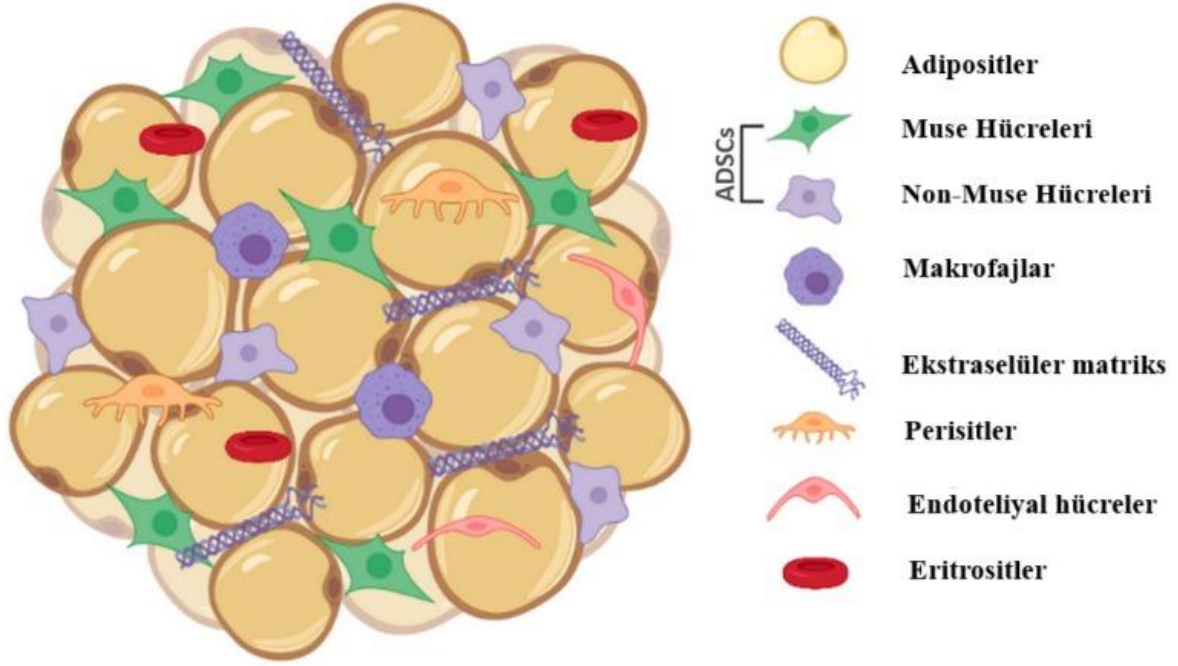
Graviola' nın sahip olduğu biyokaktif bileşikleri sayesinde antidiyabetik (Son vd., 2021), antikanser (Awad vd., 2020), antitümöral, antienflamatuvar (Bomfim vd., 2023), antiparazitik (El-Wakil vd., 2021), hepatoprotektif (Qazi vd., 2018) ve antihipertansif (Sokpe vd., 2020), anksiyolitik (Souza vd., 2018) ve hipoglisemik (Son vd., 2021) etkileri bulunmaktadır. Graviola, açlık kan glukoz düzeyini azaltılması, insülin duyarlılığını arttırma,

lipit profili ile antioksidan enzimlerin aktivitesini düzenleyici rolü ile pankreoprotektif ve hepatoprotektif etkiye sahiptir. Graviola'nın diyabet üzerindeki fizyolojik rolü, antioksidan etkisi ile pankreas β hücreleri üzerindeki koruyucu rolü ve hepatik glukoz regülasyonu ve lipid metabolizmasındaki düzenleyici rolü sayesinde. STZ kaynaklı oksidatif strese maruz kalan hepatik dokular üzerinde lipid peroksidasyonunu azaltarak ve dolaylı olarak insülin ve endojen antioksidan üretimini artırarak koruyucu, faydalı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. DM'ta hiperglisemi, malondialdehit (MDA) gibi serbest radikallerin üretimi ve artışıyla birlikte oksidatif strese neden olmaktadır. Graviola, antioksidan etkisi sayesinde serbest radikalleri bağlayarak ve malondialdehit (MDA) seviyesini azaltan antioksidan rolüne dayanarak bir antidiyabetik ajan olarak hareket etmektedir (Maulina vd., 2024).

1.3. ADİPOZ DOKU VE DİYABET İLİŞKİSİ

Adipoz doku, adiposit, preadiposit, fibroblastlar, kondrosit, osteoblast ile immün hücreler, kan damarları ve kollejen liflerden meydana gelen gevşek bir bağ dokudur (Şekil 2) (Ahima & Flier, 2000). Kahverengi yağ dokuları (BAT, Brown adipose tissue, kahverengi yağ doku) ve beyaz yağ dokuları (WAT, White adipose tissue, beyaz yağ doku), daha yakın zamanda tanımlanan bej alt kümeleriyle birlikte iki ana yağ dokusu türüdür.

Beyaz yağ doku (White adipose tissue, WAT), uniokuler lipit hücrelerden oluşmakla birlikte enerji depolamamasının birincil yeridir ve termoregulasyon ile mekanik strese karşı koruyucu rolü bulunmaktadır (Kim vd., 2016; Rahman & Jun, 2022). WAT, enerji depolamakla kalmaz, aynı zamanda vücuttaki hücrelerin ve dokuların işlevini etkileyen hormonlar, sitokinler, proteinler, belirli lipit türleri ve mikroRNA (miRNA)'ların salgılanması yoluyla metabolizmayı da kontrol etmektedir. Ayrıca, iştah, vücut ağırlığı, anjiyogenezis, trigliserit metabolizması, lipogenez, lipoliz süreçlerinde rolü bulunmaktadır (Klauss, 2004; Rosen & Spiegelman, 2006; Kusminski vd., 2016; Thomou vd., 2017). BAT, doku ve bej adipoz doku, uncoupling protein 1 (UCP1) aracılığıyla vücut sıcaklığı homeostazını yani termogenez süreci ile enerji regülasyonu ve vücut ağırlığını düzenler ve glikoz ve lipit metabolizmasında WAT ise yağ asitleri depolanması ve salınımı süreçlerinde rolü bulunmaktadır. UCP1'in kahverengi yağ dokusunun benzersiz işlevinden sorumlu mitokondriyal protein olarak tanımlanmaktadır (Seale & Lazar, 2009; Petrovic vd., 2010; Reis, 2019).



Şekil 2: Adipoz Doku ve Hücrelerinin Görünümü (Zuk vd., 2001)

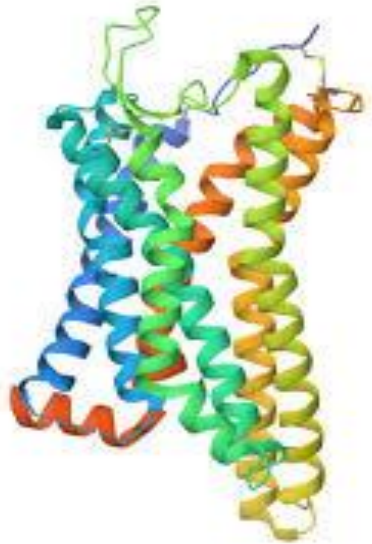
Adipoz doku, adipokinler, sitokinler ve kemokinler salgılayarak başta beyin olmak üzere karaciğer, pankreas iskelet kası dahil olmak üzere birçok doku ve organda metabolik süreçleri düzenleyen ve birçok fizyolojik süreçte rolü bulunan önemli endokrin bir organdır (Qatanani & Lazar, 2007; Ahima & Lazar, 2008). Adipokinler, metabolik ve pro/antiinflamatuvar etkilere sahip adipoz dokudan salgılanan, enerji metabolizması ile metabolik süreçlerde düzenleyici rolü bulunan biyomoleküllerdir (Park vd., 2015). Adipokinler, tokluk, iştah, yağ depolaması ve enerjisinin düzenlenmesi, glikoz toleransı ve insülin salınımındaki rolüyle diyabetin gelişimi ve patogenezinde oynamaktadırlar. Obezite ve lipoatrofide adipoz dokudaki kütle artışıyla birlikte sağlıklı hale gelmesiyle adipokinlerin salınımı ve işlevi etkilenecek, dolaşımdaki düzeyleri sınırlanmaktadır. Adipoz dokudan monosit kemotaktik protein 1 ve diğerleri gibi sitokinler ve kemokinler de dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar faktörler üretilerek dolaşıma salınması, diyabetin komplikasyonların şekillenmesi ve ilerlemesine neden olmaktadır (Jobe vd., 2024). Tip 2 DM, inflamatuvar bir hastalıktan ziyade metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin patofizyolojik özellikleri arasında insülin direnci, glikoz intoleransı, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve diyabetik dislipidemidir. Tip 2 diyabet, hücrel antioksidan savunmalarını baskımlarken serbest radikallerin oluşumunu uyarmaktadır. Oksidatif strese bağlı DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) hasarı, gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenazı (GAPDH) inhibe eden DNA onarım enzimi poli-ADP (Adenozin difosfat)-riboz polimeraz-1'in (PARP-1) aktivasyonunu uyarır, GAP seviyelerini, glikozu ve fruktoz-6-fosfat (F-6-P) ve glikoz-6-fosfat (G-6-P) gibi diğer glikolitik ara maddeleri artırmaktadır (Easterday vd., 2007). Tip 2 diyabette WAT tarafından salgılanan inflamatuvar

mediyatörlerin insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), insülin reseptörünün fosforilasyon durumunu etkileyerek insülin duyarlılığını azaltmaktadır (Hotamisligil vd., 1994). İnflamasyon ve insülin direncini birbirine bağlayan sinyal iletim yolları arasında nükleer faktör kappa B (NF- κ B), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) enzimleri ve endoplazmik retikulum stresinin rolü bulunmaktadır (Hotamisligil, 2003; Arkan vd., 2005).

Adipokinlerin ekspresyonu ve salgılanması, fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve bunların bozulması diabetes mellitus dahil olmak üzere metabolik bozukluklar görülmektedir. Bu tez çalışmasında deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda graviola yağ ekstresi ilavesinin adipokin (apelin, asprosin irisin), serebral (BDNF), kardiyak (cTnI), bağırsak (GLP-1) yanıtı ile bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

1.4. APELİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Apelin, G proteinine bağlı reseptör ve APJ'nin endojen bir ligandı olarak tanımlanan adipoz dokudan salgılanan bir adipokindir (Tatemoto vd., 2001). Apelin/APJ, merkezi sinir sistemi, kalp, akciğer, böbrek yoğun olarak adipoz dokudan eksprese edilmektedir (Masoumi vd., 2020; Wang vd., 2022). Apelin, 77 aminoasitlik preproapelinin enzimatik hidrolizi ve dönüşümü ile Apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi izoformları oluşmaktadır (Şekil 3) (Kurowska vd., 2018).



Şekil 3: Apelin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2024a)

Apelin, sıvı elektrolit dengesi (Girault-Sotias vd., 2021), iştah (Volkoff & Wyatt, 2009), glikoz metabolizması, anjiyogenez, apoptozis ile kardiyovasküler (Folino vd., 2015) ve immun

sistem başta olmak üzere bir çok fizyolojik süreçte rolü bulunmaktadır (Gourdy vd., 2018). Apelin/APJ, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolunun aşağı regülasyonu ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1 ve 2 (ERK1/2) yolunun yukarı regülasyonu ile inflammatuar yanıtı inhibe etmektedir (Wang vd., 2022). Apelin/APJ, antiinflammatuar etkisi sayesinde kardiyovasküler sistem hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları, nörolojik hastalıklar, inflammatuar bağırsak hastalıkları, pankreatit, akciğer hasarı gibi inflamasyona bağlı hastalıkların düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır (Wang vd., 2022).

Apelin hormonun diyabet hastalığındaki fizyolojik rolü, insülin duyarlılığı ile glikoz toleransını iyileştirerek ve dolaşımdaki kan glikozunu düşürmektedir. Bu yönüyle, diyabet ve obezite dahil olmak üzere metabolik hastalıklar için gelecekte tedavilerin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir (Soriguer vd., 2009).

Akcılar vd. (2015), yüksek yağlı diyet alloxanı ile indüklenen tip 2 diyabetli sıçanlarda, plazma apelin düzeyleri ve apelin-APJ mRNA ekspresyon düzeyleri arttığını, çalışma neticesinde apelinin güçlü bir anti-tip 2 diyabet aktivitesine sahip olabileceğini ve ayrıca diyabetle ilişkili diğer komplikasyonları iyileştirebileceğini ifade etmişlerdir. Apelin, diyabet hastalığında insülin duyarlılığını artıran bir ajan olarak hareket edebileceği ve enerji metabolizmasındaki güçlü aktivitesi ve insülin duyarlılığını iyileştirme yeteneği ile diyabet tedavisi için potansiyel bir hedef olabileceğini bildirmişlerdir.

Sabry vd. (2019), günlük intraperitoneal (i.p.) 6 hafta boyunca apelin-13 (0,1 μ mol/kg vücut ağırlığı) uygulanması neticesinde yüksek yağlı diyetle beslenen tip 2 diyabetik sıçanlarda insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ve kan glikoz düzeyini düşürdüğünü bildirmişlerdir.

1.5. ASPROSİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Asprosin, esas olarak açlık sırasında beyaz adipoz doku tarafından sentezlenen ve salınan yeni bir glukojenik adipokindir. Fibrillin-1 geninin iki ekzonu (ekzon 65 ve ekzon 66) tarafından kodlanmaktadır. Proprotein, C terminal bölgesinde aktive edilmiş proteaz furin tarafından kesilerek olgun fibrillin-1 ve 140 amino asit uzunluğundaki asprosin sentezlenmektedir (Şekil 4), (Romere vd., 2016).

Karaciğer, depolanan glikozun (glikojen olarak) rolü nedeniyle asprosin için birincil hedef bir organdır. Asprosin açlıkla indüklenen bir hormondur ve karaciğerde glikoz üretimini teşvik ederek dolaşıma hızlıca salınmaktadır. G proteinine bağlı bir reseptör aracılığıyla cAMP sinyal yolunu aktive ederek hipotalamusta iştahı uyarmaktadır (Elnagar vd., 2018). Bu nedenle, glukoz metabolizmasında, insülin direncinde, hücre apoptozunda rol oynar ve iştah düzenleyici bir role sahiptir (Yuan vd., 2020).



Şekil 4: Asprosin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2024b)

Asprosin, dolaşıma salındıktan sonra karaciğer, hipotalamik nöronlar, adacık β hücreleri ile iskelet kas dokusu üzerinde etki ederek glukagon ile benzer bir işleve sahip olması ile birlikte kan glukoz düzeyinin yükseltilmesinde etkisi bulunmaktadır (Jung vd., 2019; Lee vd., 2019; Wang & Hu, 2021). Asprosin, AMP-aktive edici protein kinaz (AMPK)- rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) yoluyla β -hücrelerinin otofajisini engelleyerek β -hücre apoptozunu teşvik etmektedir (Wang & Hu, 2021). Asprosin, iskelet kasında Protein kinase C-delta (PKC δ) -aktifleştirilmiş endoplazmik retikulum stresi ve inflamasyon yoluyla insülin sinyal yolunu zayıflatmaktadır (Jung vd., 2019).

Asprosin hormonun diyabet hastalığındaki fizyolojik rolü, Asprosin, yükselmiş kan glukoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi; Homeostatic Model Assessment)'yi düşürebilmektedir. Fiziksel aktivite, asprosin hormon düzeyi ile vücuttaki toplam oksidatif durumu azaltır, diyabette anti-apoptozu ve doku iyileşmesini teşvik ederek sağlığı iyileştirici etkisi bulunmaktadır. Böylece asprosin, β hücre fonksiyonunun korunması yoluyla tip 2 diyabetin tedavisi için yeni bir terapötik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Dia vd., 2023).

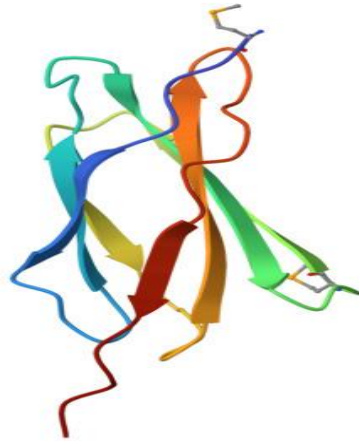
Dashtkar vd. (2024), 4 hafta süre ile 400 mg/kg/gün metformin tedavisi uygulanan diyabetik erkek ratlarda WAT dokusunda serum asprosin düzeyinde ve FBN1 gen ekspresyonu üzerine etkisini inceledikleri araştırmalarda, metformin tedavisinin FBN1 gen ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını ve serum asprosin düzeylerini azalttığını bu durumun insülini iyileştirmenin ötesinde terapötik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Nakhaei vd. (2019), metabolik sendromlu ratlarda asprosin, lipid profili, glikoz kapasitesi ve insülin direnci serum seviyeleri üzerinde sürekli ve aralıklı hız antrenmanlarının mevcut olup olmadığı araştırıldıkları araştırmalarında, metabolik sendromlu sıçanlarda 8 hafta

boyunca farklı iki teknikle gerçekleştirilen yüzme tekniklerinde serum asprosin düzeyleri, lipid profili ve glukoz konsantrasyonu üzerinde etkili olduğu sonucunu bildirmişlerdir.

1.6. İRİSİN HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

İrisin, fibronectin tip III alanının (FDNC5) hücre dışı kısmının peroksisom proliferatör aktiveli reseptör- γ koaktivatörü 1α (PGC- 1α) aktivasyonuna yanıt olarak ayrılmasından sonra salgılanan, egzersiz sonrası adipoz doku ve iskelet kasından salgılanan bir myokindir (Şekil 5) (Boström vd., 2012). PGC- 1α , lipid ve karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal biyogenez, oksidatif metabolizma ve inflamasyonla ilgili biyolojik mekanizmaları düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır (Handschin & Spiegelman, 2008). İrisin, peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör (PPAR)- γ ko-aktivatörü (PGC)- 1α ekspresyonunu artırır ve bunun sonucunda fibronectin tip III domain içeren (FNDC5) ekspresyonu meydana gelmektedir. İrisin hormonu öncüsü olan FNDC5, beyin ve iskelet kasında eksprese edilen bir zar proteinidir (Boström vd., 2012; Tiano vd., 2015). İrisin, WAT hücrelerinin ile miyosit ve hepatositler dahil olmak üzere diğer hücrelerin reseptörlerine bağlanmaktadır (Castillo-Quan, 2012).



Şekil 5: İrisin Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2024c)

PPAR- α ekspresyonunu artırarak irisin, mitokondriyal ayrıştırma proteini (UCP)1'in ekspresyonunu indükleyerek termogenezi yani iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda (BAT) enerji harcamasını artırmaktadır (Puigserver vd., 1998). İrisin kas büyümesi ile adipoz doku üzerindeki regülatör etkisi nedeniyle diyabet (Chen vd., 2015), obezite (Tomasello vd., 2023) ve metabolik sendrom (Medhat vd., 2021), kas bozukluklarının etiyolojisi (Planella-Farrugia vd., 2019) ile ilişkili biyobelirteç olmasının yanı sıra terapötik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir.

İrisin hormonun diyabet hastalığındaki fizyolojik rolü ise, glikoz homeostazını, lipid profilini ve metabolik parametreleri iyileştirmektedir (Perakakis vd., 2017). Ayrıca, süperoksit ve peroksinitrit aşırı üretimini azaltır ve Nitrik oksit sentazın indüklenabilir izoformu (iNOS) ve Glycoprotein Gp 91 (Gp91) phox'un aşağı düzenlenmesini sağlayarak oksidatif/nitratif stresleri azaltmasıyla tip 2 diyabette endotel fonksiyonunu iyileştirmektedir (Zhu vd., 2015).

Tavassoli vd. (2022), Yüksek yağlı diyet tüketiminin diyabet indüksiyonu, direnç egzersizi eğitimi ve antrenmansız dönem ile birlikte kullanımının irisin ve bazı metabolik parametreler üzerine etkilerini inceledikleri araştırmalarında, serum irisin düzeyinin obezite ve T2DM'nin ilerlemesiyle birlikte arttığı, RET'in bu koşullardaki irisin artışını glikoz/lipit metabolik bozukluklarının iyileştirilmesiyle azaltılabileceği kanaatine varmışlardır.

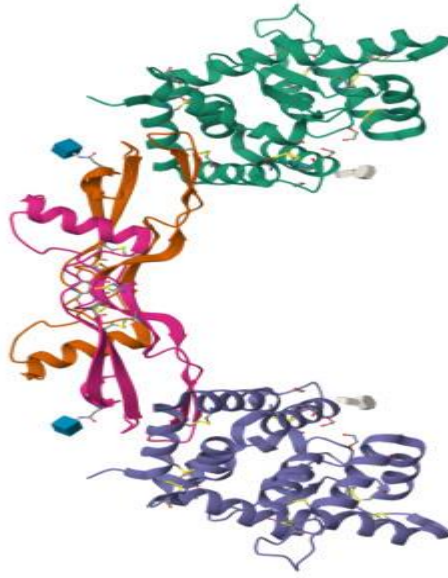
Lebda vd. (2020), Tip 2 DM'li ratlarda visceral obezite ve hipertansiyon üzerine orta yoğunluklu egzersizin serum irisinin düzeyi üzerindeki etkisini inceledikleri araştırmalarında, egzersiz ve irisin tedavisinin visceral yağlanmayı ve hipertansiyonu iyileştirebileceği sonucuna vardıklarını irisinin koruyucu etkisinin daha belirgin olması edeniyle irisin hormonun diyabetik hastalarda obezite ve hipertansiyonla mücadele için potansiyel yeni bir strateji olabileceği kanaatini bildirmişlerdir.

1.7. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Beyin Türetilmiş Nörotrofik Faktör (BDNF), nörogenez, nöronal büyüme, farklılaşma, uyarılabilirlik ve plastisite nöral aktiviteleri düzenleyen dimerik polipeptit olarak sınıflandırılan bir nörotrofindir (Şekil 6), (Huang & Reichardt, 2001). BDNF, beyin, hipokampus, amigdala, serebellum ve serebral kortekste eksprese edilmektedir (Timmusk vd., 1993). Karaciğer, kalp, akciğer gibi organlarda daha düşük düzeyde BDNF tespit edilmiştir (Maisonpierre vd., 1991). BDNF, dendritlerde veya aksonlarda depolanabilen (Lessmann vd., 2003) öncül proBDNF olarak sentezlenir ve olgun bir BDNF üretilmesinde hücre içi veya hücre dışı olarak parçalanmaktadır (Lee vd., 2001; Mowla vd., 2001). BDNF, pro ve olgun BDNF'nin bir karışımı olarak aktiviteye bağlı bir şekilde salınmaktadır (Pang vd., 2004).

BDNF'nin sentezi ve olgunlaşması, birkaç öncü izoformun oluşumunu içeren çok aşamalı bir süreçtir. BDNF, başlangıçta, 129 amino asitlik N-terminal prodomain ve 118 amino asitlik C-terminal olgun domain içeren bir öncü form (pro-BDNF) olarak ön bölgeden sinyal dizisinin kesilmesinden sonra Golgi'de sentezlenmektedir (Radziejewski vd., 1992). Olgun domain, olgun domainlerin kovalent olmayan dimerizasyonuna yol açan bir sistein düğüm yapısı oluşturmaktadır (Mowla vd., 2001). Prokonvertazın etkileriyle sağlam pro-BDNF'den kesildiğinde, dimerik olgun domainler serbest kalır ve olgun BDNF veya kısaca BDNF olarak

adlandırılmaktadır (Foltran vd., 2016). m-BDNF ve pro-BDNF'nin hücre dışı boşluğa salgılanmasıyla fizyolojik etkisini gerçekleştirmektedir. BDNF'nin biyolojik işlevi, öncelikle iki reseptör, tropomiyosin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörü ve p75 nörotrofin reseptörü tarafından aracılık etmektedir. BDNF, nöronal ve glial hücre gelişimi ile beynin genel sinaptik plastisitesinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Molteni vd., 2002).



Şekil 6: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2024d)

BDNF sinyalleri TrkB reseptörü ve p75 nörotrofin reseptörü aracılığıyla iletilir. BDNF, bir tirozin kinaz reseptör ailesi olan TrkB ve tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesinin bir üyesi olan p75 nörotrofin reseptörü (p75 NTR) ile yüksek afiniteyle ve p75 reseptörü ile düşük afiniteyle bağlanır. TrkB, korteks, hipokampus ve omurilik çekirdekleri dahil olmak üzere beyinde yaygın olarak ifade edilir (Molteni vd., 2002). Olgun BDNF'nin TrkB'ye bağlanırken, pro-BDNF'nin p75NTR'ye bağlandığı belirtilmiştir. Pro-BDNF/p75NTR sinyalizasyonu, öncelikle c-Jun N-terminal Kinaz (JNK) yolunu aktive ederek sinaptik eliminasyonu teşvik eder ve apoptozu tetikler. Trk ailesinin diğer üyeleri, NGF'ye özgü olan TrkA ve diğer nörotrofinlere bağlanan TrkC'dir (Kaplan vd., 1991). BDNF, egzersiz, hipoksi, stres, gibi fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerden etkilenerek lokal ve kan dolaşımında yayılma sonunda beyinden uzak diğer organların fonksiyonlarını etkilemektedir (Brigadski & Leßmann, 2020; Lippi vd., 2020).

İnsan beyni, ana enerji kaynağı olarak glikoz kullanır. Hem glikoz metabolizması hem de kan akışı, metabolik ihtiyaçları karşılamak için fizyolojik koşullar altında çalışmalıdır. Bu nedenle, beyindeki sodyumdan bağımsız glikoz taşıyıcıları Glukoz taşıyıcı protein 1 (GLUT1) ve Glukoz taşıyıcı protein 3 (GLUT3), beyin dokusunun kan glikoz dalgalanmalarından daha

az etkilenmesine neden olur (Greenwood vd., 2011). BDNF diyabet hastalığındaki fizyolojik rolü, glukoz metabolizması (Krabbe vd., 2007) ile insülin direncinde (Siavashi, 2016) rolü bulunmaktadır. T2 DM’de glikoz metabolizmasında, BDNF düzeyinde azalma ile bilişsel performansta gerileme meydana gelmektedir (Krabbe vd., 2007).

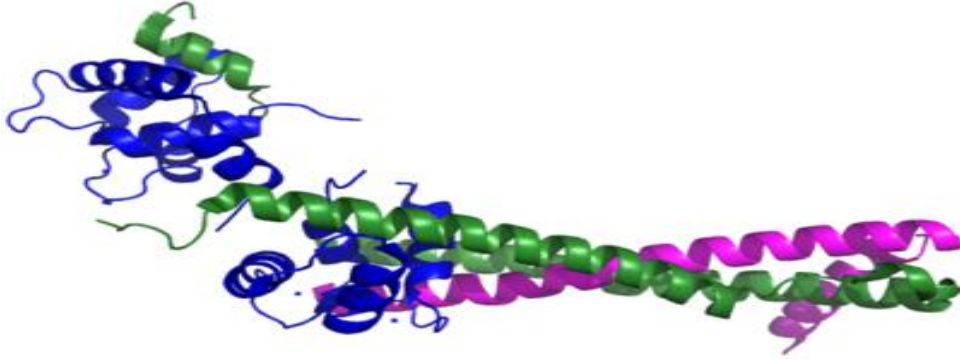
Ola vd. (2013), diyabetik retinopati (DR)’li hastalar ile STZ ile diyabet oluşturulan ratların serum ve retinasında BDNF düzeylerini inceledikleri araştırmalarında, proliferatif diyabetik retinopati hastalarının serumunda, diyabetik olmayan sağlıklı kontrollere ($25,5 \pm 8,5$ - $10,0 \pm 8,1$ ng/ml, $p < 0,001$) ve retinopatisi olmayan diyabetik hastalara ($21,8 \pm 4,7$ - $10,0 \pm 8,1$ ng/ml, $p < 0,001$) kıyasla önemli ölçüde azaldığını, diyabetik ratların serum ve retinasındaki BDNF düzeyleri de diyabetik olmayan kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığını ($p < 0.05$) belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda diyabette BDNF düzeyinin azalmasının diyabetik retinada erken dönemde apoptoz ve nörodejenerasyona neden olabileceğini ve DR’de daha sonra nörovasküler hasara yol açabileceği sonucuna vardıklarını ifade etmişlerdir.

Bathina vd. (2017), STZ’nin in vitro sıçan insülinoma (RIN5F) hücrelerinde BDNF üretimini azaltıp azaltamayacağını ve in vivo pankreas, karaciğer ve beyindeki BDNF düzeylerini incelemişlerdir. STZ’nin yalnızca pankreas beta hücrelerine değil, aynı zamanda oksidatif stresi indükleyerek hipotalamik ve hipokampal nöronlara da sitotoksik olduğunu gösterdiğini belirlemişlerdir. STZ’nin pankreas, karaciğer ve beyin dokuları tarafından BDNF üretimini baskıladığını, DM’te görülen bozulmuş hafıza, öğrenme ve bilişsel işlev bozukluğunun BDNF eksikliğinden kaynaklanabileceği kanaatini ifade etmişlerdir. Ayrıca STZ’nin wistar ratlarında RIN5F hücrelerinin apoptozunu ve tip 2 diyabet mellitusu indüklemek için oksidatif stres, inflamasyon ürettiği ve BDNF düzeyini azalttığı sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir.

1.8. KARDİYAK TROPONİN I (CTNI) FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) önlenmesi için yeni tedaviler maliyetlidir ve müdahalelerin en yüksek riske sahip olanlara hedeflenebilmesi için daha iyi risk sınıflandırmasına ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır. Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I (hs-cTnI) ve T (hs-cTnT), genel popülasyonda kardiyovasküler riskle ilişkili subklinik kardiyak hasarın ölçütleridir (Tang vd., 2020). Kardiyak troponinler, kardiyak troponin C (cTn C), kardiyak troponin I (cTn I) ve kardiyak troponin T (cTn T) olmak üzere 3 düzenleyici proteinden oluşmaktadır (Canty vd., 2022). Yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı ile cTn I, AMI tanısı için altın standart haline gelmiştir (Chapman vd., 2020). Kardiyak troponin I (cTnI), kas kasılmasında aktin ve miyozin arasındaki kalsiyum aracılı etkileşimi kontrol eden kardiyak düzenleyici proteini olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıkların önemli biyobelirtecidir

(Şekil 7), (Bleier vd., 1998; Duque-Ossa vd., 2023). Serum cTnI düzeyindeki artış, kardiyak hasar, kalp yetmezliği ile akut miyokard enfarktüsünün erken teşhisinde prognostik öneme sahiptir (Wang vd., 2008).



Şekil 7: Kardiyak Troponin I (cTnI) 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2024e)

Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık için yüksek riskle ilişkili bir metabolik bozukluk grubudur. cTnI'nin diyabet hastalığındaki fizyolojik rolü ise, kronik hiperglisemi glomerüler filtrasyonu azaltır ve dolayısıyla troponin eliminasyonunu azaltır ve ayrıca kalp mikrosirkülasyonunu etkileyerek mikrovasküler hasara ve dolayısıyla troponin konsantrasyonunun yükselmesine katkıda bulunan iskemiye yol açmaktadır (Šimić vd., 2019).

Çelikel Taşci vd. (2024), STZ ile deneysel oluşturulan Tip 2 diyabetli ratlarda visfatin ve cTnI yanıtı üzerine farklı oranda rambutan kabuğu ekstrakt (RPE) etkisini inceledikleri araştırmalarında, diyabetik gruplarda ortalama serum visfatin ve cTnI düzeylerindeki artışın daha çok diyabetik kontrol gruplarında, RPE ilavesine bağlı ortalama serum visfatin düzeyindeki en anlamlı düşüş DR100 gruplarında belirlemişlerdir ($p<0.01$). Çalışma sonucunda ratlara 100 mg/kg RPE uygulanmasının herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığını ve diyabetin gelişiminde rol oynayan visfatin yanıtını düzenleyerek kardiyoprotektif etki gösteren RPE'nin, diyabette ortaya çıkan bozulmuş kardiyovasküler sistem fonksiyonunu desteklemede faydalı olabileceği sonucuna vardıklarını belirtmişlerdir.

Mikaelian vd. (2011), miyokardiyal hipertrofiye neden olur ve insanlarda kardiyak olay riskini artıran ve tip-2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan önemli bir insülin duyarlılaştırıcı Rosiglitazon ilacının farklı dozlarda (oral yoldan 0, 10 veya 80 mg/kg/gün) 14 gün boyunca ratlarda serum kardiyak troponin I düzeyleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. 80 mg/kg/gün dozunda 7 günlük dozdan sonra serum cTnI konsantrasyonları serum cTnI konsantrasyonunun üst sınırının üzerinde olduğunu, 14 günlük uygulanan doz sonrası serum cTnI düzeylerinin 80 mg/kg rosiglitazon verilen sıçanlar arasında benzer olduğunu tespit

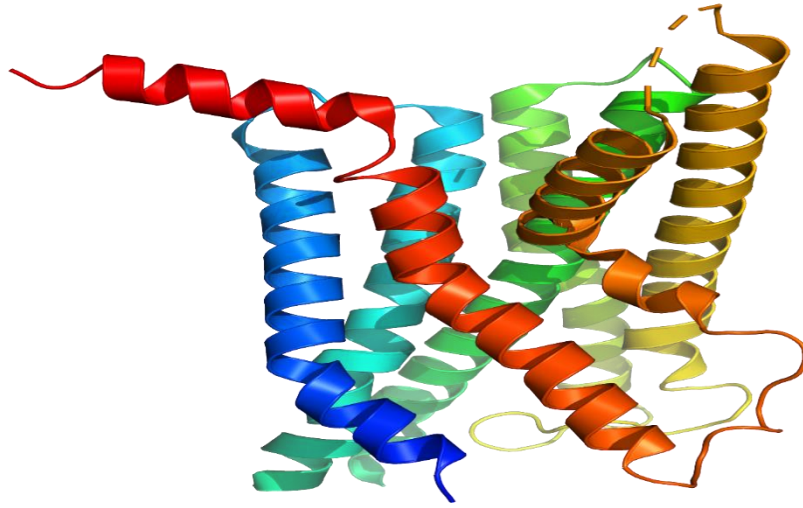
etmişlerdir. Mevcut çalışmalarının rosiglitazon uygulanan sıçanlarda serum cTnI düzeylerindeki artışı tespit eden ilk çalışma olduğunu, PPAR γ agonistleriyle kronik olarak kullanan hastalarda bildirilen kardiyak olaylar ışığında, sonuçlarının serum cTnI düzeylerinin kardiyak sorumluluğun erken bir biyobelirteci olarak desteklediklerini bildirmişlerdir.

1.9. GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) HORMON FİZYOLOJİSİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1), tarafından üretilen proglukagon peptidinin dokuya özgü posttranslasyonel işlenmesiyle üretilen 30-31 amino asit uzunluğunda bağırsak fonksiyonu ile ilişkili önemli bir inkretindir (Holst, 2007). Aktif GLP-1 proteininin ikincil yapısı, bir bağlayıcı bölge ile ayrılmış amino asit pozisyonları 13–20 ve 24–35'ten iki α -heliks içermektedir (Şekil 8). Proglukagon geni, pankreas (Langerhans adacıklarının α hücreleri), bağırsak (bağırsak enteroendokrin L hücreleri) ve beyin (beyin sapı ve hipotalamus) dahil olmak üzere çeşitli organlarda eksprese edilir. GLP-1, gıda tüketimine bağlı olarak bağırsak enteroendokrin L hücreleri ve beyin sapındaki soliter yolun çekirdeğindeki belirli nöronlar tarafından üretilir ve salgılanmaktadır (Drucker & Nauck, 2006).

GLP-1, mide boşalmasını yavaşlatma, pankreas insülin salgısını artırma ve pankreas glukagon salgısını baskılama yetenekleri sayesinde kan glikoz homeostazının temel belirleyicisi olarak görev yapan salgılanan bir peptittir. GLP-1, bir öğüne yanıt olarak gastrointestinal mukozanın L hücrelerinden salgılanır ve GLP-1'in kan glikozunu düşürücü etkisi, dipeptidil-peptidaz-IV (DPP-IV) tarafından enzimatik parçalanması nedeniyle sona erer. Salınan GLP-1, enterik ve otonomik refleksleri aktive ederken aynı zamanda endokrin pankreas fonksiyonunu kontrol etmek için bir inkretin hormonu olarak dolaşmaktadır (Baggio & Drucker, 2007).

Glikoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) ile birlikte GLP-1 bir inkretindir; bu nedenle insülin salgısını artırarak kan şekeri seviyelerini glikoz bağımlı bir şekilde düşürme yeteneğine sahiptir (Kieffer & Francis Habener, 1999). Pankreatik proglukagon gen ifadesi, açlık ve hipoglisemi indüksiyonu üzerine desteklenir ve insülin tarafından inhibe edilir. GLP-1 düzeyi, açlık sırasında azalır ve yiyecek tüketimi üzerine uyarılır. GLP-1, glukoz düzeyindeki artışla birlikte artan insülin sekresyonu glukagon sekresyonunu inhibe ederek tokluk faktörü olarak glukoz homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. GLP-1, gastrik boşalmayı geciktirmesi nedeniyle kilo kaybını sağlamaktadır (Drucker, 1998; Holst, 1999). GLP-1 diyabet hastalığındaki fizyolojik rolü ise, glukoz homeostazisindeki ile kilo kaybını sağlamasındaki fizyolojik rolü ile gerçekleştirmektedir (Nadkarni vd., 2014).



Şekil 8: Glukagon-Benzeri Peptid-1 Hormonu 3 Boyutlu Molekül Yapısının Görünümü (PDB, 2024f)

Villanueva-Peñacarrillo vd. (2001), STZ ile indüklenen Tip 1 ve Tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda karaciğerde glukotransporter GLUT2 ekspresyonu ve iskelet kası ile yağda GLUT4 ekspresyonu üzerinde GLP-1 ile 3 günlük uzun süreli tedavinin etkisini incelemişlerdir. Çalışma neticesinde, Tip 2 diyabetli modelde, GLP-1, insülin gibi, karaciğerde ve yağda sadece glukotransporter translasyon sürecini uyarırken, kasta GLUT4 transkripsiyonel seviyesinde bir etki de gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Tip 1 diyabet modelinde ise GLP-1 karaciğerde sadece GLUT2 ekspresyonu üzerinde translasyon sonrası bir etki gösterdiğini, kas ve yağda, insülinin hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde GLUT4 üzerinde bir etkiye sahip olduğu gösterilirken, GLP-1'in etkisi glukotransporter translasyonu ile sınırlıydı. Normal ve diyabetli sıçanlarda, ekzojen GLP-1, genel glikoz homeostazına katılan pankreas dışı dokularda (karaciğer, kas ve yağ) glukotransporter ekspresyonunu kontrol etti; burada peptidin etkisi sadece translasyonel ve/veya translasyon sonrası seviyede görünüyordu; kas ve yağda, GLP-1'in transkripsiyonel süreci aktive etmesi için insülinin varlığı gerekli olduğunu bildirmişlerdir. GLP-1'in GLUT2 ve GLUT4 ekspresyonu, mRNA veya protein üzerindeki uyarıcı etkisi, peptidin kan glikozunu düşürme etkisini en azından kısmen uyguladığı bir mekanizma olabileceği sonucuna varmışlardır.

1.10. BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE DİYABET İLİŞKİSİ

Biyokimyasal belirteçler, hastalığın başlangıcında veya ilerlemesi sırasında hastalık süreci boyunca üretilen moleküllerdir. Biyokimyasal parametreler, vücudunda meydana gelen değişikliklerin incelemesine olanak sağlamaktadır. Hastalık durumunun tespiti, prognozu ve terapötik süreçlerde yardımcı olmaktadır.

Glukoz, moleküler formülü $C_6H_{12}O_6$ altı karbon atomu ile bir aldehit grubu içeren bir monosakkarittir. Organizma için önemli enerji kaynağı olan glukoz, başta beyin olmak üzere organların ve hücrelerin işlevlerinin gerçekleştirilmesi için hayati öneme sahiptir (Hultman vd., 1986). Beyin ve sinir sistemi insülininden bağımsızdır; metabolik yakıt olarak glikoz kullanımını otonom olarak düzenlemektedir (Owen vd., 1967). Plazma glukoz düzeyi, merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından kullanılan baskın metabolik yakıttır. MSS glukozu sentezleyemez, birkaç dakikadan fazla depolayamaz veya dolaşımdan glikozu yoğunlaştıramaz. Kısa süreli hipoglisemi, derin MSS işlev bozukluğuna neden olabilir ve uzun süreli şiddetli hipoglisemi, hücre ölümüne neden olabilmektedir. Glikoz düzenleyici sistemler, hipoglisemiyi önlemek veya düzeltmesi yönünde gelişmiştir. Plazmadaki glukoz düzeyi, diyetle bağırsaktan emilim; glikojenoliz (karaciğerde glikojenin parçalanması) ve glukoneogenez (karaciğer ve böbrekte laktat, pirüvat, amino asitler ve gliserol gibi diğer karbonlardan glikoz oluşumu) üç kaynaktan temin edilmektedir. Plazmadan uzaklaştırılan glukoz farklı ancak sınırlı yollarla atılmaktadır. Glukozun fazlası, glikojen olarak depolanabilir veya glikolize uğrayabilmektedir. Glikoliz süreci oksidatif olmayan pirüvat üretebilir ve bu da laktata indirgenebilir veya alanin oluşturmak üzere transamine edilebilmektedir. Asetil CoA'ya dönüştürülerek oksidatif olabilir ve bu da trikarboksilik asit döngüsü yoluyla daha fazla oksitlenerek karbondioksit ve su oluşturulmaktadır. Oksidatif olmayan glikoliz karbonları glukoneogeneze uğrar ve yeni oluşan glukoz ya glikojen olarak depolanır ya da plazmaya geri salınmaktadır (Woerle vd., 2003).

İnsülin, esas olarak pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücreleri tarafından salgılanan 51 amino asitten oluşan bir hormon olan insülin, glikoz homeostazında, hücre büyümesinde ve metabolizmada önemli roller oynayan önemli bir hormondur. İnsülin, kan glukoz seviyelerini düzenlemek için glukagon ile potansiyel olarak koordine olur; insülin anabolik bir yol üzerinden etki ederken, glukagon katabolik işlevler gerçekleştirir. İnsülin kan dolaşımındaki glukoz düzeyini düzenler ve karaciğer, kaslar ve yağ dokusunda glikoz depolanmasını başlatmaktadır (Alarcon vd., 1993; Kaufman vd., 2015).

İKİNCİ BÖLÜM

2. YÖNTEM

2.1. MATERYAL

2.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmada hayvan materyali olarak, Ankara Etlik Merkez Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Ünitesi'nden sağlanan 8-10 haftalık ve ortalama 195-215 gram ağırlığına sahip Wistar cinsi 64 adet erkek sıçan kullanıldı. Ratlar deney öncesinde canlı ağırlık ortalamaları eşit, her bir grupta 8 rat olacak şekilde rastgele seçilerek Kontrol (K), G100, G200, G300; Diyabet Kontrol (DK), DG100, DG200, DG300 olmak üzere, 8 grup oluşturuldu. Çalışma grupları aşağıda belirtildiği şekilde oluşturulmuştur:

Kontrol (K) grubu: Ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup (n=8);

G 100 mg/kg grubu (G100): Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup (n=8);

G 200 mg/kg grubu (G200): Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup p (n=8);

G 300 mg/kg grubu (G300): Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup p (n=8);

Diyabet Kontrol (DK) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup (n=8);

DG 100 mg/kg grubu (G100), Ratlara i.p yolla STZ sitrat tampon (pH 4,5) içerisinde hazırlanmış çözeltisi tek doz 50 mg/kg olarak uygulanarak diyabet oluşturulan ve ratlara 21 gün boyunca günlük OGY ile 100 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup (n=8);

DG 200 mg/kg grubu (G100), Ratlara i.p yolla STZ sitrat tampon (pH 4,5) içerisinde hazırlanmış çözeltisi tek doz 50 mg/kg olarak uygulanarak ve ratlara 21 gün boyunca günlük olarak OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup (n=8);

DG 300 mg/kg grubu (G100), Ratlara i.p yolla STZ sitrat tampon (pH 4,5) içerisinde hazırlanmış çözeltisi tek doz 50 mg/kg olarak uygulanarak ve ratlara 21 gün boyunca günlük olarak OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup (n=8);

Çalışma hayvan refahı ve hakları gözetilerek etik ilke ve kurallar doğrultusunda gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Ankara Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar tarihi ve sayısı 31.10.2022- 2022/30).

Çalışma süresince tüm ratlar kontrollü olarak %50-60 nem, 22 C° sıcaklığa ve 12 saat aydınlık (06:00, 18:00), 12 saat karanlık olarak ayarlanmış odada tutuldu. Sıçanlar, yem ve su alımı serbest olacak şekilde standart plastik kafeslerde barındırıldı. Çalışma, adaptasyon (7 gün), diyabet indüksiyonu (3 gün) ve deneme süresi (21 gün) olmak üzere toplam 31 gün sürdü. Çalışma süresince gerçekleştirilen tüm uygulamalar aynı zaman dilimlerinde (09:00-10:00) gerçekleştirildi.

2.1.2. Yem Materyali

Araştırmada Ankara'da ticari bir firma tarafından toz formda hazırlatılarak temin edilen yem materyali kullanıldı. Araştırmada kullanılan yem ham maddelerinin kuru madde, ham kül, ham protein, ham yağ analizleri AOAC'de bildirilen analiz yöntemleriyle, ham sellüloz ise Crampton ve Maynard göre yapılmıştır (Crampton & Maynard, 1938). Nötral deterjan fiber (NDF) ve asit deterjan fiber (ADF) analizleri ise sırasıyla Van Soest ve ark. ile Goering ve Van Soest'e göre yapılmıştır (Van Soest & McQueen, 1973; Goering & Van Soest, 1970).

Ratlar, $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, %60-65 düzeyinde nemin ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyod döngüsü içerisinde barındırılarak *ad libitum* olarak beslenmeleri sağlandı. Çalışmada kullanılan rat yemlerine ait besin madde kompozisyonları ve kimyasal analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Rasyon Besin Madde İçeriği ve Analizleri (%)

İçindekiler	Miktarı
Mısır	59.12
Soya unu	16.03
Yer fıstığı keki	6.00
Buğday sakatı	5.00
Kemik unu	3.46
Kireç taşı	9.62
Tuz	0.22
Metiyonin	0.18
Lizin	0.12
Ön karışım	0.25
Toplam	100
ME (kcal/kg)	2683.60
Ham protein (%)	18.00
Ham lif (%)	3.44

Eter özütü (%)	3.01
Kalsiyum (%)	4.72
Fosfor (%)	0.87

2.1.3. Graviola Yağ Ekstresi İçerik Analizi

Graviola yapraklardan elde edilen uçucu yağı içerisinde bileşiklerin konsantrasyonların belirlenmesi, Bayburt Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında ASU 64 LFGB L 07.00.40, HPLC-UV/FLD metodu ile analiz işlemi yapıldı.

Total yağ içeriği α (Alfa)-Pinen % 0.8, β (Beta)-Pinen % 0.3, p-Simen % 0.6, γ (Gama) -Terpinen % 0.4, Terpinen-4-ol % 0.2, α -Terpineol % 0.4, Eugenol % 30.2, α -Copaene % 0.2, β -Elemen % 3.5, (E)- Kariofilen % 38.9, α - Humulen % 4.3, γ -Muurolene % 0.8, bisiklogermakren % 2.0, α -Muurolene % 2.1, Germakrene A % 3.0, δ - Kadinen % 6.0, karyofilen oksit % 5.0, τ -Muurolol % 0.7, α - kadinol % 0.7 olarak belirlendi.

2.2. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

2.2.1. Canlı Ağırlık Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmayı oluşturan tüm gruplardaki ratların canlı ağırlıkları her hafta sonu (pazar günü Saat 08:00) hassas tartı (Shimadzu UX 620 Dijital Hassas Terazisi- Hassasiyet: 0.001 gr. Max: 620 gr.) ile canlı ağırlıkları tartıldı.

2.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI ANALİZİ

Çalışma kapsamında incelenecek parametreler için çalışmanın 0. gün kan örnekleri sıçanların kuyruk venalarından alınırken 21. gün kan örnekleri intrakardiyak olarak antikoagülan içermeyen tüplere (VACUETTE® TUBE Z Serum Clot Activator) alındı. İşlem sonunda alınan kanlar laboratuvarda soğutmalı santrifüjde (NF 1200R, NÜVE, TÜRKİYE) 3000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edilerek serum materyalleri elde edildi. Elde edilen serumlar analiz yapılması amacıyla eppendorf tüplerine aktarılacak hormon analizleri gerçekleştirileceği süreye kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Analiz gününde serum örneklerinde Apelin, Asprosin, İrisin BDNF, cTnI, GLP-1 düzeylerini belirlemek amacıyla rat özgü spesifik ticari ELISA kitleri kullanıldı. Laboratuvarında serum numuneleri kit prosedürü doğrultusunda çalışılarak Biotek Epoch marka plate reader ile ölçümler gerçekleştirildi. Biyokimyasal parametreler, tam otomatik biyokimya cihazı Cobas 8000 otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle kantitatif olarak incelendi. Çalışma gruplarını oluşturulan ratların metabolik profilin belirlenmesi amacıyla, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalen Fosfataz (ALP), Albümin, Glukoz, İnsülin, Total Kolesterol (TK), Trigliserid (TG), High Density

Lipoprotein, Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), Düşük yoğunluklu lipoprotein, Low Density Lipoprotein (LDL), Çok Düşük yoğunluklu lipoprotein VLDL parametreleri düzeyleri tam otomatik biyokimya cihazı Cobas 8000 (Roche, Almanya) ile ölçüldü. Serum insülin düzeyinin ölçümü; açlık insülin düzeyi ticari insülin ölçüm kiti (alinity i insülin reagent kit, 04t75, abbott gmbh&co., germany) kullanılarak, kemilüminesan mikropartikül immunoassay yöntemi ile belirlendi. Analizlerde ARCHITECT i1000SR immünoassay analizörü (Abbott Park, IL, ABD) kullanıldı.

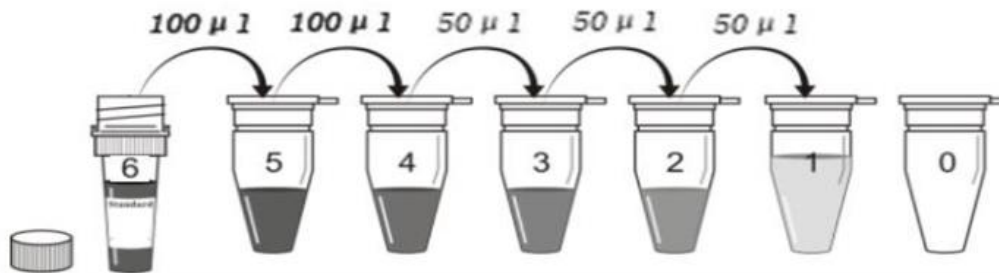
2.3.1. Apelin Hormon Düzeyinin Ölçümü

Apelin hormon düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat Apelin ELISA Kit, AP, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20252, ÇİN). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 50 ng/L, ölçüm aralığı: 200 ng/L-6000ng/L, intra assay katsayısı: %8,0 ve inter assay katsayısı: % 10,0 olarak bildirilmiştir. Serum apelin düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum Apelin düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kitte sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.

2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 100 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (7200 ng/mL) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (7200 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 9).



Şekil 9: Apelin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum apelin düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanmalıdır.
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl ekleyin (numune son seyreltme 5 kattır), numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.
5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37 ° C'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.
7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.
8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.
9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.
10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.
11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37 C°'de inkübe edilir.
12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.
13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

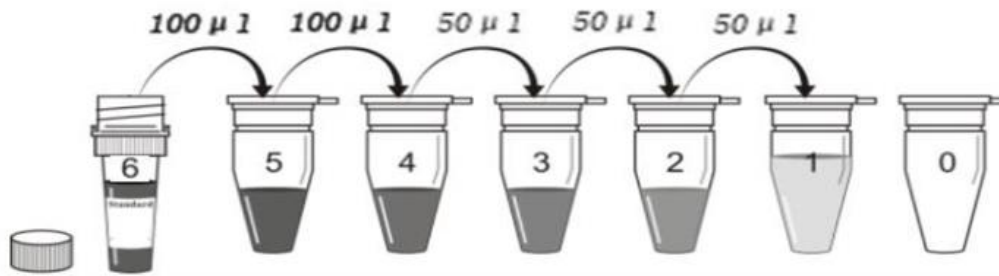
2.3.2. Asprosin Hormon Düzeyinin Ölçümü

Asprosin hormon düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat Asprosin ELISA Kit, ASPRO, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-21412, ÇİN). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 2,1 ng/ml, ölçüm aralığı: 7,80-500 ng/ml, intra assay katsayısı: %8,0 ve inter assay katsayısı: % 10,0 olarak bildirilmiştir. Serum asprosin düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum Asprosin düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kite sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.

2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 100 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (540 µg/L) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (540 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 10).



Şekil 10: Asprosin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum asprosin düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.

2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanmalıdır.

3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl ekleyin (numune son seyreltme 5 kattır), numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.

4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.

5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37 ° C’de 30 dakika inkübe edilir.

6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.

7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.

8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.

9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.

10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.

11. Kromojen Solution A’dan 50 µl ve Kromojen Solution B’den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15 dak 37 C°’de inkübe edilir.

12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.

13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

2.3.3. İrisin Hormon Düzeyinin Ölçümü

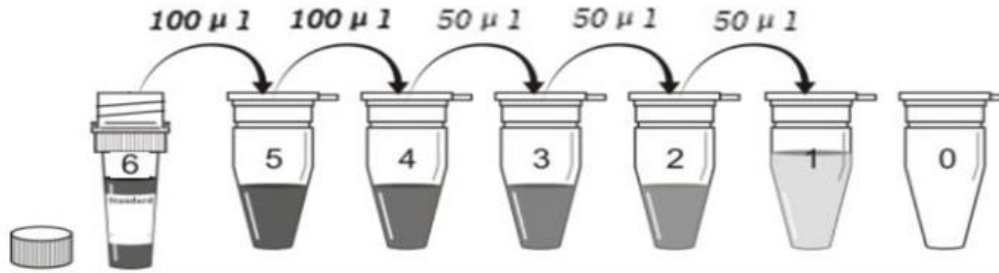
İrisin hormon düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat İrisin ELISA Kit, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20179, ÇİN). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 0.2 ng/ml, ölçüm aralığı: 2 ng/ml-90ng/ml, intra assay katsayısı: % 8,0 ve inter

assay katsayısı: % 10,0 olarak bildirilmiştir. Serum İrisin düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum İrisin düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kitte sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.

2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 50 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (135 µg/L) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (135 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 11).



Şekil 11: İrisin Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum İrisin düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.

2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanır.

3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl eklenir, numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.

4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.

5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C’de 30 dakika inkübe edilir.

6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.

7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.

8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.

9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.

10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.

11. Kromojen Solution A’dan 50 µl ve Kromojen Solution B’den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15dk 37 C°’de inkübe edilir.

12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.

13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

2.3.4. BDNF Düzeyinin Ölçümü

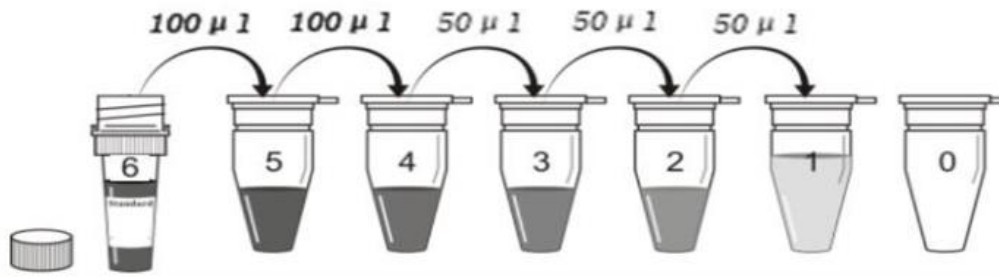
BDNF düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat BDNF ELISA Kit, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20200, ÇİN). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 1 ng/ml, ölçüm aralığı: 0.15ng/ml-10ng/ml, intra assay katsayısı: %8,0 ve inter assay katsayısı: % 10,0 olarak bildirilmiştir. Serum BDNF düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum BDNF düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kite sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda

kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.

2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 100 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (540 µg/L) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (540 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 12).



Şekil 12: BDNF Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum BDNF düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.

2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanır.

3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl eklenir, numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.

4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.

5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.

6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.

7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.

8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlerle 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.

9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.

10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.

11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15dak 37 C°'de inkübe edilir.

12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.

13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

2.3.5. Kardiyak Troponin (cTnI) Düzeyinin Ölçümü

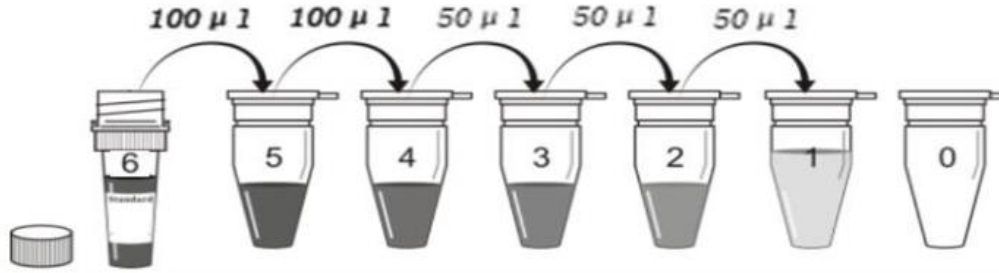
cTnI düzeyinin ölçümünde türe özgü ELİSA kiti kullanıldı (Rat cTnI ELISA Kit, SinoGeneClon, Ürün Kodu: SG-20697, ÇİN). Kit için, minimum saptanabilir konsantrasyon: 1 pg/ml, ölçüm aralığı: 5 pg/ml -300pg/ml, intra assay katsayısı: % 8,0 ve inter assay katsayısı: % 10,0 olarak bildirilmiştir. Serum BDNF düzeyinin ölçümü üretici firmanın kit içerisinde sunduğu prospektüse göre yapıldı:

Serum cTnI düzeyi ölçümü ön hazırlık aşamaları,

1. Yıkama solüsyonu hazırlanması: Kitte sağlanan konsantre sıvıda kristal oluşumu gözlemlenir ise oda sıcaklığında hafif çalkalayarak homojenize edilir. Konsantre sıvıda kristaller oluşmuşsa, oda sıcaklığına ısıtılır, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır. 600 ml Yıkama Tamponu (1x) hazırlamak için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini (30x) deiyonize veya damıtılmış suya seyreltilir.

2. Standartların dilüsyonun hazırlanması: Her tüpte 100 µl standart seyreltici pipetlenerek dilüent sıvı konulur. Ardından beşinci tüpte 100 µl standart (540 µg/L) solüsyondan pipetlenerek, beşinci tüpten dördüncüye 50 µl azaltılır. Karıştırıldıktan sonra

miktar %50 azaltılır ve 50 µl alınır. 3-2-1 numaralı tüplere sırasıyla bu işlem tekrarlanır. Seyreltilmemiş standart, yüksek standart (540 ng/mL) görevi görür. Numune seyreltici sıfır standart (kör kuyu) (0 pg/ml) görevi görür (Şekil 13).



Şekil 13: cTnI Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Rat serum cTnI düzeyi ölçümüne ait işlemler şu şekilde gerçekleştirilmelidir.

1. Tüm reaktifler ile kör ve standart numunelerin analizleri prospektüste belirtildiği şekilde hazırlanır.
2. Kullanılacak kuyucukların sayısını belirlemek için tahlil yerleşim sayfasına bakılmalı ve kalan kuyucukları ve kurutucuyu tekrar poşete koyulur ve ziploc'u kapatılır, kullanılmayan kuyucukları 4°C'de saklanır.
3. Standart kuyucuğu test etmek için standart 50 µl pipetlenir, numune kuyucuğuna 40 µl numune seyrelticiyi pipetlenir, ardından test numunesi 10 µl eklenir, numuneyi kuyucuklara pipetlenir, kuyu duvarına mümkün olduğunca dokunulmaması gerekir ve yavaşça karıştırılmalıdır.
4. Standartın test edileceği gözlere 50 µl standart, numunelerin test edileceği gözlere 40 µl dilüent eklenir ve üzerine 10 µl serum numunesi eklenir. Böylece numune 5 kat seyreltilmiş olur.
5. Test gözleri yapışkan ışık almayacak bir şekilde bant ya da folyo ile kaplanarak ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.
6. Yıkama solüsyonunu hazırlık aşamasında belirtildiği gibi damıtılmış suyla 30 kat sulandırılarak 600 ml yıkama solüsyonu elde edilir.
7. Kapatılmış olan bant-folyo çıkartılır ve test gözleri ters çevrilerek boşaltılır. Yıkama tamponunu her kuyucuğa pipetlenir, 30 saniye bekletilir. Ardından bufferlı yıkama solüsyonu ile 5 sefer doldur-boşalt şeklinde yıkanır.

8. Boş olan kontrol gözü hariç tüm gözlere 50 µl HRP işaretli antikor (konjugat) pipetlene eklenir.

9. Dördüncü basamaktaki işlem tekrarlanır.

10. Altıncı basamaktaki işlem tekrarlanır.

11. Kromojen Solution A'dan 50 µl ve Kromojen Solution B'den 50 µl her test gözüne eklenir ve ışık görmeyecek şekilde test gözleri kapatılır. 15dak 37 C°'de inkübe edilir.

12. Her göze kit içerisinde verilmiş olan 6 ml reaksiyon stop solüsyonundan 50 µl eklenir. Bu aşamada renk maviden sarıya dönmelidir.

13. Hesaplama aşamasında, boş kuyuyu sıfır olarak alınır. Reaksiyon durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika okuma işlemine geçilir. Spektrofotometre test plakasında bırakılan kontrol gözü sıfır olacak şekilde 450 nm dalga boyuna ayarlanarak sonuçlar elde edilir.

2.3.6. Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Hormon Düzeyinin Ölçümü

Araştırma sonucunda elde edilen rat serum örneklerinde GLP-1 düzeyinin ölçülmesinde kullanılan kitin minimum saptanabilir konsantrasyonu 15-3000ng/L olarak bildirilmiştir. ELISA kiti türe özgü Rat GLP-1 ELISA Kit, Product code: E0918Ra, CHINA, determinasyonu 7.11 ng/L, intra assay katsayısı %8,0, inter assay katsayısı %10.0 kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtilen prosedüre uygun olarak çalışılmıştır.

Serum GLP-1 düzeyinin ölçümü için yapılacak olan hazırlık basamakları şu şekildedir;

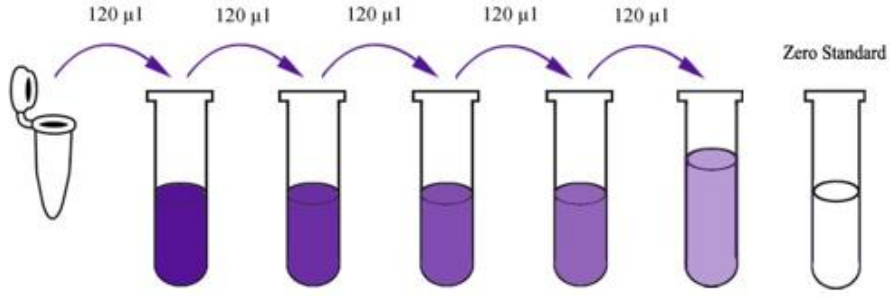
1. Serumun oda sıcaklığında 10-20 dakika pıhtılaşması için beklenilir. 2000-3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilir.

2. 120 ng/L standart stok çözeltisi oluşturmak için standardın 120 µl'sini (64 pmol/L) 120 µl standart seyreltici ile sulandırılır.

3. Seyreltme yapmadan önce standardın hafif ajitasyon ile 15 dakika oturmasına izin verilir.

4. 60 ng /L, 30 ng /L, 15 ng/ L ve 7,5 ng /L çözeltiler üretmek için standart stok çözeltisini (120 ng/L) 1:2'yi standart seyreltici ile seri olarak seyrelterek yinelenen standart noktalar hazırlanır.

5. Standart seyreltici sıfır standardı (0 ng/L) olarak işlev görür. Kalan solüsyon -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır (Şekil 14).



Şekil 14: GLP-1 Test Kitinde Standart Dilüsyon Oluşturulması

Yıkama Tamponu: 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25 kat deiyonize veya damıtılmış suya seyrelterek 500 ml 1xYıkama Tamponu elde edilir. Konsantrede kristaller oluşmuşsa, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırılır.

Serum GLP-1 düzeyinin ölçümü için yapılacak olan analiz prosedürü basamakları şu şekildedir.

1. Tüm reaktifleri, standart çözeltileri ve numuneleri talimatlara göre hazırlanır. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirilir. Tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilir.

2. Test için gereken şerit sayısını belirleyin. Şeritleri kullanmak üzere çerçevelere yerleştirilir. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C’de saklanmalıdır.

3. Standart kuyuya 50 µl standart eklenir (Standart kuyuya biyotinle antikor eklenilmez, çünkü standart çözelti biyotinle antikor içerir).

4. Numune kuyularına 40 µl numune eklenir ve ardından numune kuyularına 10 µl anti-GLP-1 antikor eklenir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP eklenerek iyice karıştırılır. Plakayı bir sızdırmazlık maddesi ile örtülür. 37°C’de 60 dakika inkübe edilir.

5. Sızdırmazlık maddesini çıkarın ve plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Kuyuları her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatılır. Otomatik yıkama için her kuyuyu aspire edilir ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. Plakayı kâğıt havluların veya diğer emici malzemelerin üzerine kurulanır.

6. Her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi A ekleyin ve ardından her kuyuya 50 µl substrat çözeltisi B eklenir. Karanlıkta 37°C’de 10 dakika boyunca yeni bir sızdırmazlık maddesi ile kaplanmış plakayı inkübe edilir.

7. Her kuyuya 50 µl stop (durdurma çözeltisi) ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönüşür.

8. Stop çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlenir.

2.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler SPSS 22 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler Repeated measures testi kullanılmıştır. Diğer parametrelerin analizinde ise one way anova kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde Duncan çoklu karşılaştırma uygulanmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ değerleri seçilmiştir.

$$Y_{iek} = \mu + R_i + C_e + R_e (R * C * R) e_j + e_{ieek}$$

Burada Y_{iek} bir gözlem, μ genel ortalama, R_i rasyon etkisi, R_e gün etkisi, C_e saat etkisi, $(R * C * R) e_j$ etkileşim etkisi ve e_{ieek} deneysel hatadır.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. BULGULAR

3.1. CANLI AĞIRLIK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

STZ ile deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda farklı oranlarda oral gavaj yoluyla verilen GOE'nin adipokin, serebral, kardiyak ve bağırsak yanıtı ile bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinin incelendiği bu çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerindeki ortalama canlı ağırlık değişimleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışma Gruplarına Ait Canlı Ağırlık Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	215,9e	246,313c	215,038e	185,3h
G100	215,475e	244,85c	215,575e	199,45g
G200	215,663e	255,513b	215,6e	201,8f
G300	215,7e	269,387a	215,687e	221,888d
SEM	0,836			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,000			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,000			
Main effect means diet				
G0	215,638d			
G100	218,837c			
G200	222,144b			
G300	230,666a			
SEM	0,418			
Grup				
SG	234,85			
DG	208,792			
SEM	0,295			
Gün				
0.Gün	215,58			
21.Gün	228,063			
SEM	0,295			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$), * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Çalışma boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama canlı ağırlık düzeyleri sırasıyla 215,9;215,4; 215,6 ve 215, 7 g iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama canlı ağırlık düzeyleri ise 246,3;244,8; 255,5;269,3 g olarak belirlenmiştir. Diğer yandan diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama canlı ağırlık düzeyleri sırasıyla 215,0;215,5;215,6 ve 215,6 g iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama canlı ağırlık düzeyleri ise 185,3;199,4;201,8 ve 221,8 g olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). Sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında 21. gün sonunda canlı ağırlıklarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK, DG100, DG200 gruplarında belirgin bir azalma meydana gelirken DG300 grubunda DK grubuna göre belirgin bir artış meydana gelmiş elde edilen bu sonuçlar istatistiki açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.00$).

3.2. SERUM APELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum apelin düzeyleri Tablo 4'de verilmiştir.

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Diyabet*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$); Doz, Diyabet*Gün, Gün*Doz, Diyabet*Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Apelin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	0,714	0,739	0,916	0,991
G100	0,73	0,762	0,888	0,923
G200	0,745	0,791	0,862	0,908
G300	0,755	0,815	0,859	0,877
SEM	0,014			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			

Gün	0,000
Doz	0,386
Diyabet*Gün	0,855
Diyabet*Doz	0,000
Gün*Doz	0,845
Diyabet*Gün*Doz	0,137
Main effect means diet	
G0	0,84
G100	0,826
G200	0,827
G300	0,827
SEM	0,007
Grup	
SG	0,756
DG	0,903
SEM	0,005
Gün	
0.Gün	0,809
21.Gün	0,851
SEM	0,005

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$), * Kontrol (K, G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum apelin düzeyleri sırasıyla 0,71; 0,73; 0,74; 0,75 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum apelin düzeyleri ise 0,73; 0,76; 0,79; 0,81 ng/ml olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum apelin düzeyleri sırasıyla 0,91; 0,88; 0,86 ve 0,85 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum apelin düzeyleri ise 0,99; 0,92; 0,90 ve 0,87 ng/ml olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.00$).

3.3. SERUM ASPROSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum asprosin düzeyleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Asprosin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	10,462k	11,15j	59,177b	73,157a
G100	12,079ij	13,761h	57,086c	55,549d
G200	13,15ii	14,827h	58,927b	54,347d
G300	17,726g	19,676f	58,357bc	50,945e
SEM	0,455			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,001			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,003			
Diyabet*Doz	0,000			
Gün*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,000			
Main effect means diet				
G0	38,487a			
G100	34,619d			
G200	35,313c			
G300	36,676b			
SEM	0,227			
Grup				
SG	14,104			
DG	58,443			
SEM	0,161			
Gün				
0.Gün	35,871			
21.Gün	36,677			
SEM	0,161			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$). * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Gün, Diyabet*Doz, Gün*Doz, Diyabet*Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmada Gün*Sa*G interaksyonları incelendiğinde en yüksek değerlerin çalışmanın 21. gününde G300 mg/kg GOE doz uygulama grupta belirlenmiştir. En düşük ortalama serum apelin değerleri ise K (SG) grubunda 0.günde ölçümü yapılan rat gruplarında tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum asprosin düzeyleri sırasıyla 10,46; 12,07; 13,15 ve 17,72 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum asprosin düzeyleri 11,15; 13,76; 14,82 ve 19,67 ng/ml olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum apelin düzeyleri sırasıyla 59,17; 57,08; 58,92 ve 58,35 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum asprosin düzeyleri ise 73,15; 55,54; 54,34 ve 50,94 ng/ml olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). Sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında 21. gün sonunda ortalama serum asprosin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda artış gözlenirken, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında azalma meydana gelirken en belirgin azalma DG300 grubunda tespit edilmiş ve istatistiki açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.00$).

3.4. SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum iris düzeyleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum İrisin (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	1,648ef	1,742cd	1,448i	1,399j
G100	1,669ef	1,773bc	1,469ii	1,529gh
G200	1,695de	1,799b	1,494hıi	1,551g
G300	1,744cd	1,861a	1,511ghı	1,632f
SEM	0,017			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,001			
Diyabet*Doz	0,12			
Günler*Doz	0,001			
Diyabet*Gün*Doz	0,019			

Main effect means diet

G0	1,559d
G100	1,61c
G200	1,635b
G300	1,687a
SEM	0,008
Grup	
SG	1,741
DG	1,504
SEM	0,006
Gün	
0.Gün	1,585
21.Gün	1,661
SEM	0,006

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$). * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil ekstrakt) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Diyabet*Doz, Gün*Doz, Diyabet*Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum irisin düzeyleri sırasıyla 1,64; 1,66; 1,69 ve 1,74 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum irisin düzeyleri ise 1,74; 1,77; 1,79 ve 1,86 ng/ml olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum irisin düzeyleri sırasıyla 1,44; 1,46; 1,49 ve 1,51 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum irisin düzeyleri ise 1,39; 1,52; 1,55 ve 1,63 ng/ml olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0,00$). Sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında 21. gün sonunda ortalama serum irisin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda azalma görülürken, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında artış gözlenirken, en belirgin bir artış DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.00$).

3.5. SERUM BDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum BDNF düzeyleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum BDNF (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	22,238e	23,575cd	17,125ı	15,975j
G100	23,213cde	24,113bc	18,038hı	19,062gh
G200	24,088bc	25,125b	18,425h	20,638f
G300	26,462a	27,125a	19,863fg	22,7de
SEM	0,406			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,545			
Diyabet*Doz	0,098			
Gün*Doz	0,018			
Diyabet*Gün*Doz	0,001			
Main effect means diet				
G0	19,728d			
G100	21,106c			
G200	22,069b			
G300	24,037a			
SEM	0,203			
Grup				
SG	24,492			
DG	18,978			
SEM	0,144			
Gün				
0.Gün	21,181			
21.Gün	22,289			
SEM	0,144			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır (P<0.05), * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile

diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Diyabet*Gün, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum BDNF düzeyleri sırasıyla 22,23; 23,21; 24,08 ve 26,46 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum BDNF düzeyleri ise 23,57; 24,11; 25,12 ve 27,12 ng/ml olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum BDNF düzeyleri sırasıyla 17,12; 18,03;18,42 ve 19,86 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum BDNF düzeyleri ise 15,97; 19,06; 20,63 ve 22,7 ng/ml olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). Sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında 21. gün sonunda ortalama serum BDNF düzeylerinde artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda azalma görülürken, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında artış gözlenirken, en belirgin bir artış DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.00$).

3.6. SERUM CTNI DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum cTnI düzeyleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum cTnI (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	0,413	0,438	0,7	0,813
G100	0,425	0,413	0,687	0,675
G200	0,4	0,375	0,7	0,65
G300	0,413	0,362	0,738	0,612
SEM	0,058			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,553			
Doz	0,425			
Diyabet*Gün	0,957			
Diyabet*Doz	0,865			

Günler*Doz	0,287
Diyabet*Gün*Doz	0,792
Main effect means diet	
G0	0,591
G100	0,55
G200	0,531
G300	0,531
SEM	0,029
Grup	
SG	0,405
DG	0,697
SEM	0,02
Gün	
0.Gün	0,559
21.Gün	0,542
SEM	0,02

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$), * Kontrol (K, G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Gün, Doz, Diyabet*Gün*Doz Diyabet*Gün, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum cTnI düzeyleri sırasıyla 0,41; 0,42; 0,4 ve 0,41 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum cTnI düzeyleri ise 0,43; 0,41; 0,37 ve 0,36 ng/ml olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum cTnI düzeyleri sırasıyla 0,7; 0,68; 0,7 ve 0,73 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum cTnI düzeyleri ise 0,81; 0,67; 0,65 ve 0,61 ng/ml olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.00$).

3.7. SERUM GLP-1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum GLP-1 düzeyleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum GLP-1 (ng/ml) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	12,112	12,6	5,675	5,288
G100	12,2	12,7	5,688	5,887
G200	12,35	13,25	5,713	6,4
G300	13	14,05	5,987	7,387
SEM	0,154			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,095			
Diyabet*Doz	0,763			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,052			
Main effect means diet				
G0	8,919c			
G100	9,119c			
G200	9,428b			
G300	10,106a			
SEM	0,077			
Grup				
SG	12,783			
DG	6,003			
SEM	0,054			
Gün				
0.Gün	9,091			
21.Gün	9,695			
SEM	0,054			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$). * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Diyabet*Gün*Doz Diyabet*Gün, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum GLP-1 düzeyleri sırasıyla 12,11; 12,2; 12,35 ve 13 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum GLP-1 düzeyleri ise 12,6; 12,7; 13,25 ve 14,05 ng/ml olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum GLP-1 düzeyleri sırasıyla 5,67; 5,68; 5,71 ve 5,98 ng/ml iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum GLP-1 düzeyleri ise 5,28; 5,88; 6,4 ve 7,38 ng/ml olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.00$). Ancak sağlıklı ve diyabetli gruplarda uygulanan dozlara baktığımızda en iyi sonuçların G300 olduğu görülmektedir ($p<0.00$).

3.8. SERUM GLUKOZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum glukoz düzeyleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Glukoz (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort $\pm$ SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	98,688	98,893i	411,3b	441,625a
G100	99,988ii	101,887ii	402,288c	392,013d
G200	99,688ii	103,4ii	371,325e	351,288f
G300	100,388ii	104,813ı	340,025g	302,15h
SEM	1,812			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,000			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,000			
Main effect means diet				
G0	262,626a			
G100	249,044b			
G200	231,425c			
G300	211,844d			
SEM	0,906			
Grup				
SG	100,968			
DG	376,502			

SEM	0,641
Gün	
0.Gün	240,461
21.Gün	237,008
SEM	0,641

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$). * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Diyabet*Gün*Doz Diyabet*Gün, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum glukoz düzeyleri sırasıyla 98,68; 99,98; 99,68 ve 100,38 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum glukoz düzeyleri ise 98,89; 101,88; 103,4 ve 104,81 mg/dl olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum glukoz düzeyleri sırasıyla 411,3; 402,28; 371,32 ve 340,025 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum glukoz düzeyleri ise 441,62; 392,01; 351,28 ve 302,15 mg/dl olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). 21. gün sonunda ortalama serum glukoz düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda artış, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında azalma meydana gelmiş, en belirgin bir azalma ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$).

3.9. SERUM İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum insülin düzeyleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum İnsülin ($\mu\text{U/ml}$) Değerlerinin Değişimi ($\text{Ort} \pm \text{SD}$)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	11,529d	12,352bc	5,509i	4,681j
G100	11,575d	12,418ab	6,452ı	7,451h
G200	11,654d	12,742ab	7,637h	8,23g
G300	11,899cd	12,895a	9,821f	10,685e
SEM	0,175			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,003			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,002			
Main effect means diet				
G0	8,518d			
G100	9,474c			
G200	10,066b			
G300	11,325a			
SEM	0,087			
Grup				
SG	12,133			
DG	7,558			
SEM	0,062			
Gün				
0.Gün	9,51			
21.Gün	10,182			
SEM	0,062			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P < 0.05$). * Kontrol (K, G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Gün*Doz Diyabet*Gün, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum insülin düzeyleri sırasıyla 11,52; 11,57; 11,65 ve 11,89 $\mu\text{U/ml}$ iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum insülin düzeyleri ise 12,35; 12,41; 12,74 ve 12,89 $\mu\text{U/ml}$ olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum insülin düzeyleri sırasıyla 5,50; 6,45; 7,63 ve 9,82 $\mu\text{U/ml}$ iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum insülin düzeyleri ise 441,62; 392,01; 351,28 ve 302,15 $\mu\text{U/ml}$ olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). 21. gün sonunda ortalama serum insülin düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda azalma, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında artış meydana gelmiş, en belirgin bir artış ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$).

3.10. SERUM TOTAL KOLESTEROL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum Total Kolesterol düzeyleri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Total Kolesterol (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort $\pm$ SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	38,112	39,487	95,462	97,965
G100	37,225	41,712	87,166	90,291
G200	37,287	42,35	87,047	92,595
G300	37,262	43,937	87,112	93,249
SEM	0,488			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,883			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,288			
Main effect means diet				
G0	67,757a			
G100	64,099c			
G200	64,82b			
G300	65,39b			
SEM	0,244			

Grup	
SG	39,672
DG	91,361
SEM	0,172
Gün	
0.Gün	63,335
21.Gün	67,698
SEM	0,172

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$), * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Diyabet*Gün*Doz Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum Total Kolesterol düzeyleri sırasıyla 38,11; 37,22; 37,28 ve 37,26 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum TK düzeyleri ise 39,48; 41,71; 42,35 ve 43,93 mg/dl olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum TK düzeyleri sırasıyla 95,46; 87,16; 87,04 ve 87,11 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum Total Kolesterol düzeyleri ise 97,96; 90,29; 92,59 ve 93,24 mg/dl olarak ölçülmüştür. 21. gün sonunda ortalama serum TK düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında artış meydana gelmiş, en belirgin bir artış ise DK grubuna göre DG300 grubunda belirlenirken gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.00$). Ancak sağlıklı ve diyabetli gruplarda uygulanan dozlara baktığımızda en düşük dozların G100 olduğu görülmektedir ($p<0.00$).

3.11. SERUM TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum TG düzeyleri (mg/dl) Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum Trigliserid (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	38,112	39,487	95,462	97,965
G100	37,225	41,712	87,166	90,291
G200	37,287	42,35	87,047	92,595
G300	37,262	43,937	87,112	93,249
SEM	0,488			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,883			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,288			
Main effect means diet				
G0	67,757a			
G100	64,099c			
G200	64,82b			
G300	65,39b			
SEM	0,244			
Grup				
SG	39,672			
DG	91,361			
SEM	0,172			
Gün				
0.Gün	63,335			
21.Gün	67,698			
SEM	0,172			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$). * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Diyabet*Gün*Doz Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum TG düzeyleri sırasıyla 38,11; 37,22; 37,28 ve 37,26 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum TG düzeyleri ise 39,48; 41,71; 42,35 ve 43,93 mg/dl olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum TG düzeyleri sırasıyla 95,46; 87,16; 87,04 ve 87,11 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum TG düzeyleri ise 97,96; 90,29; 92,59 ve 93,24 mg/dl olarak ölçülmüştür. 21. gün sonunda ortalama serum TG düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında artış meydana gelmiş ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.00$). Ancak sağlıklı ve diyabetli gruplarda uygulanan dozlara baktığımızda en düşük dozların G100 olduğu görülmektedir ($p<0.00$).

3.12. SERUM HDL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. Günlerine ait ortalama serum HDL düzeyleri (mg/dl) Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum HDL (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	38,112	39,487	95,462	97,965
G100	37,225	41,712	87,166	90,291
G200	37,287	42,35	87,047	92,595
G300	37,262	43,937	87,112	93,249
SEM	0,488			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,883			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,288			
Main effect means diet				
G0	67,757a			
G100	64,099c			
G200	64,82b			
G300	65,39b			
SEM	0,244			
Grup				

SG	39,672
DG	91,361
SEM	0,172
Gün	
0.Gün	63,335
21.Gün	67,698
SEM	0,172

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$), * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), Diyabet*Gün*Doz Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum HDL düzeyleri sırasıyla 38,11; 37,22; 37,28 ve 37,26 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum HDL düzeyleri ise 39,48; 41,71; 42,35 ve 43,93 mg/dl olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum HDL düzeyleri sırasıyla 95,46; 87,16; 87,04 ve 87,11 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum HDL düzeyleri ise 97,96; 90,29; 92,59 ve 93,24 mg/dl olarak ölçülmüştür. 21. gün sonunda ortalama serum HDL düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında artış meydana gelmiş ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.00$). Ancak sağlıklı ve diyabetli gruplarda uygulanan dozlara baktığımızda en düşük dozların G100 olduğu görülmektedir ($p<0.00$).

3.13. SERUM LDL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum LDL düzeyleri (mg/dl) Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum LDL (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	21,469k	24,048i	62,906b	78,681a
G100	22,594i	26,147ı	59,194c	45,166d
G200	23,601	30,297h	58,201c	42,008e
G300	24,282i	32,44g	58,718c	37,339f
SEM	0,37			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,000			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,000			
Main effect means diet				
G0	46,776a			
G100	38,275b			
G200	38,527b			
G300	38,195b			
SEM	0,185			
Grup				
SG	25,61			
DG	55,277			
SEM	0,131			
Gün				
0.Gün	41,371			
21.Gün	39,516			
SEM	0,131			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$). * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Gün*Doz, Diyabet*Gün*Doz, Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum LDL düzeyleri sırasıyla 21,46; 22,59; 23,60 ve 24,28 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum LDL düzeyleri ise 24,04; 26,14; 30,29 ve 32,44 mg/dl olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum LDL düzeyleri sırasıyla 62,90; 59,19; 58,20 ve 58,71 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum LDL düzeyleri ise 78,68; 45,16; 42,00 ve 37,33 mg/dl olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). 21. gün sonunda ortalama serum LDL düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda artış, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında azalma meydana gelmiş, en belirgin bir azalma ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$).

3.14. SERUM VLDL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum VLDL düzeyleri (mg/dl) Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum VLDL (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort $\pm$ SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	16,715i	17,645gh	25,304c	29,825a
G100	17,002ii	18,658f	25,881b	22,026d
G200	17,447ghı	20,514e	25,916b	20,192e
G300	17,911g	21,567d	25,863b	17,091hii
SEM	0,189			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,000			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,000			
Main effect means diet				
G0	22,372a			
G100	20,892b			
G200	21,017b			
G300	20,608c			
SEM	0,094			
Grup				

SG	18,432
DG	24,012
SEM	0,067
Gün	
0.Gün	21,505
21.Gün	20,94
SEM	0,067

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$), * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Gün*Doz, Diyabet*Gün*Doz, Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum VLDL düzeyleri sırasıyla 16,71; 17,00; 17,44 ve 17,91 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum VLDL düzeyleri ise 17,64; 18,65; 20,51 ve 21,56 mg/dl olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum VLDL düzeyleri sırasıyla 25,30; 25,88; 25,916 ve 25,86 mg/dl iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum glukoz düzeyleri ise 29,82; 22,02; 20,19 ve 17,09 mg/dl olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). 21. gün sonunda ortalama serum glukoz düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda artış, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında azalma meydana gelmiş, en belirgin bir azalma ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.00$).

3.15. SERUM AST DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum AST düzeyleri (U/L) Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum AST (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	92,097h	96,143g	177,201b	188,752a
G100	88,514ı	79,625j	175,05b	162,53d
G200	76,212k	77,879jk	168,294c	140,979f
G300	82,431i	64,324l	166,103c	144e
SEM	0,909			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,000			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,000			
Main effect means diet				
G0	138,548a			
G100	126,43b			
G200	115,841c			
G300	114,214d			
SEM	0,454			
Grup				
SG	82,153			
DG	165,364			
SEM	0,321			
Gün				
0.Gün	128,238			
21.Gün	119,279			
SEM	0,321			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$), * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Gün*Doz, Diyabet*Gün*Doz, Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum AST düzeyleri sırasıyla 92,09; 88,51; 76,21 ve 82,43 U/L iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum AST düzeyleri ise 96,14; 79,62; 77,87 ve 64,32 U/L olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum AST düzeyleri sırasıyla 177,20; 175,05; 168,29 ve 166,10 U/L iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum AST düzeyleri ise 188,75; 162,53; 140,97 ve 144,0 U/L olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). 21. gün sonunda ortalama serum AST düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K grubunda artış, G100, G200 ve G300 gruplarında azalma gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda artış, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında azalma meydana gelmiş, en belirgin bir azalma ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$).

3.16. SERUM ALT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum ALT düzeyleri (U/L) Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum ALT (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	45,585i	48,401ı	88,554b	92,259a
G100	44,709	43,239kl	79,42d	82,501c
G200	43,624k	42,506lm	69,351f	73,469e
G300	42,232m	39,264n	62,096h	65,72g
SEM	0,275			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,000			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,000			
Main effect means diet				
G0	68,7a			
G100	62,467b			
G200	57,238c			
G300	52,328d			
SEM	0,137			

Grup	
SG	43,695
DG	76,671
SEM	0,097
Gün	
0.Gün	59,446
21.Gün	60,92
SEM	0,097

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır ($P<0.05$). * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Gün*Doz, Diyabet*Gün*Doz, Diyabet*Gün etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum ALT düzeyleri sırasıyla 45,58; 44,70; 43,62 ve 42,23 U/L iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum ALT düzeyleri ise 48,40; 43,23; 42,50 ve 39,26 U/L olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum ALT düzeyleri sırasıyla 88,55; 79,42; 69,35 ve 62,09 U/L iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum ALT düzeyleri ise 92,25; 82,50; 73,46 ve 65,72 U/L olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmüştür ($p<0.00$). 21. gün sonunda ortalama serum ALT düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K grubunda artış, G100, G200 ve G300 gruplarında azalma gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda artış, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında azalma meydana gelmiş, en belirgin bir azalma ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$).

3.17. SERUM ALP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kapsamında K, G100, G200 ve G300 ile DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. ve 21. günlerine ait ortalama serum ALP düzeyleri (U/L) Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: Çalışma Gruplarındaki Ratların Kan Alma Günlerine Ait Ortalama Serum ALP (mg/dl) Değerlerinin Değişimi (Ort±SD)

Doz	SG		DG	
	0.Gün	21.Gün	0.Gün	21.Gün
G0	68,68ı	71,34h	170,897b	174,59a
G100	67,585ı	67,554ı	166,225c	166,226c
G200	64,484i	65,457i	133,394e	140,255d
G300	60,629j	64,235i	121,216g	128,184f
SEM	0,621			
Source of variation (P values)				
Diyabet	0,000			
Gün	0,000			
Doz	0,000			
Diyabet*Gün	0,000			
Diyabet*Doz	0,000			
Günler*Doz	0,000			
Diyabet*Gün*Doz	0,006			
Main effect means diet				
G0	121,377a			
G100	116,897b			
G200	100,897c			
G300	93,566d			
SEM	0,311			
Grup				
SG	66,245			
DG	150,123			
SEM	0,22			
Gün				
0.Gün	106,639			
21.Gün	109,73			
SEM	0,22			

*Veriler ortalama standart sapma olarak sunulmuştur. Aynı satırda farklı üst simgeler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır (P<0.05), * Kontrol (K,G0, SG) grubu: ratlara sadece 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan sağlıklı grup; G100: Ratlara oral gavaj yoluyla (OGY) 100 mg/kg dozunda Graviola yağ ekstresi (GOE, graviola oil extract) uygulanan grup; G200: Ratlara sadece OGY ile 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; G300: Ratlara sadece OGY ile 300 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; Diyabet Kontrol (DK, G0, DG) grubu: Ratlara sadece %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış STZ çözeltisinden 0,5 ml içinde 50 mg/kg olacak şekilde tek doz i.p. uygulanan grup; DG100, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 100 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG200, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince oral gavaj yoluyla 200 mg/kg dozunda GOE uygulanan grup; DG300, STZ ile diyabet oluşturulan ve çalışma süresince OGY ile 200 mg/kg düzeyinde GOE uygulanan grup; SEM: Ortalamanın standart hatası

Araştırma sonuçlarına göre Diyabet, Gün, Doz, Diyabet*Doz, Diyabet*Gün; Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0.05), Diyabet*Gün*Doz etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Araştırma süresi boyunca K, G100, G200 ve G300 sağlıklı gruplarda yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum ALP düzeyleri sırasıyla 68,68; 67,58; 64,48 ve 60,62 U/L iken aynı şekilde 21. güne ait ortalama serum ALP düzeyleri ise 71,34; 67,55; 65,45 ve 64,23 U/L olarak belirlenmiştir. Diyabetli grupta yer alan DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında yer alan ratların 0. güne ait ortalama serum glukoz düzeyleri sırasıyla 170,89; 166,22; 133,39 ve 121,21 U/L iken aynı şekilde 21.güne ait ortalama serum glukoz düzeyleri ise 174,59; 166,22; 140,25 ve 128,18 U/L olarak ölçölmüş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark görölmüşür ($p<0.00$). 21. gün sonunda ortalama serum Trigliserid düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında artış meydana gelmiş, en belirgin bir artış ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$).



SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Sonuç

Diabetes mellitus (DM), pankreas adlı salgı bezinin yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insulin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması neticesinde hiperglisemiyle seyreden morbidite ve mortalitesi yüksek kronik seyirli tüm dünyada prevalansı giderek artan ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir metabolik hastalıktır (Meir vd., 2024). 2021’de yayınlanan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası’na göre, dünya çapında 20-79 yaş aralığında yaklaşık 537 milyon kişi diyabet hastasıdır ve bu rakamın 2045 yılına kadar 783 milyona çıkması beklenmektedir (Sun vd., 2022). Diyabetle yaşayan iki yetişkinden birinin bu durumdan habersiz olduğu bildirilmektedir. Hem mikrovasküler (diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati) hem de makrovasküler (kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalık) sonuçları içeren diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonlar nedeniyle, morbidite ve mortalitesi yüksektir (Deng vd., 2024). Diyabetin komplikasyonlarına bağlı tedavi süreçlerinde yapılan harcamalar ülkelerin sağlık sistemin önemli bir mali yük oluşturmaktadır (Lovic vd., 2020). Tip II diyabet hastalığı başlıca nedenleri başta obezite, yanlış ve aşırı beslenme ve fiziksel hareketsizlik, lipid anormallikleri gibi bazı hastalıklar ile genetik yatkınlık gibi etmenler rol oynamaktadır (Chen vd., 2012).

Mevcut çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda ortalama serum apelin, irisin, BDNF, cTnI, GLP-1, HDL, LDL, AST, ALP, ALT, insulin düzeyleri DK grubunda çalışmanın 0 ve 21. günlere ait düzeyleri sırasıyla en düşük düzeyde iken GOE doz artışına bağlı olarak DR300 grubunda olarak belirlendi ($p<0.01$). Diğer yandan ortalama serum asprosin, TG, TK, VLDL ve glukoz düzeyleri DK düzeylerinde en yüksek düzeyde iken GOE doz artışına bağlı DR 300 gruplarında azalma tespit edildi ($p<0.01$). Sonuç olarak, ratlarda 300 mg/kg GOE uygulamasının olumsuz bir etki oluşturmamasının yanı sıra, diyabette meydana gelen bozulmuş glikoz metabolizmasında, insülin direncinin iyileştirilmesinde yararlı olabileceği ancak daha kapsamlı araştırmaların arttırılmasının gerekli ve faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Tartışma

Diyabet hastalığında pankreasın β -hücrelerinin yıkımı sonucu insülin salınımı ve glikojen depolamasında bir azalma ile meydana gelmektedir. Vücut enerji ihtiyacının karşılanmasında kas ve yağları kullanması nedeniyle kilo kaybı şekillenmektedir (Malini vd.,2020). Ortalama canlı ağırlık değişimine yönelik mevcut sonuçlar incelendiğinde 21.gün sonunda sağlıklı grupta yer alan GOE kullanımına bağlı olarak arttığı, diyabet oluşturulan gruplarda GOE uygulamasına bağlı olarak belirgin bir azaldığını bildiren benzer araştırma

sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Nair vd., 2015; Alsenosy vd., 2019). Buna gerekçe olarak STZ ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda insülin sekresyonu ile iskelet kası katabolizmasında protein sentezi ve azot sentezindeki azalmaya bağlı olarak vücut ağırlıklarında önemli azalmaya (Nair vd., 2015) bağlı olarak şekillendiğini düşünmekteyiz.

Adipokinler, adipoz dokudan salgılanan ve insülin ve glukoz metabolizması, lipid Adipokinler, adipoz dokudan salgılanan ve insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması başta olmak üzere enerji regülasyonu ile birçok fizyolojik işleminde rol oynayan biyomoleküllerdir (Medina-Gómez, 2012). Apelin, G proteinine bağlı reseptör için endojen bir ligand olarak tanımlanan adipoz dokudan salgılanan bir adipokindir (Hu vd., 2021). Apelin, glikoz ve lipid metabolizması ile insülin duyarlılığı üzerindeki fizyolojik rolü nedeniyle apelin diyabetin patogenezinde rol oynamaktadır (Soriguer vd., 2009). Akcılar vd (2015), deneysel olarak STZ ile indüklenen Tip diyabetli ratlarda apelin tedavisinin etkilerini inceledikleri incelemişlerdir. Bu kapsamda kontrol grubu kontrol + apelin grubu, diyabetik grup, diyabetik + apelin grubu 4 gruptan oluşan ve 8-10 haftalık 37 erkek wistar Albino sıçanı kullanmışlardır. Çalışma bulguları olarak plazma insülin, glikoz, kan basıncı seviyeleri düzeyleri diyabetik + apelin grubu grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu, diyabetik gruplar arasında apelin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığını belirlemişlerdir. Ayrıca, kalp ve damar dokusunda apelin ve APJ mRNA ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulunduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda apelin tip II diyabetin tedavisinde tedavi edici ajan olarak kullanılabileceği kanaatine vardıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda sağlıklı grupta yer alan K, G100, G200 ve G300 gruplarında 21. gün sonunda ortalama serum apelin düzeylerinde gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK, DG100, DG200 gruplarında belirgin bir azalma meydana gelirken DG300 grubunda DK grubuna göre belirgin bir artış meydana gelmiş elde edilen bu sonuçlar istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.00$). Çalışma neticesinde ortalama serum apelin hormon değerleri, diyabette azaldığını gösteren çalışma sonuçlarıyla uyumluluk (Li vd., 2018; Sabry vd., 2019; Wang vd., 2019; Zheng vd., 2021; Li vd., 2022) ve bazı araştırma sonuçlarıyla farklılık (Li vd., 2006) göstermektedir. Antidiyabetik etkiye sahip olan GOE ilavesine bağlı olarak diyabetli ratlarda ortalama serum apelin düzeyinin incelendiği araştırmalarda kısıtlılık göstermekle birlikte bitkisel ekstrakt kullanımına bağlı olarak ortalama serum apelin düzeyini arttırdığını bildiren araştırma sonuçlarıyla da benzerlik göstermektedir (Hosseini vd., 2017; Hegab, 2018). Bu duruma gerekçe olarak yapılan araştırma uygulanan materyal metod farklılığından kaynaklandığını ön görmekteyiz.

Asprosin, fibrilin 1 (FBN1) geninin iki ekzon (ekson 65 ve ekson 66) tarafından kodlanan 235 kb uzunluğunda 15q21.1 kromozom lokusunda bulunan, yakın zamanda keşfedilmiş açlık kaynaklı beyaz yağ dokudan salınan glukojenik hormondur (Romere vd., 2016; Yuan vd., 2020). Asprosin, glukoz seviyesi düştüğünde G proteinleri siklik adenzin monofosfat (cAMP) bağımlı protein kinaz (PKA) yolunu aktive ederek karaciğerden dolaşıma hızlı bir şekilde glukoz salınımını sağlamaktadır. Metabolik sendromla ilişkili hiperinsülinizme karşı koruma sağlar (Romere vd., 2016). Açlık sırasında asprosin pik seviye yaptığı, G protein-cAMP-PKA yolu yoluyla hepatik glikoz salınımını düzenleyici etkisi bulunmaktadır. İnsülin direnci olan fare modellerinde ve insanlarda asprosin düzeyi artarken, ratlarda plazma asprosin konsantrasyonlarını azaltarak insülin duyarlılığını geliştirmesi nedeniyle Tip 2 DM ve obezitenin tedavisi için yeni bir terapötik potansiyel sağlayabileceği bildirilmektedir. Ayrıca Tip 2 diabetes mellitusta dolaşımdaki asprosin konsantrasyonları artar ve açlık glukozu ve trigliserit ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmektedir (Zhang vd., 2019). Sıçanlarda rekombinat Asprosin uygulamasına yönelik çalışmalarında hiperglisemi, hiperinsülinemi, iyileştirilmiş insülin direnci ile neticelendiğini ve plazma glukoz, insülin düzeyleri ve vücut ağırlığını azalttığını tespit etmişlerdir. Asprosin hormonun Tip 2 diyabet hastalığına karşı terapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini bildirilmektedir (Romere vd., 2016). Mevcut sonuçlarımız ortalama serum asprosin hormon düzeyinin diyabet gruplarında arttığını ve diyabet gruplarında GOE kullanımına bağlı olarak ortalama serum asprosin düzeyinin azaldığını bildiren araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Romere vd., 2016; Wang vd., 2018; Zhang vd., 2019; Mohamad vd., 2020).

İrisin, 112 amino asitten oluşan ve 12 kDa moleküler ağırlığına sahip yakın zamanda keşfedilmiş bir miyokin ve adipokindir (Roca-Rivada vd., 2013). Ayrıca fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5 / FRCP2 / PeP) olarak adlandırılan tip I membran proteini bölünmesinin ürünüdür (Boström vd., 2012). İrisin, bir tür peroksisom proliferatör-aktifleştirilmiş reseptör γ koaktivatör-1 α (PGC-1 α) bağımlı kas faktörüdür. PGC-1 α , enerji metabolizmasını düzenler ve kahverengi yağ dokusunda ayrışma proteini (UCP) 1 ve ısı üretimini düzenlemektedir. PGC-1 α , kas dokusunda fibronektin tip III alan içeren protein 5'in ifadesini uyarmaktadır (De Matteis vd., 2013). Proteolizi takiben, bu protein kana salınan irisine dönüşmektedir (Timmons vd., 2012). İrisin hormonu, enerji harcanmasını artırıp kilo kaybına neden olduğu için DM ve metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici olmuştur. Metabolik sendrom, obezite, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklarda irisin hormonunun plazma düzeyindeki değişimlerin tedavi süreçlerindeki etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (Roca-Rivada vd., 2013). Tip2 DM hastalarında irisin seviyeleri daha düşüktür ve diyabetik ve/veya obez hayvan modellerinde irisin uygulaması glisemik kontrolü iyileştirir ve

kilo kaybını desteklemektedir (Gizaw vd., 2017). Mevcut sonuçlarımız kısıtlılık göstermekle birlikte ortalama serum irisin hormon düzeyinin diyabet gruplarında azaldığı ve diyabet gruplarında GOE kullanımına bağlı olarak ortalama serum irisin düzeyinin arttığını bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Gizaw vd., 2017; Kheiripour vd., 2019; Abdellah vd., 2021). Buna gerekçe olarak irisinin diyabet hastalığında glukoz metabolizmasındaki düzenleyici etkisinden (Huang vd., 2021) kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronların hayatta kalması, büyümesi ve korunmasında anahtar rol oynayan nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir (Mattson vd., 2004). BDNF, insülin direncinde rol oynar, obez diyabetik farelerde gıda alımını azaltır ve kan şekeri düzeylerini düşürmektedir (Tonra vd., 1999; Nakagawa vd., 2000). Hastalığın tanı ve tedavisinde kaydedilen gelişmelere rağmen diyabet ve kronik komplikasyonları hala büyük bir klinik problem teşkil etmektedir. Diyabetli kişilerde beyin fonksiyon bozukluğu riski yüksek olduğu bildirilmektedir (Rozanska vd., 2020). Son yıllarda yapılan araştırmalarda Tip 2 diyabet hastalığında serum/plazma BDNF seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirildiği çalışma sonuçlarında bildirilen farklılık bulunmaktadır. Diyabetik kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla bazı araştırmalarda azalmış serum BDNF seviyeleri görülmüştür. Diyabetli hastalarda nörotrofinler ve yağ ekstrezi kullanımı arasındaki ilişki hakkında hala yeterli bilgi bulunmamaktadır (Li vd., 2016; Wei vd., 2017). Çalışmamıza ait veriler incelendiğinde DK grubunda azalma, sağlıklı ve diyabetli gruplarda GOE kullanımına bağlı ortalama serum BDNF düzeylerinde arttığını bildiren araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Al Omairi vd., 2019; Liaqat vd., 2022; Lee vd., 2023). Buna gerekçe olarak BDNF'nin T2DM'de beyin fonksiyonuyla ilişkili miyokinler aracılığıyla kas-beyin bağlantısıyla anormal organ enerji metabolizmasını iyileştirmek için potansiyel bir nutrasötik (Lee vd., 2023) olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında önde gelen ölüm ve hastalık nedeni olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalarda morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenleridir. Gelecekte diyabete bağlı kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığında önemli bir artış olması beklenmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati olarak adlandırılan duruma katkıda bulunan kesin mekanizmalar, hastalığın kendisinin tanımlanması gibi belirsizliğini korumaktadır (Williams vd., 2017). Kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak hasarın belirlenmesinde kardiyospesfitesi yüksek kardiyak bir belirteçtir (Sheehan & Vasikaran, 2001). Graviola yaprakları antioksidan enzim üretimini artırarak karaciğer ve kalp dokusunda oksidatif strese karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (Pulivarthi vd., 2021). Diyabet oluşturulan DK rat gruplarında ortalama serum cTnI düzeyleri yüksek düzeyde olduğu, aynı

şekilde GOE doz artışına bağlı olarak ortalama DG300 gruplarında ortalama serum cTnI düzeylerinde en belirgin azalma görülse de istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamızın sonuçları literatürde bildirilen referans değerleri içerisinde olduğu ve diyabette ortalama serum cTnI düzeyini arttırdığını bildirilen araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermekle birlikte (Abo-Saif vd., 2023; Khalil vd., 2023; Sundaramoorthy vd., 2023; Çelikel Taşci vd., 2024). Buna gerekçe olarak GOE uygulama dozundaki farklılığa bağlı olarak şekillendiğini düşünmekteyiz.

İnkretinler, yemeklerden sonra glikozla uyarılan insülin sekresyonunu (GSIS) güçlendiren bağırsak hormonlarıdır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), esas olarak alt bağırsak kanalındaki L hücreleri tarafından sentezlenen, en çok araştırılan inkretin hormonudur. GLP-1, β hücre fonksiyonunu ve hayatta kalmasını teşvik eder ve farklı organ ve dokularda faydalı etki göstermektedir (Nauck, & Meier, 2016). GLP-1'in insülinotropik ve pankreas dışı etkileri tip 2 diyabet hastalarında azalır ancak farmakolojik dozlarda korunmaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA'lar) bu nedenle en yaygın kullanılan antidiyabet ilaçları arasındadır ve aynı zamanda kardiyovasküler faydaları ve kilo kaybını destekleme yetenekleri açısından da dikkate alınmaktadır (Baggio & Drucker, 2007). GLP-1, karaciğerde, iskelet kasında ve yağda glikoz metabolizması üzerinde insülin benzeri etkiler uygulayan, glikoz bağımlı insülinotropik ve insülin bağımsız antidiyabetik etkiye sahiptir (Villanueva-Peñacarrillo vd., 2001). STZ ile indüklenen sıçanlarda GOE kullanımına bağlı olarak ortalama serum GLP-1 düzeyleri üzerindeki incelenmesine yönelik araştırmalar da benzer araştırma sonucuna ait literatürleriyle uyumlu şekildedir (Villanueva-Peñacarrillo vd., 2001; Ansari vd., 2023; Lee vd., 2023; Madsen vd., 2023). Buna gerekçe olarak GLP-1'in endoteliprotektif etkisi ve potansiyeline sahip olmasından (Ahrén, 2011) kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Glukoz, metabolizma için gerekli hücresel solunum için önemli bir enerji kaynağıdır (Wasserman, 2009). Hücrelerin yakıtı olarak kullanılmasının yanı sıra hücrelere girdiğinde, glikoz hemen fosforile edilerek glikoz-6-fosfat (G6P) oluşur ve glikojen polimerine dahil edilerek ve beyin için gerekli enerjinin sağlayan ile beyin için başlıca enerji kaynağı olarak kullanılan yaşam hayati öneme sahiptir (El Mamoune vd., 2021). İnsülin, glikozla ilgili metabolik reaksiyonları aracılık etmek için pankreastan sentezlenen glukozun enerji için kullanılmak üzere hücrelere girmesine yardımcı olan salgılanan bir hormondur (Qaid & Abdelrahman, 2016). DM, insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan, yüksek glukoz düzeyi yani hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır (Sarkar vd., 2019). Çalışmanın 21.gün sonunda ortalama serum glukoz ve insülin düzeylerinde sağlıklı grupta yer alan K,

G100, G200 ve G300 gruplarında artış gözlenmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda DK grubunda ortalama serum glukoz düzeyinde artış şekillenirken, ortalama serum insülin düzeylerinde ise azalma meydana gelmiştir ($p<0.00$). Diyabet gruplarında DG100, DG200 ve DG300 gruplarında ortalama serum glukoz düzeylerinde azalma meydana gelmiş, en belirgin bir azalma ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$). Diğer taraftan DG100, DG200 ve DG300 gruplarında ortalama serum insülin düzeylerinde artış meydana gelmiş, en belirgin bir artış ise DK grubuna göre DG300 grubunda tespit edilmiş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.00$). Çalışmamıza ait veriler incelendiğinde DK gruplarında ortalama serum glukoz düzeyinde artış ve ortalama serum insülin düzeylerinde azaldığını bildiren çalışma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Eidi vd., 2005; Pari & Murugan, 2005; Lee, 2006; Li vd., 2024). Diğer yandan çalışma kısıtlılık göstermekle birlikte graviola yağ ekstresi kullanımına bağlı olarak DG100, DG200 ve DG300 gruplarında ortalama serum glukoz düzeylerinde azalma ve ortalama serum insülin düzeylerinde artış meydana geldiğini bildiren benzer araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Taşci vd., 2024; Marino vd., 2024; Febriza vd., 2024; Karempudi vd., 2024; Kasali vd., 2024). Buna gerekçe olarak graviolanın literatürde bildirilen antioksidan etkisi ve pankreas β hücreleri üzerinde koruyucu etkisi ile antidiyabetik etkisi ve kan glukoz düzeyi seviyesini iyileştirici etkisi (Aderibigbe vd., 2008; Aderibigbe vd., 2009; Ahalya vd., 2014) kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Lipidler, kas metabolizmasında önemli enerji substratlarıdır. Yüksek trigliserid düzeyi, insülin direnci ve β hücresi işlev bozukluğuna neden olabilen yüksek serbest yağ asidi seviyelerine yol açmaktadır (Briaud vd., 2001; Lee vd., 2014). Çalışma sonucunda elde edilen bulgular neticesinde deneysel olarak diyabet oluşturulan gruplarda Diyabet gruplarında DG, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında VLDL, LDL düzeylerinde azalma, en düşük düzeyleri ise DG300 gruplarında belirlenmiştir ($p<0.01$). Aynı şekilde Diyabet gruplarında DG, DG100, DG200 ve DG300 gruplarında ortalama serum TK, TG ve HDL düzeylerine artış şekillenmekle birlikte en belirgin artış DG300 gruplarında gözlene de istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$). STZ ile indüklenen sıçanlarda GOE kullanımının serum TK, TG, VLDL, HDL, LDL düzeyleri üzerindeki incelenmesine yönelik araştırmalar da benzer araştırma sonucuna ait literatürleriyle uyumlu şekildedir (Kuddus vd., 2020; Cornara vd., 2020; Ansari vd., 2021; Karle vd., 2022). Bu duruma gerekçe olarak GOE'nın hipolipidemik aktivitesine bağlı olarak şekillendiği kanaatine varılmıştır.

Serum AST, ALT ve ALP düzeyleri, karaciğer fonksiyonun testleri olarak kullanılmaktadır (Dufou vd., 2000). Çalışma sonucunda elde edilen bulgular neticesinde

deneysel olarak diyabet oluşturulan gruplarda AST, ALT ve ALP düzeyleri en yüksek DK gruplarında, en düşük düzeyleri ise GOE kullanımı ile birlikte doz artışına bağlı olarak DR300 grubunda olarak belirlenmiştir ($p<0.01$). Diyabet oluşturulan gruplarda GOE kullanımına bağlı olarak serum ortalama AST, ALT ve ALP düzeylerinde azalma olduğunu bildiren araştırma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Aderibigbe vd., 2009; Malini vd., 2011; Florence vd., 2014; Mule vd., 2016; Akinlolu vd., 2023). Bu duruma gerekçe olarak GOE'nin hepatoprotektif etkisinin yanı sıra karaciğer fonksiyonunda iyileştirmesi ve diyabete bağlı oluşan hasarın önlenmesi yönünde faydalı olduğu kanaatine varılmıştır.

Öneriler

Diyabet, mortalitesi ve morbitesi yüksek ve kontrol altında tutulamazsa kronik komplikasyonları mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler ve serebro vasküler hastalık komplikasyonlarına yol açmaktadır. Bu nedenle diyabet hastalığı ve komplikasyonlarını önlenmesi ile tedavi süreçlerine yönelik stratejiler kritik öneme sahiptir.

Araştırmamızda STZ ile deneysel Tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda farklı oranda 100, 200 ve 300 ppm oranlarında graviola yağ ekstresi kullanımı neticesinde 0. ve 21. günlerine ait adipokin, serebral, kardiyak ve bağırsak yanıtı ile bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi konusu ilk çalışma olmakla birlikte diyabet hastalığında apelin, asprosin, irisin adipokinleri ile BDNF, cTnI ile GLP-1'in fizyolojik rollerinin aydınlatılması adına büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca ilgili parametreler, diyabet hastalığında ratların sağlık durumlarının değerlendirilmesinde bilgi sunmaktadır.

Bu çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda antidiyabetik etkiye sahip ve zengin bir antioksidan içeriğine sahip GOE 300 mg/kg yağ ekstresi diyabetle birlikte gelişen yükselen glukoz intoleransını iyileştirmede ve diyabetin olumsuz etkisinin ilerlemesinin önlenmesinde alternatif bir bitkisel takviye olarak kullanılabileceği ve fayda sağlayabilecek bir tedavi seçeneği sunabileceği görülmektedir. Ayrıca, bu alanda yapılacak araştırmalara veri sunması nedeniyle önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdellah, R. K., Nadia, M., Morsy, F. A., Abdel-Wahhab, K. G., & El-Hussieny, E. A. (2021). Moringa (*Moringa oleifera*) leaves aqueous extract enhances fibronectin type III domain-containing protein 5 gene expression and serum irisin liberation in an obesity model. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 20(1), 92-103. https://doi.org/10.4103/epj.epj_50_20
- Abo-Saif M. A., Ragab A.E., Ibrahim A. O., Abdelzaher O. F., Mehanyd A. B., Saber-Ayad, M., & El-Feky O. A. (2023). Pomegranate peel extract protects against the development of diabetic cardiomyopathy in rats by inhibiting pyroptosis and downregulating LncRNA-MALAT1. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1166653. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1166653>
- Aderibigbe, K., Komolafe, O. A., Adewole, O. S., Obuotor, E. M., & Adenowo, T. K. (2009). Anti hyperglycemic activities of annona muricata (Linn). *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 6(1), 62-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162043> adresinden edinilmiştir.
- Adewole, S., & Ojewole, J. (2009). Protective effects of annona muricata linn.(Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 6(1), 30-41. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v6i1.57071>
- Adeyemi, D. O., Komolafe, O. A., Adewole, S. O., Obuotor, E. M., & Adenowo, T. K. (2008). Effects of annona muricata (Linn) on the morphology of pancreatic islet cells of experimentally-induced diabetic wistar rats. *The Internet Journal of Alternative Medicine*, 5(2). <https://ispub.com/IJAM/5/2/11886> adresinden edinilmiştir.
- Ahalya, B., Shankar, K. R., & Kiranmayi, G. (2014). Exploration of anti-hyperglycemic and hypolipidemic activities of ethanolic extract of annona muricata bark in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 25(2), 21-27.
- Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(8), 327-332. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5)
- Ahima, R. S., & Lazar, M. A. (2008). Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Molecular Endocrinology*, 22(5), 1023-1031. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0529>
- Ahrén, B. (2011). GLP-1 for type 2 diabetes. *Experimental Cell Research*, 317(9), 1239-1245. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.01.010>
- Aisyah, R., Kamesawa, M., Horii, M., Watanabe, D., Yoshida, Y., Miyata, K., ... & Yanaka, N. (2024). Comparative study on muscle function in two different streptozotocin-induced diabetic models. *Acta Diabetologica*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02311-3>
- Akcılar, R., Turgut, S., Caner, V., Akcılar, A., Ayada, C., Elmas, L., & Özcan, T. O. (2015). The effects of apelin treatment on a rat model of type 2 diabetes. *Advances in Medical Sciences*, 60(1), 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2014.11.001>
- Akinlolu, O. S., Fatoki, T. H., & Momodu, D. U. (2023). Hematological and hypoglycemic effects of ethanolic extract of annona muricata ripe fruits pulp on streptozotocin-induced diabetes in rats: In vivo and n silico studies. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 21(2), 32-42. <https://doi.org/10.9734/JOCAMR/2023/V21I2434>

- Al Omairi, N. E., Al-Brakati, A. Y., Kassab, R. B., Lokman, M. S., Elmahallawy, E. K., Amin, H. K., & Abdel Moneim, A. E. (2019). Soursop fruit extract mitigates scopolamine-induced amnesia and oxidative stress via activating cholinergic and Nrf2/HO-1 pathways. *Metabolic Brain Disease*, 34, 853-864. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00407-2>
- Alanazi, S. M., Alasad, S. M., Alqabi, M. M. A., Alruwaila, A. M. A., Alruwaila, O. M. A., Alshammari, S. M., ... & Mahnasi, S. A. A. (2024). Diabetes mellitus: Pathophysiology, insulin resistance, nutritional care, and nursing implications. *Journal of International Crisis and Risk Communication Research*, 7-9.
- Alarcon, C., Lincoln, B., & Rhodes, C. J. (1993). The biosynthesis of the subtilisin-related proprotein convertase pc3, but not that of the pc2 convertase, is regulated by glucose in parallel to proinsulin biosynthesis in rat pancreatic islets. *Journal of Biological Chemistry*, 268(6), 4276-4280. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)53606-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53606-1)
- Alsenosy, A. W. A., El-Far, A. H., Sadek, K. M., Ibrahim, S. A., Atta, M. S., Sayed-Ahmed, A., ... & Mousa, S. A. (2019). Graviola (*Annona muricata*) attenuates behavioural alterations and testicular oxidative stress induced by streptozotocin in diabetic rats. *PLoS One*, 14(9), e0222410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222410>
- Alzergy, A., Haman, M. R., Shushni, M. A., & Almagtoug, F. A. (2018). Phyto-pharmaceuticals and biological study on graviola (*Annona muricata* L.) fruit and dietary supplement of graviola sold on the Libyan market as a cancer cure against TCA induce hepatotoxicity in mice. *Cancer Biology & Therapy*, 8(2), 1-23.
- Ansari, M. N., Saeedan, A. S., Bajaj, S., & Singh, L. (2021). Evaluation of antidiabetic and hypolipidemic activity of barleria cristata linn. leaves in alloxan-induced diabetic rats. 3 *Biotech*, 11(4), 170. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02728-5>
- Arkan, M. C., Hevener, A. L., Greten, F. R., Maeda, S., Li, Z. W., Long, J. M., ... & Karin, M. (2005). IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature Medicine*, 11(2), 191-198. <https://doi.org/10.1038/nm1185>
- Awad, M. G., Ali, R. A., Abd El-Monem, D. D., & El-Magd, M. A. (2020). Graviola leaves extract enhances the anticancer effect of cisplatin on various cancer cell lines. *Molecular & Cellular Toxicology*, 16, 385-399. <https://doi.org/10.1007/s13273-020-00092-8>
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131-2157. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- Bathina, S., Srinivas, N., & Das, U. N. (2017). Streptozotocin produces oxidative stress, inflammation and decreases BDNF concentrations to induce apoptosis of RIN5F cells and type 2 diabetes mellitus in wistar rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 486(2), 406-413. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.054>
- Bomfim, R. R., Oliveira, J. P., Abreu, F. F., Oliveira, A. S., Correa, C. B., De Jesus, E., ... & Camargo, E. A. (2023). Topical anti-inflammatory effect of annona muricata (graviola) seed oil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 33(1), 95-105. <https://doi.org/10.1007/s43450-022-00292-4>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Bradford, P. G., & Awad, A. B. (2010). Modulation of signal transduction in cancer cells by phytosterols. *Biofactors*, 36(4), 241-247. <https://doi.org/10.1002/biof.97>

- Briaud, I., Harmon, J. S., Kelpe, C. L., Segu, V. B. G., & Poitout, V. (2001). Lipotoxicity of the pancreatic β -cell is associated with glucose-dependent esterification of fatty acids into neutral lipids. *Diabetes*, 50(2), 315-321. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2.315>
- Brigadski, T., & Leßmann, V. (2020). The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research*, 382(1), 15-45. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2>
- Brito Nunes, C., Borges, M. C., Freathy, R. M., Lawlor, D. A., Qvigstad, E., Evans, D. M., & Moen, G. H. (2024). Understanding the genetic landscape of gestational diabetes: insights into the causes and consequences of elevated glucose levels in pregnancy. *Metabolites*, 14(9), 508. <https://doi.org/10.3390/metabo14090508>
- Canty Jr, J. M. (2022). Myocardial injury, troponin release, and cardiomyocyte death in brief ischemia, failure, and ventricular remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 323(1), H1-H15. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00093.2022>
- Castillo-Quan, J. I. (2012). From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: Implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms*, 5(3), 293-295. <https://doi.org/10.1242/dmm.009894>
- Chapman, A. R., Adamson, P. D., Shah, A. S., Anand, A., Strachan, F. E., Ferry, A. V., ... & Mills, N. L. (2020). High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 141(3), 161-171. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042960>
- Chen, J. Q., Huang, Y. Y., Gusdon, A. M., & Qu, S. (2015). Irisin: A new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in Health and Disease*, 14, 2. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-14-2>
- Chen, J., Fontes, G., Saxena, G., Poitout, V., & Shalev, A. (2010). Lack of TXNIP protects against mitochondria-mediated apoptosis but not against fatty acid-induced ER stress-mediated β -cell death. *Diabetes*, 59(2), 440-447. <https://doi.org/10.2337/db09-0949>
- Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(4), 228-236. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>
- Choi, H. M., Doss, H. M., & Kim, K. S. (2020). Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1219. <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
- Cornara, L., Xiao, J., Smeriglio, A., Trombetta, D., & Burlando, B. (2020). Emerging exotic fruits: New functional foods in the european market. *EFood*, 1(2), 126-139. <https://doi.org/10.2991/efood.k.200406.001>
- Damasceno, D. C., Netto, A. O., Iessi, I. L., Gallego, F. Q., Corvino, S. B., Dallaqua, B., ... & Rudge, M. V. C. (2014). Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed Research International*, 2014(1), 819065. <https://doi.org/10.1155/2014/819065>
- Dashtkar, A., Karajibani, M., Saravani, M., & Fanaei, H. (2024). Metformin's impact on asprosin and FBN1 expression: Potential mechanisms beyond insulin sensitivity in type 2 diabetes in rats. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 100207. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2024.100207>
- De Matteis, R., Lucertini, F., Guescini, M., Polidori, E., Zeppa, S., Stocchi, V., & Cuppini, R. (2013). Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(6), 582-590. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.01.013>

- Del Prato, S., Bianchi, C., & Daniele, G. (2024). Abnormalities of insulin secretion and β -cell defects in type 2 diabetes. *Textbook of Diabetes*, 225-237. <https://doi.org/10.1002/9781119697473.ch16>
- Deng, W., Zhao, L., Chen, C., Ren, Z., Jing, Y., Qiu, J., & Liu, D. (2024). National burden and risk factors of diabetes mellitus in china from 1990 to 2021: Results from the global burden of disease study 2021. *Journal of Diabetes*, 16(10), e70012. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.700.12>
- Diane, A., Allouch, A., Mu-U-Min, R. B. A., & Al-Siddiqi, H. H. (2024). Endoplasmic reticulum stress in pancreatic β -cell dysfunctionality and diabetes mellitus: A promising target for generation of functional hPSC-derived β -cells in vitro. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1386471. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1386471>
- Diao, H., Li, X., Xu, Y., Xing, X., & Pang, S. (2023). Asprosin, a novel glucogenic adipokine implicated in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 37(11), 108614. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108614>
- Dufour, D. R., Lott, J. A., Nolte, F. S., Gretch, D. R., Koff, R. S., & Seeff, L. B. (2000). Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clinical Chemistry*, 46(12), 2050-2068. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.12.2050>
- Duque-Ossa, L. C., García-Ferrera, B., & Reyes-Retana, J. A. (2023). Troponin I as a biomarker for early detection of acute myocardial infarction. *Current Problems in Cardiology*, 48(5), 101067. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardi.2021.101067>
- Eidi, M., Eidi, A., & Zamanizadeh, H. (2005). Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(3), 310-313. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.03.008>
- El Mamoune, K., Barantin, L., Adriaensen, H., & Tillet, Y. (2021). Application of chemical exchange saturation transfer (CEST) in neuroimaging. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 114, 101944. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101944>
- El Tawiil, G. A., Noaman, E. A., Askar, M. A., El Fatih, N. M., & Mohamed, H. E. (2020). Anticancer and apoptogenic effect of graviola and low-dose radiation in tumor xenograft in mice. *Integrative Cancer Therapies*, 19, 1-12. <https://doi.org/10.1177/1534735419900930>
- El-Wakil, E. S., Abdelmaksoud, H. F., AbouShousha, T. S., & Ghallab, M. M. I. (2021). Evaluation of *annona muricata* (Graviola) leaves activity against experimental trichinellosis: In vitro and in vivo studies. *Journal of Helminthology*, 95, e53. <https://doi.org/10.1017/S0022149X21000481>
- Febriza, A., Zahrah, A. A., Andini, N. S., Usman, F., & Idrus, H. H. (2024). Potential effect of curcumin in lowering blood glucose level in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 3305-3313. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S468059>
- Florence, N. T., Benoit, M. Z., Jonas, K., Alexandra, T., Désiré, D. D. P., Pierre, K., & Théophile, D. (2014). Antidiabetic and antioxidant effects of *annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), 784-790. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.021>
- Folino, A., Montarolo, P. G., Samaja, M., & Rastaldo, R. (2015). Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Failure Reviews*, 20, 505-518. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9475-x>

- Foltran, R. B., & Diaz, S. L. (2016). BDNF isoforms: A round trip ticket between neurogenesis and serotonin?. *Journal of Neurochemistry*, 138(2), 204-221. <https://doi.org/10.1111/jnc.13658>
- Girault-Sotias, P. E., Gerbier, R., Flahault, A., de Mota, N., & Llorens-Cortes, C. (2021). Apelin and vasopressin: The yin and yang of water balance. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 735515. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735515>
- Gizaw, M., Anandakumar, P., & Debela, T. (2017). A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(4), 235. <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.029>
- Greer, J. J., Ware, D. P., & Lefer, D. J. (2006). Myocardial infarction and heart failure in the db/db diabetic mouse. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 290(1), H146-H153. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00583.2005>
- Guo, Z., & Zhao, Z. (2007). Effect of N-acetylcysteine on plasma adiponectin and renal adiponectin receptors in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 558(1-3), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.066>
- Guo, Z., Xia, Z., Yuen, V. G., & McNeill, J. H. (2007). Cardiac expression of adiponectin and its receptors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*, 56(10), 1363-1371. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.05.005>
- Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454(7203), 463-469. <https://doi.org/10.1038/nature07206>
- Hegab, I. I. (2018). Ameliorative effect of apelin on streptozotocin-induced diabetes and its associated cardiac hypertrophy. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(2), 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.05.006>
- Hosseini, S. A., Ghaedi, E., Zakerkish, M., Ghadiri, A., Ashtary-larky, D., Safari, M... & Alipour, M. (2017). Effects of ginseng extract on chemerin, apelin and glycemic biomarkers in type 2 diabetic patients. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 61(2), 152-158.
- Hotamisligil, G. (2003). Inflammatory pathways and insulin action. *International Journal of Obesity*, 27(3), S53-S55. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802502>
- Hotamisligil, G. S., Murray, D. L., Choy, L. N., & Spiegelman, B. M. (1994). Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(11), 4854-4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.4854>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 677-736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Huang, L., Yan, S., Luo, L., & Yang, L. (2019). Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats. *Molecular Medicine Reports*, 19(2), 1074-1082. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9743>
- Hui, M. A., Xin, G. A. O., Lin, H. D., Yu, H. U., Li, X. M., Jian, G. A. O., & Zhao, N. Q. (2013). Glycated haemoglobin in diagnosis of diabetes mellitus and pre-diabetes among middle-aged and elderly population: Shanghai changfeng study. *Biomedical and Environmental Sciences*, 26(3), 155-162. <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.03.001>
- Hui, X., Gu, P., Zhang, J., Nie, T., Pan, Y., Wu, D., & Xu, A. (2015). Adiponectin enhances cold-induced browning of subcutaneous adipose tissue via promoting M2 macrophage

- proliferation. *Cell Metabolism*, 22(2), 279-290. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.004>
- Imai, S. I., & Kiess, W. (2009). Therapeutic potential of SIRT1 and NAMPT-mediated NAD biosynthesis in type 2 diabetes. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 14, 2983. <https://doi.org/10.2741/3428>
- Ioannis, P., Anastasis, S., & Andreas, Y. (2015). Graviola: A systematic review on its anticancer properties. *American Journal of Cancer Prevention*, 3(6), 128-131. <https://doi.org/10.12691/ajcp-3-6-5>
- Jobe, M., Mactaggart, I., Bell, S., Kim, M. J., Hydera, A., Bascaran, C., & Burton, M. J. (2024). Prevalence of hypertension, diabetes, obesity, multimorbidity, and related risk factors among adult gambians: A cross-sectional nationwide study. *The Lancet Global Health*, 12(1), e55-e65. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00508-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00508-9)
- Jung, T. W., Kim, H. C., Kim, H. U., Park, T., Park, J., Kim, U., ... & Jeong, J. H. (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20888-20899. <https://doi.org/10.1002/jcp.28694>
- Kaplan, D. R., Hempstead, B. L., Martin-Zanca, D., Chao, M. V., & Parada, L. F. (1991). The trk proto-oncogene product: A signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science*, 252(5005), 554-558. <https://doi.org/10.1126/science.1850549>
- Karempudi, V. K., Gokul, T. A., Kumar, K. R., Veeramanikandan, V., Ali, D., Impellitteri, F., & Balaji, P. (2024). Protective role of pleurotus florida against streptozotocin-induced hyperglycemia in rats: A preclinical study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 116005. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116005>
- Karle, P. P., Dhawale, S. C., & Navghare, V. V. (2022). Amelioration of diabetes and its complications by manilkara zapota (l) p. royen fruit peel extract and its fractions in alloxan and stz-Na induced diabetes in wistar rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(1), 493-510. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01000-8>
- Kasali, F. M., Kadima, J. N., Safari, J. B., Agaba, A. G., Tusiimire, J., & Witika, B. A. (2024). Effects of physalis peruviana L.(leaf crude extracts) on blood glucose and functional biomarkers in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(1-2), 6-10. <https://doi.org/10.1691/ph.2024.3640>
- Kaufman, B. A., Li, C., & Soleimanpour, S. A. (2015). Mitochondrial regulation of β -cell function: maintaining the momentum for insulin release. *Molecular Aspects of Medicine*, 42, 91-104. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.01.004>
- Khalil AS., Ibrahim SE., Hassan RA., Al-Saeed HF. (2023). The possible protective effect of resveratrol alone or in combination with metformin on diabetic cardiomyopathy in adult male rats. *Al-Azhar University Journal of Virus Researches and Studies*, 5(2), 9-25. <https://doi.org/10.21608/AUJV.2023.314412>
- Kheiripour, N., Karimi, J., Khodadadi, I., Tavailani, H., Goodarzi, M. T., & Hashemnia, M. (2019). Hepatoprotective effects of silymarin on liver injury via irisin upregulation and oxidative stress reduction in rats with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 44(2), 108. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6423431> adresinden edinilmiştir.
- Kim, T. A., Beiermann, B. A., White, S. R., & Sottos, N. R. (2016). Effect of mechanical stress on spiropyran-merocyanine reaction kinetics in a thermoplastic polymer. *ACS Macro Letters*, 5(12), 1312-1316. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.6b00822>

- Klaus, S. (2004). Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Current Drug Targets*, 5(3), 241-250. <https://doi.org/10.2174/1389450043490523>
- Kossouh, C., Moudachirou, M., Adjakidje, V., Chalchat, J. C., & Figuéredo, G. (2007). Essential oil chemical composition of annona muricata l. leaves from benin. *Journal of Essential Oil Research*, 19(4), 307-309. <https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699288>
- Krabbe, K. S., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., Fischer, C. P., Lindegaard, B., Petersen, A. M., Taudorf, S., Secher, N. H., Pilegaard, H., Bruunsgaard, H., & Pedersen, B. K. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0537-4>
- Kuddus, S. A., Bhuiyan, M. I., Subhan, N., Shohag, M. H., Rahman, A., Hossain, M. M., ... & Khan, F. (2020). Antioxidant-rich Tamarindus indica l. leaf extract reduced high-fat diet-induced obesity in rat through modulation of gene expression. *Clinical Phytoscience*, 6, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00213-9>
- Kurniati, N. F., Nathania, J., & Prasesti, G. K. (2022). Cardioprotective activity of combination of soursop leaves (*Annona muricata* L.) and avocado seeds (*Persea americana* Mill.) on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(11), 173-179. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2022.114858.5215>
- Kusminski, C. M., Bickel, P. E., & Scherer, P. E. (2016). Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(9), 639-660. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.75>
- Latha Laxmi, I. P., Job, A. T., Manickam, V., & Tamizhselvi, R. (2024). Intertwined relationship of dynamin-related protein 1, mitochondrial metabolism and circadian rhythm. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 488. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09430-8>
- Lee, H., Kim, S. Y., & Lim, Y. (2023). *Annona muricata* extract supplementation contributes to improve aberrant multi-organ energy metabolism via muscle–brain connectivity in diabetic mice. *Nutrients*, 15(11), 2559. <https://doi.org/10.3390/nu15112559>
- Lee, J. S. (2006). Effects of soy protein and genistein on blood glucose, antioxidant enzyme activities, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*, 79(16), 1578-1584. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.06.030>
- Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K., & Hempstead, B. L. (2001). Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*, 294(5548), 1945-1948.
- Lee, T. S., Park, E. J., Choi, M., Oh, H. S., An, Y., Kim, T., ... & Shin, S. (2023). Novel LC-MS/MS analysis of the GLP-1 analog semaglutide with its application to pharmacokinetics and brain distribution studies in rats. *Journal of Chromatography B*, 1221, 123688. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2023.123688>
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 486, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.03.001>
- Lee, Y., Hirose, H., Ohneda, M., Johnson, J. H., McGarry, J. D., & Unger, R. H. (1994). Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(23), 10878-10882. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.10878>

- Lessmann, V., Gottmann, K., & Malcangio, M. (2003). Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology*, 69(5), 341-374. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00019-4](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00019-4)
- Li, C., Cheng, H., Adhikari, B. K., Wang, S., Yang, N., Liu, W., ... & Wang, Y. (2022). The role of apelin-APJ system in diabetes and obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 820002. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820002>
- Li, L., Yang, G., Li, Q., Tang, Y., Yang, M., Yang, H., & Li, K. (2006). Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 114(10), 544-548. <https://doi.org/10.1055/s-2006-948309>
- Li, M., Fang, H., & Hu, J. (2018). Apelin-13 ameliorates metabolic and cardiovascular disorders in a rat model of type 2 diabetes with a high-fat diet. *Molecular Medicine Reports*, 18(6), 5784-5790. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9607>
- Li, S., Wei, J., Zhang, C., Li, X., Meng, W., Mo, X., & Li, J. (2016). Cell-derived microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(6), 2439-2450. <https://doi.org/10.1159/000452512>
- Li, Y., Chen, Q., Sun, H. J., Zhang, J. H., & Liu, X. (2024). The active ingredient catalpol in rehmannia glutinosa reduces blood glucose in diabetic rats via the AMPK pathway. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 1761-1767. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S446318>
- Liaqat, H., Parveen, A., & Kim, S. Y. (2022). Neuroprotective natural products' regulatory effects on depression via gut-brain axis targeting tryptophan. *Nutrients*, 14(16), 3270. <https://doi.org/10.3390/nu14163270>
- Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Updated overview on interplay between physical exercise, neurotrophins, and cognitive function in humans. *Journal of Sport and Health Science*, 9(1), 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.07.012>
- Liu, P., Zhang, Z., Cai, Y., Li, Z., Zhou, Q., & Chen, Q. (2024). Ferroptosis: Mechanisms and role in diabetes mellitus and its complications. *Ageing Research Reviews*, 94, 102201. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102201>
- Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A. (2020). The growing epidemic of diabetes mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 104-110. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>
- Lu, J. Y., Huang, K. C., Chang, L. C., Huang, Y. S., Chi, Y. C., Su, T. C., ... & Yang, W. S. (2008). Adiponectin: A biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *Journal of Biomedical Science*, 15, 565-576. <https://doi.org/10.1007/s11373-008-9261-z>
- Madsen, S., Bak, S. Y., Yde, C. C., Jensen, H. M., Knudsen, T. A., Bæch-Laursen, C., ... & Hedemann, M. S. (2023). Unravelling effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract on hepatic fat accumulation and plasma lipid profile in rats fed a high-fat western-style diet. *Metabolites*, 13(9), 974. <https://doi.org/10.3390/metabo13090974>
- Maisonpierre, P. C., Le Beau, M. M., Espinosa III, R., Ip, N. Y., Belluscio, L., de la Monte, S. M., ... & Yancopoulos, G. D. (1991). Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, 10(3), 558-568. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90436-i](https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90436-i)

- Malini, P., Kanchana, G., & Rajadurai, M. U. R. U. (2011). Antibabetic efficacy of ellagic acid in streptozotocin-induced diabetes mellitus in albino wistar rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(3), 124-8.
- Marino, M., Riso, P., Allehdan, S., Rondanelli, M., Perna, S., & Rafique, A. (2024). Studying the effects of capparispinosa hydroalcoholic extract on glucose metabolism pathways in rat liver cells. *Journal of Biochemical Technology*, 15(2), 12-17. <https://doi.org/10.51847/mH1c2b2Sea>
- Masoumi, J., Jafarzadeh, A., Khorramdelazad, H., Abbasloui, M., Abdolalizadeh, J., & Jamali, N. (2020). Role of Apelin/APJ axis in cancer development and progression. *Advances in Medical Sciences*, 65(1), 202-213. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.02.002>
- Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N., ... & Matsuzawa, Y. (2002). Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipovascular axis. *Journal of Biological Chemistry*, 277(40), 37487-37491. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206083200>
- Mattson, M. P., Maudsley, S., & Martin, B. (2004). BDNF and 5-HT: A dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences*, 27(10), 589-594. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.001>
- Maulina, N., Zachreini, I., Gholib, G., Suwandi, A., & Akmal, M. (2024). Black garlic exhibited hepatoprotective effect against monosodium glutamate-induced hepatotoxicity in animal model. *Narra J*, 4(2), 1-10. <https://doi.org/10.52225/narra.v4i2.799>
- Mccrimmon, R., Andrews, Z., Coppola, A., Cheng, H., Sherwin, R., & Diano, S. (2007). A role for uncoupling proteins in neuroprotection following recurrent hypoglycemia?. *Diabetes*, 56.
- Medhat, D., El-Bana, M. A., El-Daly, S. M., Ashour, M. N., Elias, T. R., Mohamed, R. A., ... & Hussein, J. (2021). Influence of irisin on diet-induced metabolic syndrome in experimental rat model. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 18(2), 347-354. <https://doi.org/10.1515/jcim-2020-0030>
- Medina-Gómez, G. (2012). Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(6), 791-804. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.06.002>
- Meir, J., Huang, L., Mahmood, S., Whiteson, H., Cohen, S., & Aronow, W. S. (2024). The vascular complications of diabetes: A review of their management, pathogenesis, and prevention. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 19(1), 11-20. <https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2279533>
- Mercer, T. R., Neph, S., Dinger, M. E., Crawford, J., Smith, M. A., Shearwood, A. M. J., ... & Mattick, J. S. (2011). The human mitochondrial transcriptome. *Cell*, 146(4), 645-658. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.051>
- Mikaelian, I., Buness, A., Hirkaler, G., Fernandes, R., Coluccio, D., Geng, W., ... & Dick, L. S. (2011). Serum cardiac troponin I concentrations transiently increase in rats given rosiglitazone. *Toxicology Letters*, 201(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.012>
- Molteni, R., Barnard, R. J., Ying, Z., Roberts, C. K., & Gómez-Pinilla, F. (2002). A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, 112(4), 803-814. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00123-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00123-9)

- Montane, J., Cadavez, L., & Novials, A. (2014). Stress and the inflammatory process: A major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 25-34. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S37649>
- Mowla, S. J., Farhadi, H. F., Pareek, S., Atwal, J. K., Morris, S. J., Seidah, N. G., & Murphy, R. A. (2001). Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Biological Chemistry*, 276(16), 12660-12666. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008104200>
- Mule, V. S., Naikwade, N. S., Magdum, C. S., & Jagtap, V. A. (2016). Antidiabetic activity of extracts of pithecellobium dulce benth leaves in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 8(5), 275-80. <https://doi.org/10.25004/IJPSTR.2016.080507>
- Nadkarni, P., Chepurny, O. G., & Holz, G. G. (2014). Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 121, 23-65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800101-1.00002-8>
- Nair, K. S., Ford, G. C., Ekberg, K., Fernqvist-Forbes, E., & Wahren, J. (1995). Protein dynamics in whole body and in splanchnic and leg tissues in type I diabetic patients. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(6), 2926-2937. <https://doi.org/10.1172/JCI118000>
- Nakagawa, T., Tsuchida, A., Itakura, Y., Nonomura, T., Ono, M., Hirota, F., ... & Noguchi, H. (2000). Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*, 49(3), 436-444. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.436>
- Nakhaei, H., Mogharnasi, M., & Fanaei, H. (2019). Effect of swimming training on levels of asprosin, lipid profile, glucose and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Obesity Medicine*, 15, 100111.
- Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2016). The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(6), 525-536. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9)
- Ola, M. S., Nawaz, M. I., El-Asrar, A. A., Abouammoh, M., & Alhomida, A. S. (2013). Reduced levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of diabetic retinopathy patients and in the retina of diabetic rats. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 33, 359-367. <https://doi.org/10.1007/s10571-012-9901-8>
- Olas B. (2023). The antioxidant potential of graviola and Its potential medicinal application. *Nutrients*, 15(2), 402. <https://doi.org/10.3390/nu15020402>
- Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M., Herrera, M. G., & Cahill, G. J. (1967). Brain metabolism during fasting. *The Journal of Clinical Investigation*, 46(10), 1589-1595. <https://doi.org/10.1172/JCI105650>
- Palmieri, F. (2004). The mitochondrial transporter family (SLC25): Physiological and pathological implications. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 447(5), 689-709. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1099-7>
- Pang, P. T., Teng, H. K., Zaitsev, E., Woo, N. T., Sakata, K., Zhen, S., ... & Lu, B. (2004). Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 306(5695), 487-491. <https://doi.org/10.1126/science.1100135>
- Pari, L., & Murugan, P. (2005). Effect of tetrahydrocurcumin on blood glucose, plasma insulin and hepatic key enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 16(4), 257-274. <https://doi.org/10.1515/jbcpp.2005.16.4.257>

- PDB, (2024a). Re: Apelin. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/5vbl>
- PDB, (2024b). Re: Asprosin. Retrieved from: https://www3.rcsb.org/structure/AF_AFQ5XIH1F1
- PDB, (2024c). Re: Írisin. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/4LSD>
- PDB, (2024d). Re: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/1b8m>
- PDB, (2024e). Re: Cardiac Troponin I. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/7SC3>
- PDB, (2024f). Re: Gucagon-like peptide-1. Retrieved from: <https://www.rcsb.org/structure/3iol>
- Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(6), 324-337. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- Pérez, C., Fernández-Agulló, T., De Solís, A. J., Ros, M., Andrés, A., & Carrascosa, J. M. (2008). Effects of chronic acarbose treatment on adipocyte insulin responsiveness, serum levels of leptin and adiponectin and hypothalamic NPY expression in obese diabetic Wistar rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35(3), 256-261. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04809.x>
- Petrovic, N., Walden, T. B., Shabalina, I. G., Timmons, J. A., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2010). Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 285(10), 7153-7164. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.053942>
- Pich, K., Pietroni, K., Szlaga, A., Billert, M., Skrzypski, M., Pawlicki, P., ... & Rak, A. (2024). Adipokines level in plasma, hypothalamus, ovaries, and adipose tissue of rat's polycystic ovary syndrome model. *Reproductive BioMedicine Online*, 104693. <https://doi.org/10.3390/cells12162026>
- Pischon, T., & Rimm, E. B. (2006). Adiponectin: A promising marker for cardiovascular disease. *Clinical Chemistry*, 52(5), 797-799. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.067819>
- Planella-Farrugia, C., Comas, F., Sabater-Masdeu, M., Moreno, M., Moreno-Navarrete, J. M., Rovira, O., ... & Fernández-Real, J. M. (2019). Circulating irisin and myostatin as markers of muscle strength and physical condition in elderly subjects. *Frontiers in Physiology*, 10, 871. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00871>
- Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., & Spiegelman, B. M. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 92(6), 829-839. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81410-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81410-5)
- Pulivarthi, V., Josthna, P., & Naidu, C. V. (2021). Ameliorative effect of annona reticulata l. leaf extract on antihyperglycemic activity and its hepato-renal protective potential in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 12(3), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2021.01.010>
- Qaid, M. M., & Abdelrahman, M. M. (2016). Role of insulin and other related hormones in energy metabolism—a review. *Cogent Food & Agriculture*, 2(1), 1267691. <https://doi.org/10.1080/23311932.2016.1267691>

- Qatanani, M., & Lazar, M. A. (2007). Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: Many choices on the menu. *Genes & Development*, 21(12), 1443-1455. <https://doi.org/10.1101/gad.1550907>
- Qazi, A. K., Siddiqui, J. A., Jahan, R., Chaudhary, S., Walker, L. A., Sayed, Z., ... & Macha, M. A. (2018). Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis*, 39(4), 522-533. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy024>
- Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S. M., Patel, H. R., Berg, A. H., Pajvani, U. B., ... & Ahima, R. S. (2004). Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nature Medicine*, 10(5), 524-529. <https://doi.org/10.1038/nm1029>
- Radziejewski, C., Robinson, R. C., DiStefano, P. S., & Taylor, J. W. (1992). Dimeric structure and conformational stability of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Biochemistry*, 31(18), 4431-4436. <https://doi.org/10.1021/bi00133a007>
- Rahman, M. S., & Jun, H. (2022). The adipose tissue macrophages central to adaptive thermoregulation. *Frontiers in Immunology*, 13, 884126. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.884126>
- Revollo, J. R., Grimm, A. A., & Imai, S. I. (2004). The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates sir2 activity in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(49), 50754-50763. <https://doi.org/10.1074/jbc.M408388200>
- Rieser, M. J., Kozlowski, J. F., Wood, K. V., & McLaughlin, J. L. (1991). Muricatacin: A simple biologically active acetogenin derivative from the seeds of annona muricata (Annonaceae). *Tetrahedron Letters*, 32(9), 1137-1140. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)92027-6](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)92027-6)
- Roa, J., & Herbison, A. E. (2012). Direct regulation of GnRH neuron excitability by arcuate nucleus POMC and NPY neuron neuropeptides in female mice. *Endocrinology*, 153(11), 5587-5599. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1470>
- Roca-Rivada, A., Castela, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., ... & Pardo, M. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS One*, 8(4), e60563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>
- Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., ... & Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566-579. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.063>
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847-853. <https://doi.org/10.1038/nature05483>
- Rozanska, O., Uruska, A., & Zozulinska-Ziolkiewicz, D. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 841. <https://doi.org/10.3390/ijms21030841>
- Rutter, G. A. (2001). Nutrient–secretion coupling in the pancreatic islet β -cell: Recent advances. *Molecular Aspects of Medicine*, 22(6), 247-284. [https://doi.org/10.1016/s0098-2997\(01\)00013-9](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(01)00013-9)
- Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S., Kumada, M., Shibazaki, S., Takahashi, M., ... & Funahashi, T. (2004). Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal*, 68(11), 975-981. <https://doi.org/10.1253/circj.68.975>
- Sabry, M. M., Mahmoud, M. M., Shoukry, H. S., Rashed, L., Kamar, S. S., & Ahmed, M. M. (2019). Interactive effects of apelin, renin–angiotensin system and nitric oxide in treatment of obesity-induced type 2 diabetes mellitus in male albino rats. *Archives of*

- Sarkar, B. K., Akter, R., Das, J., Das, A., Modak, P., Halder, S., & Kundu, S. K. (2019). Diabetes mellitus: A comprehensive review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(6), 2362-2371.
- Sheehan, P., & Vasikaran, S. D. (2001). The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clinical Biochemist Reviews*, 22(2), 53-65.
- Siavashi, N. (2016). The effects of eight weeks of endurance training on bdnf, insulin and insulin resistance in rats. *Armaghane Danesh*, 21(3), 238-248.
- Silva, T. E., Colombo, G., & Schiavon, L. L. (2014). Adiponectin: A multitasking player in the field of liver diseases. *Diabetes & Metabolism*, 40(2), 95-107. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.11.004>
- Šimić, S., Svaguša, T., Prkačin, I., & Bulum, T. (2019). Relationship between hemoglobin a1c and serum troponin in patients with diabetes and cardiovascular events. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 18, 693-704. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00460-9>
- Sokpe, A., Mensah, M. L., Koffuor, G. A., Thomford, K. P., Arthur, R., Jibira, Y., ... & Agbemenyah, H. Y. (2020). Hypotensive and antihypertensive properties and safety for use of annona muricata and persea americana and their combination products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(1), 8833828. <https://doi.org/10.1155/2020/8833828>
- Son, Y., Lee, H., Son, S. Y., Lee, C. H., Kim, S. Y., & Lim, Y. (2021). Ameliorative effect of annona muricata (graviola) extract on hyperglycemia induced hepatic damage in type 2 diabetic mice. *Antioxidants*, 10(10), 1546. <https://doi.org/10.3390/antiox10101546>
- Soriguer, F., Garrido-Sanchez, L., Garcia-Serrano, S., Garcia-Almeida, J. M., Garcia-Arnes, J., Tinahones, F. J., & Garcia-Fuentes, E. (2009). Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obesity Surgery*, 19, 1574-1580. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9955-y>
- Souza, D. O., dos Santos Sales, V., de Souza Rodrigues, C. K., de Oliveira, L. R., Lemos, I. C. S., de Araújo Delmondes, G., ... & Kerntopf, M. R. (2018). Phytochemical analysis and central effects of annona muricata linnaeus: Possible involvement of the gabaergic and monoaminergic systems. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 17(4), 1306-1317.
- Stene, L. C., & Tuomilehto, J. (2024). Epidemiology of type 1 diabetes. *Textbook of Diabetes*, 41-54. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., ... & Magliano, D. J. (2022). IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Sundaramoorthy A., Shanmugam N. (2023). Potential therapeutic effect of salvia coccinea leaf extract in chronic disorders: Myocardial infarction, cataract, and arthritis in rat. *Pharmaceutical Science Advances*, 1(2), 100017. <https://doi.org/10.1016/j.pscia.2023.100017>
- Szumilas, K., Szumilas, P., Śluczanska-Głąbowska, S., Zgutka, K., & Pawlik, A. (2020). Role of adiponectin in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8265. <https://doi.org/10.3390/ijms21218265>

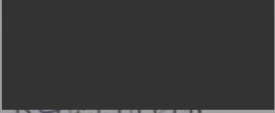
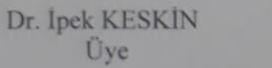
- Szumilas, K., Wilk, A., Szumilas, P., Dziedziejko, V., & Pawlik, A. (2024). Role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of post-transplant diabetes mellitus. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 106876. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2024.106876>
- Tang, O., Matsushita, K., Coresh, J., Ndumele, C., McEvoy, J. W., Sharrett, A. R., ... & Selvin, E. (2020). High-sensitivity cardiac troponin I and T for cardiovascular risk stratification in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 43(10), e144-e146. <https://doi.org/10.2337/dc20-1312>
- Taşci Çelikel, S., Bayraktar, B., Bülbül, A. S., Sait, A., & Korkmaz, S. (2024). Effect of different rates of rambutan peel extract on visfatin and cardiac troponin I response in type 2 diabetic rats induced with streptozotocin. *Indian Journal of Animal Research*, 58(11), 1969-1974. <https://doi.org/10.18805/IJAR.BF-1899>
- Tatemoto, K., Takayama, K., Zou, M. X., Kumaki, I., Zhang, W., Kumano, K., & Fujimiya, M. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides*, 99(2-3), 87-92. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(01\)00236-1](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(01)00236-1)
- Tavassoli, H., Heidarianpour, A., & Hedayati, M. (2022). The effects of resistance exercise training followed by de-training on irisin and some metabolic parameters in type 2 diabetic rat model. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(1), 240-247. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1673432>
- Thomou, T., Mori, M. A., Dreyfuss, J. M., Konishi, M., Sakaguchi, M., Wolfrum, C., & Kahn, C. R. (2017). Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 542(7642), 450-455. <https://doi.org/10.1038/nature21365>
- Tiano, J. P., Springer, D. A., & Rane, S. G. (2015). SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle *fndc5* and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α (PGC-1 α) during exercise. *Journal of Biological Chemistry*, 290(12), 7671-7684. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.617399>
- Timmons, J. A., Baar, K., Davidsen, P. K., & Atherton, P. J. (2012). Is irisin a human exercise gene?. *Nature*, 488(7413), E9-E10. <https://doi.org/10.1038/nature11364>
- Timmusk, T., Palm, K., Metsis, M., Reintam, T., Paalme, V., Saarma, M., & Persson, H. (1993). Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat *bdnf* gene. *Neuron*, 10(3), 475-489. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90335-o](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90335-o)
- Tomasello, L., Pitrone, M., Guarnotta, V., Giordano, C., & Pizzolanti, G. (2023). Irisin: A possible marker of adipose tissue dysfunction in obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12082. <https://doi.org/10.3390/ijms241512082>
- Tonra, J. R., Ono, M., Liu, X., Garcia, K., Jackson, C., Yancopoulos, G. D., ... & Wong, V. (1999). Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr (db)/lepr (db) mice. *Diabetes*, 48(3), 588-594. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.3.588>
- Tropicalfruitsy, (2024).Re: Graviola. Retrieved from: <https://tropicalfruitsy.com/adresinden edinilmiştir>.
- Van der Veer, E., Ho, C., O'Neil, C., Barbosa, N., Scott, R., Cregan, S. P., & Pickering, J. G. (2007). Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*, 282(15), 10841-10845. <https://doi.org/10.1074/jbc.C700018200>
- Villanueva-Peñacarrillo, M. L., Puente, J., Redondo, A., Clemente, F., & Valverde, I. (2001). Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in type 1 and type 2 rat diabetic models. *Endocrine*, 15, 241-248. <https://doi.org/10.1385/ENDO:15:2:241>

- Volkoff, H., & Wyatt, J. L. (2009). Apelin in goldfish (*Carassius auratus*): Cloning, distribution and role in appetite regulation. *Peptides*, 30(8), 1434-1440. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.04.020>
- Wang, R., & Hu, W. (2021). Asprosin Promotes β -cell Apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 236(1), 215-221. <https://doi.org/10.1002/jcp.29835>
- Wang, X. Y., Zhang, F., Zhang, C., Zheng, L. R., & Yang, J. (2020). The biomarkers for acute myocardial infarction and heart failure. *BioMed Research International*, 2020(1), 2018035. <https://doi.org/10.1155/2020/2018035>
- Wang, X., Zhang, L., Li, P., Zheng, Y., Yang, Y. & Ji, S. (2022). Apelin/APJ system in inflammation. *International Immunopharmacology*, 109, 108822. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108822>
- Wang, Y., Zhang, R., Shen, H., Kong, J., & Lv, X. (2019). Pioglitazone protects blood vessels through inhibition of the apelin signaling pathway by promoting KLF4 expression in rat models of T2DM. *Bioscience Reports*, 39(12), BSR20190317. <https://doi.org/10.1042/BSR20190317>
- Wasserman, D. H. (2009). Four grams of glucose. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(1), E11-E21. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90563.2008>
- Wei H., Qu H., Wang H., Ji B., & Deng, H. (2017). Serum brain-derived neurotrophic factor levels and sleep disorders in chinese healthy and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *J. Diabetes*, 9(2), 180–189. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12401>
- Williams, L. J., Nye, B. G., & Wende, A. R. (2017). Diabetes-related cardiac dysfunction. *Endocrinology and Metabolism*, 32(2), 171-179. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.171>
- Woerle, H. J., Meyer, C., Dostou, J. M., Gosmanov, N. R., Islam, N., Popa, E., ... & Gerich, J. E. (2003). Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(4), E716-E725. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00365.2002>
- Xu, L., Tang, X., Yang, L., Chang, M., Xu, Y., Chen, Q., ... & Jiang, J. (2024). Mitochondria-derived peptide is an effective target for treating streptozotocin induced painful diabetic neuropathy through induction of activated protein kinase/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha-mediated mitochondrial biogenesis. *Molecular Pain*, 20, 17448069241252654. <https://doi.org/10.1177/17448069241252654>
- Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., ... & Kadowaki, T. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423(6941), 762-769. <https://doi.org/10.1038/nature01705>
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., ... & Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7(8), 941-946. <https://doi.org/10.1038/90984>
- Yang, Y., Chen, M., Qiu, Y., Li, X., Huang, Y., & Zhang, W. (2022). The apelin/aplnr system modulates tumor immune response by reshaping the tumor microenvironment. *Gene*, 834, 146564. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146564>
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B., & Wu, J. (2020). Asprosin: A novel player in metabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 64. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00064>

- Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y., & Cheng, X. (2019). Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta*, 489, 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.10.034>
- Zheng, X. D., Huang, Y., & Li, H. (2021). Regulatory role of apelin-13-mediated PI3K/AKT signaling pathway in the glucose and lipid metabolism of mouse with gestational diabetes mellitus. *Immunobiology*, 226(5), 152135. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152135>
- Zhu, D. I., Wang, H., Zhang, J., Zhang, X., Xin, C., Zhang, F., ... & Tao, L. (2015). Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 87, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.07.015>

EKLER

Ek 1: Deney Hayvanları ile Çalışma İzin Form

VETERİNER KONTROL MERKEZ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ YEREL ETİK KURULU	
DENEY HAYVANLARI İLE ÇALIŞMA İZİN FORMU	
KARAR TARİHİ: 31.10.2022	KARAR NO: 2022/30
Talepte Bulunan Bölüm	Deney Hayvanları Ünitesi
Yapılacak Deneysel Çalışma	Deneysel Olarak Tip 2 Diyabet Oluşturulan Ratlarda Graviola Yağ Ekstresi Kullanımının Adipokin, Nörotrofik Faktör, Kardiyak, Bağırsak Yanıtı ile Bazı Stres, Lizozomal, Mitokondriyal Fonksiyon ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi
Kullanılacak Deney Hayvanı Türü, Miktarı, Cinsi	64 adet, 195-215 g ağırlığında Wistar rat.
Deney Hayvanlarının Temin Edildiği Yer	Dışardan temin
Talepte Bulunan Bölüm Yetkilisi	Dr. Ufuk ÜLKER/Deney Hayvanları Ünitesi
Talep Tarihi	16.10.2022
KARAR	Enstitü yerel etik kurulu yönergesinin 7/1 maddesi kapsamında rutin teşhis uygulaması olması nedeniyle Proje sonuçlanıncaya kadar izin verilmesi oybirliği ile UYGUN görülmüştür.
 Dr. Ufuk ÜLKER Kurul Başkanı	 Dr. Özlem KARDOĞAN Üye
 Dr. İpek KESKİN Üye	 Dr. M. F. SEPTİOĞLU Üye
 Dr. Ebubekir SEPTİOĞLU Eczacı-Sivil Toplum Temsilcisi	 Dr. Hakan ERBAŞ Öğretmen-Sivil Üye

ÖZ GEÇMİŞ

Mehmet Emin ŞAHİN, [REDACTED] yılında [REDACTED] doğmuştur. İlkokulu Manisa ilinde Orta öğrenimini ise İzmir ilinde tamamlamıştır. 2011 yılında Giresun Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu'nda Gıda Teknolojisi lisans bölümüne başlamıştır. Aynı zamanda 2015-2016 yıllarında Giresun Üniversitesi Eğitim Fakültesi Pedagojik Formasyon eğitimine katılarak buradan mezun olmuştur. 2016 yılında mezun olduktan sonra sektörde sırasıyla Üretim Müdürü ve Kalite Müdürü olarak görev yapmıştır. 2019 yılında Emniyet Genel Müdürlüğü kadrosuna geçerek burada çalışmaya başlamıştır. Yüksek lisans eğitim hayatına 2022 yılında başladığı Bayburt Üniversitesi'nde Organik Tarım İşletmeciliği Ana Bilim Dalı tezli yüksek lisans programında devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

