



**STREPTOZOTOSİN-NİKOTİNAMİD İLE İNDÜKLENEN DİYABETİK
SIÇANLARA ORAL KEÇİBOYNUZU EKSTRAKTI
VERİLMESİNİN KAN PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER,
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DENGESİ VE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRE DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Mehmet Talha AVŞAR

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Tez No: 2025-005

Afyonkarahisar

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**STREPTOZOTOSİN-NİKOTİNAMİD İLE
İNDÜKLENEN DİYABETİK SIÇANLARA ORAL
KEÇİBOYNUZU EKSTRAKTI VERİLMESİNİN
KAN PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER,
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DENGE VE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRE DÜZEYLERİNE
ETKİSİ**

Hazırlayan

Mehmet Talha AVŞAR

Danışman

Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Tez No: 2025-005

AFYONKARAHİSAR

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPK)
Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: “22.SAĞ.BİL.04”**

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Mehmet Talha AVŞAR
	Numarası	193323001
	Anabilim Dalı	Fizyoloji
	Program	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora
Tezin Başlığı		Streptozotosin-Nikotinamid İle İndüklenen Diyabetik Sıçanlara Oral Keçiboynuzu Ekstraktı Verilmesinin Kan Proinflamatuvar Sitokinler, Oksidan/Antioksidan Denge Ve Bazı Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Etkisi
Tez Savunma Sınav Tarihi		02.06.2025
Tez Savunma Sınav Saati		10:00
Yukarıda bilgileri verilen tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.		
Başkan	Prof. Dr. Recep ASLAN	
Üye	Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ	
Üye	Prof. Dr. Hüdai İPEK	
Üye	Prof. Dr. Özkan ŞİMŞEK	
Üye	Prof. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT	
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır. Prof. Dr. Mustafa TEKERLİ Enstitü Müdürü		

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı
- beyan ederim.**

Mehmet Talha AVŞAR

ÖZET

Streptozotosin-Nikotinamid İle İndüklenen Diyabetik Sıçanlara Oral Keçiboynuzu Ekstraktı Verilmesinin Kan Proinflamatuvar Sitokinler, Oksidan/Antioksidan Denge Ve Bazı Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Etkisi

Diyabetin gelişimi ve komplikasyonları önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Bitkisel tedaviler diyabetin patogenezeine karşı fayda sağlama potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle, son zamanlarda yapılan çalışmalarda önemli bir sağlık potansiyeline sahip olabileceği bildirilen keçiboynuzu meyvesinin diyabet patogenezi ve diyabetik durum üzerindeki etkisi daha açık bir şekilde değerlendirilmelidir. Çalışmada; 200-250 g Wistar albino türü erkek sıçanlar her biri 10 sıçandan oluşan dört gruba ayrılmıştır. Ultrasonik-destekli ekstraksiyon yöntemiyle hazırlanan keçiboynuzu meyvesinin (küspe ve tohum) sulu ekstraktı, sağlıklı sıçanlardan oluşan Keçiboynuzu grubuna (K) ve streptozotosin-nikotinamid (STZ-NA) ile indüklenmiş sıçanlardan oluşan Diyabet+Keçiboynuzu (D+K) grubuna 21 gün boyunca 200 mg/kg dozunda gastrik gavaj yoluyla uygulanmıştır. Diğer gruplar ise 21 gün boyunca gastrik gavaj yoluyla serum fizyolojik verilen, sağlıklı sıçanlardan oluşan Kontrol grubu (Kontrol) ve STZ-NA ile indüklenmiş sıçanlardan oluşan Diyabet grubundan (D) oluşmuştur. Deney sonunda, hayvanlardan heparinize plazma ve K2 EDTA'lı hemogram tüplerine kan örnekleri alındı. Plazma örneklerinden glikoz, insülin, HOMA-IR, leptin, total kolesterol, TG, 25-hidroksi vitamin D, MDA, GSH, IL-1 β , TNF- α , IL-6, ALT, AST, kreatinin ve BUN değerleri belirlendi. Hemogram tüplerinden HbA1c ve tam kan sayımı ölçümleri yapıldı. STZ-NA ile diyabet oluşturulan sıçanların açlık kan glikozu, HbA1c, HOMA-IR düzeylerinin sağlıklı hayvanlardan oluşan gruplardaki sıçanlara göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenirken, keçiboynuzu sulu ekstraktının uygulanması bu değerleri olumlu yönde etkilemedi ($p>0,05$). İnsülin düzeylerinin gruplar arasında fark göstermediği gözlendi. Leptin düzeylerinde gruplar arasında önemli fark gözlenmezken, D+K grubunda leptin ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlendi. TG, MDA, IL-6, ALT ve BUN düzeylerinin ise diyabetik gruplarda sağlıklı hayvanların bulunduğu gruplara göre anlamlı olarak

yükseldiği gözlenirken keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının bu düzeyler üzerine olumlu etkisi gözlenmedi. 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin D+K grubunda, K ve Kontrol gruplarına göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. GSH düzeylerinin D+K grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi. Ayrıca, D+K grubunda GSH düzeyleri ile eritrosit sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Uygulamaların IL-1 β düzeyleri üzerine önemli düzeyde etkisi bulunmadı. Total kolesterol, TNF- α , AST ve kreatinin düzeylerinde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık gözlenmedi. Tam kan sayımı parametrelerinde, eozinofil sayısı ve yüzdesinin diyabetik gruplarda sağlıklı hayvanların bulunduğu gruplara göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Eritrosit sayısının, D+K grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak azaldığı, Hb düzeylerinin D+K grubunda Kontrol ve D gruplarına göre anlamlı olarak azaldığı, K grubunda ise Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Hct düzeylerinin ise D+K grubunda Kontrol ve D gruplarına göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. D+K grubunda eritrosit sayısı ile Hb ve Hct arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. MCV'nin, D+K grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi. RDW-SD'nin D+K grubunda sağlıklı hayvanların bulunduğu gruplara göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenirken, D grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi. D+K grubunda MCV ile RDW-SD arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Platelet sayısının diyabetik gruplarda sağlıklı hayvanların bulunduğu gruplara göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. PCT'in D+K grubunda Kontrol ve K grubuna göre anlamlı olarak azaldığı, D grubunda ise Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Her bir gruptaki hayvanların deneyin başı ve sonu arasındaki ağırlıkları farklılık göstermedi. Hayvanların ağırlık değişimlerinin deneyin başı ve sonu arasında gruplar arasında farklılık göstermediği gözlemlendi. Sonuç olarak, bu çalışmada keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının diyabetik hayvanların glikoz seviyeleri üzerinde olumlu bir etkisi olmadığı ve oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve lipid seviyelerini de hafifletmediği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Diyabet, Keçiboynuzu ekstraktı, Oksidatif stres, Proinflamatuvar sitokinler

SUMMARY

The Effect Of Oral Carob Extract On Blood Proinflammatory Cytokines, Oxidant/Antioxidant Balance And Some Biochemical Parameter Levels In A Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rat Model

The development and complications of diabetes constitute an important health problem. Herbal treatments have the potential to benefit against the pathogenesis of diabetes. For this reason, the effect of carob fruit on the pathogenesis of diabetes and diabetic status, which it has been reported by recent studies that it may have an important health potential, should be evaluated more clearly. In the study, 200–250 g male Wistar albino rats were divided into four groups of 10 rats each. Aqueous extract of carob fruit (pulp and seed) prepared by ultrasonic-assisted extraction method was administered by gastric gavage at a dose of 200 mg/kg for 21 days to the carob group (C) consisting of healthy rats and the diabetes+carob (D+C) group consisting of streptozotocin-nicotinamide (STZ-NA)-induced rats. The other groups consisted of the Control group consisting of healthy rats (Control) and the diabetes group consisting of STZ-NA-induced rats (D) which were given physiological saline by gastric gavage for 21 days. At the end of the experiment, blood samples were collected from the animals in heparinized plasma and K2 EDTA hemogram tubes. Glucose, insulin, HOMA-IR, leptin, total cholesterol, TG, 25-hydroxy vitamin D, MDA, GSH, IL-1 β , TNF- α , IL-6, ALT, AST, creatinine and BUN values were determined from plasma samples. HbA1c and complete blood count were measured from hemogram tubes. Fasting blood glucose, HbA1c, HOMA-IR levels of STZ-NA-induced diabetic rats were significantly increased compared to the rats in the groups of healthy animals, while the carob aqueous extract application did not affect these values positively ($p>0,05$). Insulin levels did not show any difference between the groups. While no significant difference was observed between the groups in leptin levels, a significant positive correlation was observed between leptin and IL-6 levels in the D+C group. TG, MDA, IL-6, ALT and BUN levels significantly increased in the diabetic groups compared

to the healthy groups, but the carob aqueous extract application had no positive effect on these levels. 25-hydroxy vitamin D levels significantly decreased in the D+C group compared to the C and Control groups. GSH levels significantly increased in the D+C group compared to the other groups. In addition, a significant positive correlation was observed between GSH levels and erythrocyte count in the D+C group. There was no significant effect of the treatments on IL-1 β levels. Total cholesterol, TNF- α , AST and creatinine levels were not significantly different between the groups. In complete blood count parameters, eosinophil count and percentage significantly decreased in the diabetic groups compared to the healthy groups. Erythrocyte count decreased significantly in the D+C group compared to the other groups, Hb levels decreased significantly in the D+C group compared to the Control and D groups, and decreased significantly in the C group compared to the Control group. Hct levels decreased significantly in the D+C group compared to the Control and D groups. A significant positive correlation was observed between erythrocyte count and Hb and Hct in the D+C group. MCV significantly increased in the D+C group compared to the other groups. RDW-SD significantly increased in the D+C group compared to the groups with healthy animals, while it significantly increased in the D group compared to the Control group. A significant positive correlation was observed between MCV and RDW-SD in the D+C group. Platelet count significantly decreased in the diabetic groups compared to the healthy groups. PCT decreased significantly in the D+C group compared to the Control and C groups, and decreased significantly in the D group compared to the Control group. The weights of animals in each group did not differ between the beginning and end of the experiment. It was observed that the weight changes of the animals between the beginning and the end of the experiment did not differ between the groups. In conclusion, in this study it was observed that the application of carob aqueous extract had no positive effect on the glucose levels of diabetic animals, and that it did not alleviate oxidative stress, systemic inflammation and lipid levels.

Key words: Antioxidant, Carob extract, Diabetes, Oxidative stress, Proinflammatory cytokines

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren danışman hocam sayın Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ (Afyon Kocatepe Üniversitesi), çalışmada kullanılan keçiboynuzu ekstraktının hazırlanmasındaki katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Erten AKBEL (Uşak Üniversitesi) ve çalışmanın istatistiksel analizindeki katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. İsmet DOĞAN (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)'a teşekkür ederim.

Tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimi (BAPK) tarafından “22.SAĞ.BİL.04” proje numarası ile desteklenmiştir.

Mehmet Talha AVŞAR

Afyonkarahisar

2025

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	III
ÖZET	IV
SUMMARY	VI
ÖNSÖZ SAYFASI	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR	XII
ŞEKİLLER	XIV
ÇİZELGELER	XV
RESİMLER	XVI
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus	3
1.1.1. Diabetes Mellitus Genel Bilgiler	3
1.1.2. Diyabetin Sınıflandırılması	3
1.1.3. Diyabetin Tanısı	4
1.1.4. Pankreas ve Beta Hücre	4
1.1.5. Kan Glikoz Regülasyonu, İnsülin, Hiperglisemi	5
1.1.6. Diyabetin Patogenezi	7
1.1.7. Streptozotosin-Nikotinamid	8
1.1.8. Diyabet ve Leptin	8
1.1.9. Diyabet ve Dislipidemi	9
1.1.10. Diyabet ve Vitamin D	10
1.1.11. Oksidatif Stres	12
1.1.11.1. Oksidatif Stres	12
1.1.11.2. Antioksidanlar	12
1.1.11.3. Diyabet ve Oksidatif Stres	13
1.1.11.4. Lipid Peroksidasyonu	13
1.1.11.5. Glutasyon (GSH)	15
1.1.12. Diyabet ve İnflamasyon	17
1.1.13. Diyabet ve ALT, AST	18

1.1.14. Diyabet ve Kreatinin, Kan Üre Azotu (BUN)	19
1.1.15. Diyabet ve Hematolojik Parametreler	20
1.2. Keçiboynuzu (<i>Ceratonia siliqua L.</i>)	21
1.2.1. Genel Bilgiler	21
1.2.2. Keçiboynuzunun Bileşimi	22
1.2.3. Keçiboynuzu ve Sağlığa Yararlı Etkileri	23
1.3. Amaç ve Hedefler	26
2. MATERİYAL VE METOT	28
2.1. Materyal	28
2.1.1. Hayvan Materyali	28
2.1.1.1. Deney Hayvanlarının Temini	28
2.1.1.2. Deney Hayvanlarının Deney Koşulları	28
2.1.1.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	29
2.1.2. Bitki Materyali ve Keçiboynuzu Sulu Ekstraktı	29
2.1.3. Deneyde ve Parametrelerin Belirlenmesinde Kullanılan Araç ve Malzemeler	30
2.1.3.1. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	30
2.1.3.2. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	31
2.2. Metot	31
2.2.1. Sıçanlarda Deneysel Diabetes Mellitus Oluşturulması	31
2.2.2. Kan Örneklerinin Alınması	32
2.2.3. ELİSA Ölçümleri	32
2.2.4. MDA Ölçümü	33
2.2.5. GSH Ölçümü	33
2.2.6. Ekstraktta Yapılan Analizler	34
2.2.6.1. Ekstraktın Total Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi	34
2.2.6.2. Ekstraktın Total Fenolik İçerik Tayini	34
2.2.6.3. Ekstraktın Total Flavonoid İçerik Tayini	35
2.2.6.4. Ekstraktta Şeker Tayini	35
2.2.7. İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR)'nin hesaplanması	35

2.3. İstatistiksel Analiz	35
3. BULGULAR	37
4. TARTIŞMA	44
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
6. KAYNAKLAR	56



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

4-HNE: 4-hidroksinonenal

AKG: Açlık kan glikozu

ALT: Alanin aminotransferaz

α : Alfa

AST: Aspartat aminotransferaz

BUN: Kan üre azotu

CAE: Kateşin eşdeğeri

Diy+Keç: Diyabet+keçi boynuzu

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EDTA: Etilendiamintetraasetik asit

EGP: Endojen glikoz üretimi

ELİSA: Enzim-bağlantılı immüno sorbent testi

GAE: Gallik asit eşdeğeri

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GSH: İndirgenmiş glutatyon

GSSG: Oksitlenmiş glutatyon

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Hemoglobin A1c

Hct: Hematokrit

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HOMA-IR: İnsülin direnci homeostatik model değerlendirmesi

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

IL-6: İnterlökin-6

L•: Lipid radikali

LBG: Keçi boynuzu zankı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LOO•: Lipid peroksil radikali

LOOH: Lipid hidroperoksit
MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV: Ortalama eritrosit hacmi
MDA: Malondialdehid
Mean: Ortalama
MPV: Ortalama platelet hacmi
n: Örneklem büyüklüğü
NA: Nikotinamid
NLR: Nötrofil-lenfosit oranı
NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücreleri
OGTT: Oral glikoz tolerans testi
p: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri
PCT: Plateletkrit
PDW: Platelet dağılım genişliği
P-LCR: Trombosit büyük hücre oranı
PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri
r: Korelasyon katsayısı
RDW-CV: Eritrosit dağılım genişliği-varyasyon katsayısı
RDW-SD: Eritrosit dağılım genişliği-standart sapma
RNA: Ribonükleik asit
ROS: Reaktif oksijen türleri
SD: Standart sapma
SGLT-1: Sodyum/glikoz kotransportörü 1
STZ: Streptozotosin
SYA: Serbest yağ asitleri
TFC: Total flavonoid içerik
TG: Trigliserit
TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa
TPC: Total fenolik içerik
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
Y: Yüzdesi

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 1.1. Keçiboynuzu meyvesi küspesi ve tohumundaki ana kimyasal bileşenler

23



ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 2.1. Sıçanlara verilen standart sıçan yeminin kimyasal bileşimi (%)	28
Çizelge 2.2. Deney ve kontrol grupları	29
Çizelge 3.1. Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının plazma glikoz metabolizması ve lipid ilişkili parametrelere etkileri	38
Çizelge 3.2. Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının plazma oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokin parametrelerine etkileri	39
Çizelge 3.3. Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının karaciğer ve böbrek fonksiyonları parametrelerine etkileri	39
Çizelge 3.4. Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının lökosit parametreleri üzerine etkisi	40
Çizelge 3.5. Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının eritrosit parametreleri üzerine etkisi	41
Çizelge 3.6. Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının platelet parametreleri üzerine etkisi	41
Çizelge 3.7. Parametreler arasındaki korelasyonlar	42
Çizelge 3.8. Deneydeki grupların deney başındaki ve sonundaki ağırlık ortalamaları	42
Çizelge 3.9. Deneydeki grupların deneyin başı ve sonu arasındaki ağırlık değişimleri	43
Çizelge 3.10. Keçiboynuzu sulu ekstraktındaki analizler	43

RESİMLER

SAYFA

Resim 2.1. Keçiboynuzu bitkisi meyvesi ve çalışmada kullanılan keçiboynuzu
sulu ekstraktı

30



1. GİRİŞ

Metabolik ve nörodejeneratif bozukluklar, son yıllarda dünya çapında görülme sıklığını artırmıştır. Metabolik bozukluklar arasında yer alan diyabet de salgın boyutlarına ulaşmakta ve görülme sıklığının 2030'da 2000 yılında elde edilen rakamlara göre iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (Ingelfinger ve Jarcho, 2017). Diyabetin nörodejeneratif hastalıkların artan insidansı ile ilişkili bir risk faktörü oluşturduğuna dair kanıtlar da son yıllarda birikmektedir (Ruiz-Pozo vd., 2023; Szablewski, 2025). Bu nedenle diyabet tedavisi aynı zamanda nörodejeneratif hastalıkların görülme olasılığının da azalmasına yol açacaktır. Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu ve/veya etkisindeki kusurlardan kaynaklanan yüksek kan glikoz seviyeleri ile karakterize edilen kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Etiyoloji ve patofizyolojiye dayalı olarak diyabetin tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet olmak üzere iki geniş formu tanımlanmaktadır (Kotwas vd., 2021). Tip 2 diyabetin, toplam diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturduğu ifade edilmektedir (Le vd., 2025). Sürekli artan hasta sayısı ve komplikasyonlarının yüksek riski diyabetin yaşam tarzıyla yakın ilişkisini göstermektedir (Kotwas vd., 2021). Diyabet, bireylerin işlevsel kapasitelerini ve yaşam kalitelerini etkilemekte, morbiditeye ve erken mortaliteye yol açabilmektedir (Khan vd., 2020). Diyabet başlıca mortalite nedenleri arasında olması nedeniyle en önemli kamu sağlığı önceliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Kotwas vd., 2021). Enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalık, inme, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı ve kanser gibi patolojiler de diyabetle meydana gelen mortalite ile ilişkilendirilmektedir (Lin vd., 2020).

Hiperglisemi ve diyabetin komplikasyonlarını kontrol altına almayı amaçlayan müdahaleler, diyabet hastaları için birincil tedavi hattını oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, DM hastalığının anlaşılmasına yeni anlayışlar getirmiş olsa da, mevcut tedaviler kan glikoz seviyelerini yalnızca geçici olarak düşürebilmekte ve etkili bir diyabet yönetiminin olmamasıyla diyabetin komplikasyonlarını tamamen önleyememektedir (Cloete, 2022). Terapötik hedeflere her zaman ulaşamamakta, sonuçlar bireyler arasında oldukça değişken olabilmektedir (Menezes vd., 2022). Ayrıca, antidiyabetik ilaçlar yan etkilere yol açabilmekte ve bu yan etkiler de sağlık problemi teşkil edebilmektedir (Cloete, 2022).

Hastalıkların patogenezi üzerinde çok boyutlu etkiye neden olabilecek çeşitli biyolojik olarak aktif ikincil metabolitlere sahip bitkiler hem insanlarda hem de hayvanlarda önleme ve tedavi amacıyla alternatif ve tamamlayıcı seçenekler olarak kullanılabilmektedir. Bu nedenle, diyabetin yönetimi ve tedavisinde tıbbi bitkiler önemli terapötik potansiyelleri ve iyi güvenlik profillerinden dolayı ilgi çekmektedir (Yatoo vd., 2017; Hazra vd., 2023; Shrivastav vd., 2024; Riaz vd., 2025). Günümüze kadar olan bilgiler; bitkilerin standart ilaç tedavisine bir alternatif olabileceği, tedaviye yardımcı olabileceği veya önleyici bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Ashagrie vd., 2025). Antidiyabetik özelliklere sahip çok sayıda tıbbi bitki, diyabetin hem profilaktik hem de terapötik yönetimi için kullanılmaktadır (Jung vd., 2006). Bitkilerde çok çeşitli fitobileşenlerin varlığı, bitkinin diyabet durumu ve patogenezi üzerindeki etkilerine katkıda bulunmaktadır (Gupta vd., 2017). Bitki bazlı gıdaların tüketiminin, vücuttaki çeşitli mekanizmaları etkileyerek antidiyabetik özellikler gösterebildiği bildirilmektedir (Yatoo vd., 2017).

Bu bitkiler arasında, keçiboynuzu bitkisi de yer almakta ve keçiboynuzu meyvesinin kan glikoz düzeyi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu ifade edilmektedir (Laaraj vd., 2024). Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda, keçiboynuzu meyvesinin biyoaktif bileşenlerinin glikoz düzeyi, oksidatif stres ve inflamasyon üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Brassesso vd., 2021; Moumou vd., 2023; Laaraj vd., 2024). Bununla birlikte, keçiboynuzu meyvesinden elde edilen ürünlerin diyabet koşullarındaki etkilerine dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle yeni çalışmalar, keçiboynuzu meyvesinin diyabetin çoklu patogenezi üzerindeki etkilerine dair daha fazla veriler ortaya koyacaktır. Tıbbi bitkilerin diyabet tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmekle birlikte, bitkilerin diyabet tedavisinde olumlu etkilere sahip olmadıklarını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Yatoo vd., 2017). Ayrıca, toksisiteye dair de bildirimlerin bulunması, tıbbi bitkilerin etkinlik ve güvenlikle ilgili daha iyi araştırılması ve değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Yatoo vd., 2017). Bu tez çalışmasında; streptozotosin-nikotinamidle (STZ-NA) deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda keçiboynuzunun küspe ve tohumlarından ultrasonik ekstraksiyon yöntemiyle hazırlanan sulu ekstraktının plazma glikoz düzeyi parametreleri, oksidatif stres, proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile bazı biyokimyasal ve hematolojik parametre düzeylerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

1.1. Diabetes Mellitus

1.1.1. Diabetes Mellitus Genel Bilgiler

Diabetes mellitus, sürekli yüksek kan glikozu seviyeleri ile karakterize kompleks bir metabolik bozukluktur. Hiperglisemi; insülin sekresyonundaki ve insülin etkisindeki anormalliklerden kaynaklanmakta ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolik işlev bozuklukları olarak kronik ve heterojen bir şekilde bulunmaktadır (Banday vd., 2020). Dünyadaki her 10 yetişkinden 1'inin diyabetle yaşadığı ancak bunların yaklaşık %45'ine teşhis konulmadığı ifade edilmektedir (IDF, 2021). Diyabet; dünya çapında disabilite, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (Bello-Chavolla vd., 2022). Diyabetteki hiperglisemi, makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme gibi) ve mikrovasküler komplikasyonlarla (diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi) güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir (Chawla vd., 2016).

1.1.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus etiyolojik olarak; Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet, Gestasyonel Diyabet ve Spesifik Diyabet Tipleri şeklinde sınıflandırılmakta, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus ise diyabetin iki majör tipi olarak ifade edilmektedir (TEMD, 2024). Beta hücrelerinin tamamı veya tamamına yakınının yıkıldığı Tip 1 diyabette; ağırlıklı olarak genetik faktörler rol oynasa da beta hücrelerinin otoimmün ya da otoimmün olmayan tahribatına yol açan bazı alt tipleri de bulunmaktadır. Tip 1 diyabette insülinopeni geliştiği için hayatın devam edebilmesinde insülin tedavisi gerekli olmaktadır (Rydosz, 2022). Diyabet hastalarının %90'ından fazlasını tip 2 diyabetliler oluşturmaktadır (Rydosz, 2022). Tip 2 diyabette, hedef dokulardaki insülin direncine karşı plazma glikoz konsantrasyonlarını normal düzeye düşürmek için yetersiz insülin salgılanmasından dolayı kronik hiperglisemi gelişmektedir. Beta hücreden salınan insülin miktarı, her bir beta hücresinden salgılanan miktara (beta hücre fonksiyonu) ve bu hücrelerin toplam sayısına (beta hücre kütlesi) bağlı bulunmaktadır (Costes vd., 2021). İnsülin direncinin evrensel olarak tip 2 diyabetli tüm obez bireylerde olduğu kabul edilmektedir (Gerich, 2000). Nitekim, obez olmayan tip 2 diyabetlilerde insülin direncinin düşük düzeyde bulunduğu

veya hiç bulunmadığı gösterilmekte ve bu doğrudan insülin direnci homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) ile ölçülebilmektedir (Olaogun vd., 2020). Hem obez hem de obez-olmayan hayvan tip 2 diyabet modelinde, insülin direnci bulunabilmektedir (Hsieh vd., 2021).

1.1.3. Diyabetin Tanısı

Diabetes mellitus tanısı, açlık plazma glikozu ölçümü (en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen plazma glikoz ≥ 126 mg/dl), 75 g glikozla oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanması (1. saatte plazma glikozu ≥ 209 mg/dl ve 2. saatte plazma glikozu ≥ 200 mg/dl), Hemoglobin A1c (HbA1c) değeri ölçümü ($\geq \%6,5$) ve klasik hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, açıklanamayan ağırlık kaybı ya da hiperglisemik kriz) eşlik ettiği durumlarda kan glikozunun herhangi bir zamandaki ölçümüyle (≥ 200 mg/dl) konulabilmektedir (TEMD, 2024).

1.1.4. Pankreas ve Beta Hücre

Pankreas, karın boşluğunda bulunan bir organ olup işlevsel ve morfolojik olarak ekzokrin ve endokrin olmak üzere iki farklı bölümden oluşmaktadır. Ekzokrin bölüm, sindirim enzimleri üreten asiner hücrelerden ve bir kanal sisteminden oluşmaktadır. Endokrin bölüm ise Langerhans adacıkları olarak adlandırılan ve farklı hormonlar salgılayan beş hücre alt tipini içeren yüksek oranda vaskülarize ve innerve hücre kümeleri halindedir ve pankreas dokusunun $\%1-4$ 'ünü oluşturmaktadır. Bu hücre alt tipleri; alfa, beta, delta, epsilon ve pankreatik polipeptid hücreleri olup sırasıyla, glukagon, insülin, somatostatin, ghrelin ve pankreatik polipeptid hormonlarını salgılamaktadır (Chernysheva vd., 2024). Memelilerde insülin sadece Langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu adacıklar pankreasın toplam hacminin $\sim\%2$ 'sini temsil etmektedir. Adacıklar küçük, kompakt ve küresel hücre kümeleridir. Beta hücreleri adacıklardaki hücrelerin çoğunluğunu temsil etmektedir (yetişkin bir insan adacığındaki hücrelerin $\sim\%50-55$ 'i). Beta hücrelerinin yanı sıra, glukagon sentezleyen ve salgılayan alfa hücreleri (hücrelerin $\sim\%35-40$ 'ı), somatostatin sentezleyen ve salgılayan delta hücreleri (hücrelerin $\sim\%2-5$ 'i) ve diğer hücre tipleri de burada bulunmaktadır (Dalle ve Abderrahmani, 2024).

Omurgalı türlerinin çoğunda beta hücreleri, pankreas adacıkları içinde diğer hormon salgılayan hücrelerle kümeler oluşturmaktadır (Chernysheva vd., 2024). Adacığın bu şekli, farklı hücre tipleri arasındaki işlevsel iletişimi ve alışverişi kolaylaştırmakta ve hücre tiplerinin salgıları başka bir hücre tipinin işlevini düzenleyebilmektedir (Dalle ve Abderrahmani, 2024). Yetişkin pankreasın adacıklarındaki beta hücreleri boyut, granülarite, transkripsiyonel profil ve fonksiyon açısından heterojen bir yapı göstermektedir (Chernysheva vd., 2024). Beta hücre rejenerasyonu, insülin üreten fonksiyonel pankreatik beta hücrelerinin sayısının artırılması sürecini ifade etmekte ve başlıca iki ana yol aracılığıyla gerçekleşmektedir:

1-Beta hücre proliferasyonu: Mevcut beta hücreleri sayılarını artırmak için bölünür.

2-Progenitör hücrelerden neogenez: Pankreatik kök veya progenitör hücreler yeni beta hücrelerine farklılaşır.

Beta hücre sayısında artış sağlanabilmesi ve beta hücre proliferasyonunun uyarılabilmesi diyabet tedavisi, insülin üretiminin geri kazanılması ve kan glikoz seviyelerinin yönetilmesi için potansiyel bir tedavi sunmaktadır. Bu süreçlerin iyileştirilmesi diyabeti potansiyel olarak tersine çevirebilmekte ve harici insülin tedavisine olan ihtiyacı azaltabilmektedir (Ghasemi Gojani vd., 2024).

Genel olarak, pankreasta bir hücre tipinin ablasyonu %100'e yaklaşmadığı sürece, rejenerasyon mekanizması, esas olarak önceden var olan hücrelerin proliferasyonu şeklinde olmaktadır. Bu nedenle, beta hücrelerinin %75 ablasyonunu takiben, hayatta kalan beta hücreleri yeni beta hücreleri üretmek için proliferer olurken, insülin üreten hücrelerin tamamen kaybı diğer endokrin hücre tiplerinin beta hücrelerine dönüşümünü teşvik etmektedir (Socorro ve Esni, 2020).

1.1.5. Kan Glikoz Regülasyonu, İnsülin, Hiperglisemi

Beta hücresinin insülini dolaşıma salgılamasıyla, dolaşımdaki insülin glikoz konsantrasyonlarını fizyolojik dar bir aralıkta tutmaktadır. İnsülin, beta hücrelerinden gün

boyunca bazal bir oranda veya glikoz konsantrasyonundaki bir değişikliğe yanıt olarak (örneğin, bir yemekten sonra) salgılanmaktadır (Gastaldelli, 2011). Kan glikoz seviyelerinin optimum kontrolü, pankreas beta hücreleri tarafından insülin üretimi ve salgılanmasındaki hassas değişiklikler ile yemeklerden sonra büyük insülin depolarındaki salgı artışının yükseklik kapasitesine bağlı olmaktadır (Bouwens ve Rooman, 2005). Glikoz homeostazisinin etkili kontrolü, açlık sırasında pulsatil insülin salgılanmasını gerektirmektedir (Cheng vd., 2013). Glikoz üretimi ile insülin sekresyonu arasındaki bir geri besleme döngüsüne bağlı olabilen ultradian salınımlar ve daha hızlı salınımlar olmak üzere iki ana salınımlı salgı modeli bulunmaktadır (Seino vd., 2011). Hem insanlarda hem de hayvanlarda 50-120 dakikalık periyodlarla insülin sekresyonunun yavaş ve büyük ultradian salınımları tanımlanmıştır (Simon ve Brandenberger, 2002). Hızlı salınımlar insanlarda *in vivo* olarak her 9-14 dakikada bir meydana gelirken, izole sıçan adacıklarında ise daha kısa sürelerde (5-8 dakika) salınımlar olduğu bildirilmektedir (Cheng vd., 2013).

Plazma insülin konsantrasyonları, pankreastan insülin salınımının fizyolojisine bağlı olarak değişebilmektedir (DiNicolantonio vd., 2017). Hem sabit salgılama hem de pulsatil salınımın gözleendiği bazal koşullar altında pankreastan salgılanan toplam insülinin %70'e varan kısmının atımlarda meydana geldiği rapor edilmiştir (Fletcher vd., 2022). Ekzojen uyarıların yokluğundaki açlık durumunda salgılanan insülin miktarı bazal insülin sekresyonu olarak tanımlanmaktadır (Ramchandani vd., 2010). Yüksek bazal insülin düzeyleri gelecekteki diyabetin iyi bir göstergesi olması nedeniyle bazal insülin sekresyonunun düzenlenmesi klinik öneme sahip bulunmaktadır. Bazal insülin sekresyonundaki artışın glikoz düzeylerinin artışından yıllar önce ortaya çıkarak insülin direncini oluşturduğu ve insülin direncini tespit etmek için ise HOMA-IR'nin yaygın olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Fletcher vd., 2022).

Karbonhidrat tüketimini takiben, plazma glikoz konsantrasyonu yükselmekte ve insülin sekresyonu uyarılmaktadır. Hiperglisemi ile beraber hiperinsülinemi, öncelikle kasta olmak üzere dokularda ve splanknik (karaciğer artı bağırsak) glikoz alımını artırmakta, endojen (öncelikle hepatik) glikoz üretimini (EGP) baskılamaktadır. İnsülin etkisinde eksiklik olması durumunda postprandiyal hiperglisemi meydana gelmektedir. Açlık

hiperglisemisi, azalmış periferik glikoz klirensi ve artmış EGP ile kuvvetli bir şekilde korelasyon göstermektedir. Diyabetik deneklerde, daha yüksek açlık insülin salgılama oranlarına ve insülin konsantrasyonlarına rağmen, insülin direncinin etkisi ile glikoz klirensi azalmaktadır. Açlık glikoz konsantrasyonu ayrıca artan EGP ile, özellikle glikojenolizden ziyade artan glukoneogenez ile orantılıdır (Gastaldelli, 2011).

Kan glikoz düzenlenmesinde insülinin karaciğer üzerinde önemli etkileri bulunmakta ve bu etkiler; glikozun kandan hepatositlere taşınması, daha sonra glikozun glikojen, yağ asitleri ve trigliseritlere (TG) dönüştürülmesi, glikoliz ve glikojenezin uyarılmasıyla glikoz kullanma aktivitesini artması ve glukoneogenez ve glikojenolizin baskılanmasıyla glikoz üretiminin azalması gibi etkileri içermektedir (Noyan, 1998). İnsülinin karaciğer üzerinde dolaylı yoldan etkileri de bulunmakta ve dolaylı etkisi çoğunlukla pankreas glukagon salgılanmasındaki azalma, yağ lipolizinin inhibisyonu ve hepatik glikoz üretimini etkileyen genel hipotalamik insülin sinyalinin etkisiyle düzenlenmektedir. İnsülinin karaciğer üzerindeki etkisinin büyük ölçüde dolaylı yol ile gerçekleştiği öne sürülmektedir (Rahman vd., 2021).

1.1.6. Diyabetin Patogenezi

Diyabet, mutlak veya relatif insülin eksikliği ile bozulmuş insülin etkisinden kaynaklanan yüksek kan glikoz seviyeleri ile karakterize kronik bir hastalıktır (Caturano vd., 2023). Kan glikoz konsantrasyonlarının yükselmesiyle karakterize diyabete yol açan ana patojenik mekanizma beta hücre disfonksiyonudur (Le vd., 2025). Azalmış beta hücre kütlesi, kan glikozu homeostazisinin sürdürülmesi için gerekli olan alfa hücre/beta hücre oranındaki dengenin bozulmasına yol açmaktadır (Khin vd., 2023). Diabetes mellitusun patogenezinde, beta hücre kütlesi ve fonksiyonunun değişmesindeki mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. Tip 1 diyabette, otoimmün yıkım başlangıçta beta hücre kütlesini azaltmakta ve kalan beta hücrelerinin insülin ihtiyacını telafi edebilmek için çok çalışmasına yol açarak beta hücrelerinin tükenmesine neden olmaktadır. Tip 2 diyabette ise insülin direnci, artan insülin ihtiyacını telafi etmek için beta hücrelerinin sürekli uyarılmaya bağlı tükenmesine yol açmaktadır (Wickramasinghe vd., 2021). Bu nedenle, insülin direncinin yönetimi tip 2 diyabete karşı kritik öneme sahiptir (Aamir vd., 2022).

Tip 2 diyabet genellikle obezite, hareketsiz bir yaşam tarzı ve genetik faktörlerle ilişkilendirilmektedir (Wickramasinghe vd., 2021). Tipik olarak yetişkinlikte teşhis edilirken, artan obezite oranları nedeniyle çocuklarda ve gençlerde de giderek daha fazla görülmektedir (Ghasemi Gojani vd., 2024). İnsanlarda tip 2 diyabetin erken gelişmesinde (45 yaşından küçük) obezite, dislipidemi, sigara içme, hareketsiz yaşam tarzı ve düşük-düzeyleli inflamasyon önemli nedenler arasında yer almaktadır (Khan vd., 2020).

1.1.7. Streptozotosin-Nikotinamid

STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinin insanlardakiyle benzer klinik özelliklere sahip olduğu ifade edilmektedir (Goyal vd., 2016). Seçici olarak beta hücrelere etki edip hasar oluşturması, STZ'nin işlevsel bir deneysel diyabet modeli oluşturmasını sağlamakta (Goyal vd., 2016) ve deneysel diyabet çalışmalarında yaygın bir şekilde tercih edilmektedir (Wu ve Yan, 2015; Kottaisamy vd., 2021). STZ ile indüklenen hiperglisemi hem tip 1 hem de tip 2 diyabet ile benzerlik gösterebilmektedir (Eleazu vd., 2013). Diyabet modeli oluşturmak için STZ, NA ile kullanılabilmekte ve bu uygulama pankreas beta hücrelerini STZ'nin sitotoksik etkisine karşı koruyucu etki göstermektedir (Szkudelski, 2012).

1.1.8. Diyabet ve Leptin

Leptin yağ dokusuyla güçlü bir ilişkisi bulunan bir hormon olup, açlık plazma konsantrasyonları yağ dokusunun boyutunun büyüklüğü ile orantı göstermektedir. Kemirgenlerde başlıca üretimi visseral yağ dokuda ve insanlarda subkutan yağ dokuda olmaktadır. Leptinin yağ dokusu dışında üretimi lokal etkilere neden olmakta ve sistemik etkileri yağ dokusundaki üretiminden kaynaklanmaktadır (Pico vd., 2022). Yağ dokusundaki artış ve obeziteyle düzeyleri artış gösteren leptinin artan düzeylerinin periferik etkilerinin, tip 2 diyabet ve insülin direncinin patogeneğinde önemli bir rol oynayan proinflamatuvar sitokinleri yukarı düzenlemekten oluştuğu, leptinin insülin salgılanmasını inhibe ettiği ve insülin direncinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Manglani vd., 2024). Nitekim, leptinin insülin salgılanmasını engellediğini, karaciğer ve yağ dokusu üzerinde insülinin tam tersi etkilere sahip olduğunu gösteren çalışma da

bulunmaktadır (Paz-Filho vd., 2012). Bu nedenle, leptin de tip 2 diyabet için potansiyel olarak umut vadeden bir terapötik hedef olarak görülmekte ve DM'u çok yönlü yönetme yaklaşımı arasında yer almaktadır (Mangani vd., 2024).

1.1.9. Diyabet ve Dislipidemi

Vücut homeostazisinde önemli rol oynayan lipid düzeylerinin kontrolü; lipidlerin sentezi, depolanması ve katabolizmasında meydana gelen değişikliklerle bozulabilmekte ve sonucunda lipidleri plazmada taşıyan lipoproteinlerin düzey, yapı ve işlevinin değişmesi lipid bozuklukları ile ilişkili hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Xu vd., 2024). Lipid homeostazisinin bozulması ve sonucunda lipid düzeylerinin plazmada artması ile meydana gelen dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli hastalıklar için bir risk faktörü oluşturmaktadır (Bethelli ve Oroszi, 2023). Lipidler vücuttaki işlevleri için kanda proteinlere bağlanarak taşınmakta ve dokulara iletilmektedir (Noyan, 1998). Kanda bulunan başlıca lipidler; kolesterol, TG, fosfolipidler ve serbest yağ asitleridir (SYA) (Uluşık vd., 2019). Lipidler dokulara iletimi karaciğerin kolesterol ve TG'leri sentezlemesi ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olarak dolaşıma vermesiyle sağlanmaktadır. Dokularda TG'lerin VLDL'den alınması kolesterolü dokulara ileten düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oluşumuyla sonuçlanmaktadır (Duan vd., 2022). Vücuttaki kolesterol düzeyleri çeşitli mekanizmalar ile sıkı bir kontrol altında tutulmakta ve yeni kolesterolün karaciğerde sentezi, kolesterolün bağırsaktan Emilimi ve kolesterolün safra ile atılımı ile düzenlenmektedir (Hirano, 2018). Bu lipidlerden kolesterol ve TG düzeylerinin kanda yükselmesi, hiperlipidemisinin göstergesi olarak kullanılmaktadır. Hiperlipidemide lipid profilindeki değişme, diğer bulunan patolojiler ve yaşam tarzına göre değişebilmektedir (Bethelli ve Oroszi, 2023).

Açlık sırasında plazma TG'lerinin kaynağını karaciğer oluşturmakta (Chandler vd., 2003) ve karaciğerdeki TG'ler, yağ dokusundan serbest bırakılan ve karaciğere iletilen yağ asitlerinden sentez edilmektedir (Noyan, 1998; Hirano, 2018). Diyabette, insülin etkisinin eksikliği, yağ dokusunda lipolizin artmasına ve dolayısıyla karaciğere SYA akışının artmasına neden olmakta, bu da hepatik TG sentezini artırmaktadır (Verges, 2015).

DM'da, TG'lerin karaciğerde aşırı üretimi ve/veya dokular tarafından alımının azalması, yüksek plazma TG konsantrasyonlarına yol açmaktadır (Andallu vd., 2009). Diyabetik hastaların kanında sık görülen lipid anormallikleri arasında; TG ve LDL düzeylerinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinde ise azalma bulunmaktadır (Bethelli ve Oroszi, 2023). Diyabet hiperlipidemisinde, beslenme sonrasında bağırsaktaki lipid emilimindeki artış da önemli rol oynamaktadır. Diyabet, şilomikron düzeyinde artışa neden olarak yağların bağırsaktan emilimini artırmaktadır. Ayrıca, kolesterol emilimini düzenleyen molekülleri etkilemekte ve böylece vücutta lipid düzeylerini yükseltmektedir (Tomkin ve Owens, 2017).

STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda ise, dokularda glikozun yetersiz kullanımı nedeniyle yağ dokusundan aşırı yağ asidi mobilizasyonunun karaciğerde yağ asidi birikimine yol açtığı, böylece karaciğerden lipidlerin VLDL olarak dolaşıma salgılanmasının arttığı ve bunun da hiperlipidemiye (yükselmiş kolesterol ve TG düzeyleri) neden olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca, diyabetin bağırsakta lipid emiliminin artmasına neden olması da bu hayvanlardaki hiperlipidemide önemli rol oynamaktadır (Setyawati vd., 2022).

1.1.10. Diyabet ve Vitamin D

Vitamin D; kemik metabolizması için temel önem taşıyan yağda çözünür bir prohormon (Argano vd., 2023) olup, kemik metabolizmasında kemik mineralizasyonu için gerekli plazma kalsiyum ve fosfat seviyelerinin yükseltilmesinde önemli role sahiptir (Ross vd., 2011). Bununla birlikte, vitamin D'nin iskelet dışı işlevlerde de rol oynayabildiği bildirilmekte ve vitamin D eksikliği ile diyabet, metabolik sendrom, alkolsüz karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi bazı patolojik durumlarla ilişkilendirilmektedir (Argano vd., 2023).

Vitamin D'nin, genellikle bitkilerde küçük miktarlarda bulunan ve bitki bazlı bir diyetle tüketilen vitamin D2 ile insanların, kemirgenlerin ve bazı hayvanların derisinde UVB radyasyonunun (280-320 nm) 7-dehidrokolesterol üzerindeki etkisi ile sentezlenen veya hayvansal ürünlerden alınabilen vitamin D3 olmak üzere iki ana formda bulunmaktadır.

Karaciğer ve diğer dokular, deriden veya oral alınan vitamin D'yi, vitamin D'nin dolaşımdaki başlıca formu olan 25-hidroksi vitamin D'ye metabolize etmektedir. 1,25-dihidroksi vitamin D, nükleer vitamin D reseptörüne bağlanarak genomik eylemler ile hedef hücreler ve dokular üzerinde vitamin D'nin etkilerini gerçekleştirmekte ve dolaşımdaki 1,25-dihidroksi vitamin D seviyeleri başlıca böbrekte 25-hidroksi vitamin D'den elde edilmesiyle sağlanmaktadır. Hem 1,25-dihidroksi vitamin D2 hem 1,25-dihidroksi vitamin D3 biyolojik olarak etkin kabul edilmektedir. (Bikle, 2014; Hurst vd., 2020; Marcinkowska, 2020).

Yağda çözünen yapısı nedeniyle, diyetle bulunan vitamin D (D2 veya D3) ince bağırsakta diğer diyet yağlarıyla birlikte emilmektedir. Vitamin D'nin etkili emilimi, safra asitlerinin ve pankreatik lipazın salınımını tetikleyen lümen içindeki yağın varlığına bağlıdır. Safra asidi salınımı bozulmuş veya pankreas yetmezliği olan hastalarda vitamin D'nin emiliminin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (Ross vd., 2011). Vitamin D karaciğere ulaştığında, hızla 25-hidroksi vitamin D'ye dönüştürülmektedir. Uzun bir yarı ömre sahip olması ve hemen 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşmesi nedeniyle 25-hidroksi vitamin D, genellikle vitamin D'nin kandaki durumunun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Brouwer vd., 1998).

Vitamin D'nin glikoz metabolizmasıyla ilişkili olması nedeniyle eksikliğin diyabetli hastalarda yaygın şekilde gözlemlendiği, diyabetteki glikoz kontrolüne zarar verdiği ve diyabetin komplikasyonlarının gelişiminde de rol oynadığı bildirilmektedir (Argano vd., 2023; Lei vd., 2023). Nitekim, vitamin D eksikliğin, diyabet hastası insanlar ile hayvan diyabet modellerinde insülin sentezini ve salgılanmasında bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (Mathieu vd., 2005). Vitamin D bakımından yetersiz diyet ile beslenen hayvanlarda hem pankreatik insülin sekresyonunda azalmanın hem de glikoz intoleransının geliştiğinin gözlenmesi, vitamin D'nin pankreas için gerekli olduğuna işaret etmektedir (Akkoyun vd., 2014). Nitekim, sıçanlarda yapılan çeşitli *in vivo* ve *ex vivo* çalışmalarda, vitamin D eksikliğin serum insülin seviyelerinde de azalmaya ve pankreas insülin sekresyonunda bozulmaya neden olduğu bildirilmektedir (Wu vd., 2023). Vitamin D'nin beta hücrelerinde kalsiyum kanallarının açılıp kapanmasını ve kalsiyum akışını düzenlemede rol oynayabildiği ve bu nedenle vitamin D eksikliğin

kalsiyum akışında değişikliğe neden olarak normal insülin salgılanmasını engelleyebildiği ileri sürülmektedir (Argano vd., 2023). Vitamin D'nin eksik olduğu durumlarda, vitamin D takviyesinin pankreas beta hücreleri ile kas ve karaciğerdeki vitamin D reseptörleri aracılığıyla insülin salgısını ve periferik insülin direncini iyileştirdiği ve beta hücre fonksiyonunu koruyabildiği bildirilmektedir (Argano vd., 2023; Lei vd., 2023).

1.1.11. Oksidatif Stres

1.1.11.1. Oksidatif Stres

Serbest radikal homeostazisi, enzimatik olmayan ve enzimatik antioksidan mekanizmalar ile çok sıkı bir şekilde düzenlenen bir süreçtir. Serbest radikal homeostazisinde bozulma meydana gelmesi, hastalıkların gelişmesinde rolü olan oksidatif strese yol açmaktadır (Bhatti vd., 2022). Oksidatif stres, serbest radikaller ile hücrel antioksidanlar arasındaki dengenin bozularak serbest radikal düzeyinin homeostatik düzeylerin üzerine artışı ifade etmektedir. Dengedeki bu bozulma, serbest radikallerin aşırı üretimi veya hücrel antioksidanların (enzimatik veya enzimatik-olmayan) yetersiz konsantrasyonu ve/veya aktivitesi veya her ikisi sebebiyle meydana gelebilmektedir (Ruskovska vd., 2020).

Prooksidanlar, serbest radikal üretimi yoluyla veya antioksidan sistemleri inhibe etmesiyle oksidatif stresi indükleyen herhangi bir endobiyotik veya ksenobiyotik olarak tanımlanmaktadır. Sigara, alkol, ilaçlar, redoks aktif metaller, pestisitler, aşırı egzersiz, duygusal stres, patofizyolojik koşullar, kronik hastalıklar, çevresel faktörler (hava kirleticiler ve iyonlaştırıcı-iyonlaştırıcı olmayan radyasyon (röntgen veya güneş ultraviyole ışığı gibi), su dezenfeksiyon ürünleri ve aşırı antioksidan kullanımları (askorbik asit, E vitamini, polifenoller) prooksidan etkiye neden olarak oksidatif stresi indükleyebilmektedir (Sotler vd., 2019; Vazquez-Meza vd., 2023).

1.1.11.2. Antioksidanlar

Antioksidan savunmanın öğeleri arasında, endojen antioksidanlar; başlıca süperoksit

dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz hücre içi antioksidan enzimler olarak ifade edilirken, glutatyon (GSH), ürik asit, bilirubin, melatonin, koenzim Q, alfa lipoik asit, transferrin, ferritin, laktoferrin, seruloplazmin, albümin gibi geçiş metali iyonlarını bağlayan proteinler ise enzim olmayan antioksidanlar olarak belirtilmektedir. Vitamin C, vitamin E, karotenoidler, fenolik bileşikler, lesitinler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, selenyum ve çinko gibi diyetle alınan ekzojen antioksidanlar da enzimatik-olmayan antioksidanlar olarak ifade edilmektedir (Pisoschi ve Pop, 2015; Zheng vd., 2023; Andres vd., 2024). Hücreler oksidatif strese maruz kaldıklarında, hem enzim hem de enzim olmayan antioksidan savunma sistemlerinin hücrelerde güçlendiği ileri sürülmektedir (Eghbaliferiz ve Iransahi, 2016).

1.1.11.3. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabet, insüliniden bağımsız dokular tarafından glikoz alımının artmasına neden olmakta ve bu süreç serbest radikal üretimini artırmaktadır (Goyal vd., 2016). Aynı zamanda diyabetle beraber antioksidan enzimlerin aktivitesinde de azalma olabilmektedir (Ghasemi-Dehnoo vd., 2020). Ayrıca, hiperglisemi ile meydana gelen serbest radikal artışı antioksidan enzim ekspresyonuna zarar verebilmektedir (Unuofin ve Lebelo, 2020). Oksidatif stresteki artış, pankreas beta hücresinden insülin üretimi ve salgılanmasına zarar vermekle birlikte insülin direncine de yol açabilmektedir (Chen vd., 2025). DM'da kontrolsüz hiperglisemi ile gelişen oksidatif stres, diyabetik komplikasyonların patofizyolojisinde de rol oynamaktadır (Fatani vd., 2016). Nitekim, oksidatif stres nedeniyle gerçekleşen apoptoz ve nekroptozun diyabetik komplikasyonların ilerlemesinde önemli rollere sahip olduğu ve kalp, retina, böbrekler ve sinir sisteminde doku hasarı ile sonuçlanabildiği bildirilmektedir (Volpe vd., 2018). DM dahil kardiyovasküler hastalıktan kansere kadar çok çeşitli hastalıkların patogenezinde yer alması nedeniyle, oksidatif stresi hedef alan potansiyel ajanların etkinliğini araştıran kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Eguchi vd., 2021).

1.1.11.4. Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin yüksek düzeyleri hücresel bileşenleri oksitleyerek değiştirmekte ve

hücre sitozolünde bulunan DNA, lipidler ve enzimlerde geri dönüşü olmayan hasarlara neden olduğu için bunların orijinal fonksiyonlarını yerine getirmelerini engelleyebilmektedir (Juan vd., 2021). Genellikle, serbest radikallerin hücredeki zararlı etkileri; deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asit (RNA) hasarı, çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu (membran fosfolipidleri gibi) ve proteinlerin oksidasyonudur. Bu durum, yoğun oksidatif hasara ve sonunda da hücre apoptozu ve/veya nekrozuna yol açmaktadır (Averill-Bates, 2023). Biyomoleküllerin oksidatif modifikasyonu sonucu oluşan ürünler *in vivo* ve *in vitro* oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılabilir (Tangvarasittichai, 2015). Serbest radikallerin başlıca etkilerinden biri lipid peroksidasyonudur, membran fosfolipidleri ile serbest radikallerin temasıyla meydana gelmektedir (Juan vd., 2021). Bol miktarda çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içermesi nedeniyle, hücre membranları veya organel membranları serbest radikallerin etkisine karşı hassas olup, bu da hücre hasarına ve işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (Li vd., 2023). Lipid peroksidasyonu bir serbest radikal zincir reaksiyonu olması nedeniyle, diğer zincir reaksiyonları gibi lipid peroksidasyonunun fazları da başlangıç, yayılma ve sonlanma aşamalarından oluşmaktadır. Başlangıç adımı, hidroksil radikali gibi serbest radikaller lipidlerden hidrojeni çıkarmakta ve lipid radikallerini (L•) oluşturmaktadır. Yayılma aşamasında; bir lipid radikali oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikali (LOO•) üretmekte, bu lipid peroksil radikali başka bir lipid ile etkileşime girebilmekte, bunun sonucunda da bir lipid hidroperoksit (LOOH) ile başka bir lipid radikali (L•) oluşmakta ve döngü tekrar ederek devam etmektedir. Sonlanma aşamasında ise, antioksidanların veya lipid peroksil radikallerinin zinciri yayan radikallerle etkileşime girmesiyle stabil bir radikal olmayan madde oluşmakta ve zincir reaksiyonun yayılması durmaktadır. Lipid hidroperoksitleri, malondialdehid (MDA) gibi aldehytleri oluşturan birincil ürünlerdir. MDA ve 4-HNE (4-hidroksinonenal) birçok reaktif aldehyt arasında dönüştükleri ana ürünlerdir (Zhang vd., 2023). Kan (plazma veya serum) ve idrar örneklerindeki MDA, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (Cui vd., 2018). Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmalarındaki azalmanın lipid peroksidasyonunun artışına neden olduğu (Banik ve Ghosh, 2021) ve bu artmanın ise MDA seviyelerindeki artışa neden olduğu belirtilmektedir (Mandal vd., 2019).

1.1.11.5. Glutasyon (GSH)

Hücrelerde bulunan antioksidan savunma sistemi, komplike ve adaptif bir sistem olup, bu sistemin merkezi bileşenini ise GSH oluşturmaktadır (Kidd, 1997). GSH'un en büyük üretim ve vücuda yayılma yeri karaciğer olsa da, hücrede serbest radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerini (ROS) temizlemesinden dolayı neredeyse bütün hücre tiplerinde sentez edilmektedir (Wu vd., 2004; Averill-Bates, 2023). Bu nedenle, GSH dokularda yüksek konsantrasyonda bulunmakta ve tüm dokularda ana antioksidan işlevi görmektedir (Silvagno vd., 2020). GSH, L-glutamat, L-sistein ve glisinden sentezlenmekte ve gama-glutamilsistein sentetaz tarafından katalize edilen ilk reaksiyonu oluşturmaktadır. İkinci adım, GSH tarafından negatif geri bildirime tabi olmayan GSH sentetazı içermektedir. GSH'un tükenmesiyle geribildirim inhibisyonu kaybolduğunda, bir prekürsör olarak sisteinin mevcudiyeti hız sınırlayıcı faktör haline gelebilmektedir (Lomaestro ve Malone, 1995). Üretimi, tüketimi ve taşınması arasındaki denge, hücre içi ve hücre dışı GSH seviyelerini belirlemektedir. GSH'un önemli fizyolojik fonksiyonları nedeniyle bu süreçler GSH metabolizmasında yer alan enzimler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (Aquilano vd., 2014). Serbest radikallere veya serbest radikal üretebilen prooksidan bileşiklere maruz kalmak, GSH sentezini artırarak GSH düzeyini yükseltebilmektedir (Jurkovic vd., 2008).

Antioksidan enzimler, hücresel oksidanlarla, enzim olmayan düşük molekül ağırlıklı antioksidanlardan birkaç bin/milyon kat daha hızlı reaksiyona girmektedir (Jomova vd., 2024). GSH'un antioksidan fonksiyonu büyük ölçüde GSH peroksidaz katalizli reaksiyonlarla gerçekleştirilmektedir (Lu, 2013). GSH, ayrıca glutasyon-S-transferazın doğrudan katalizinde elektrofilik ksenobiyotik bileşiklerini (kimyasal kanserojenler, çevresel kirleticiler, ilaçlar vb.) ve bunların metabolitlerini detoksifiye etmektedir (Tan vd., 2023). Hücrede önemli antioksidanlar olan C ve E vitaminlerinin tekrar aktif formlarına geri dönüştürebilmesinde de GSH rol oynamaktadır (Jurkovic vd., 2008). Glutasyon, indirgenmiş (GSH) ve oksitlenmiş (GSSG) formları olarak iki serbest formda bulunmaktadır. GSH, enzim için indirgeyici görevi görmektedir ve böylece GSSG oluşmaktadır. Glutasyon redüktaz daha sonra oksitlenmiş GSSG'u, GSH'a geri dönüştürmekte ve hücresel redoks dengesini yeniden sağlamaktadır. Böylece GSH ve

GSSG dengesi en kritik hücresel redoks tamponunu oluşturmakta ve oran redoks potansiyelini belirlemektedir (Matsui vd., 2020). GSH'un varlığı, oksidatif stres veya elektrofillerle S-konjugasyonu nedeniyle tükenme durumlarında artırılabilen geri dönüşümü ve biyosentezi ile sağlanmaktadır. Hücre içi GSH düzeyleri; oksidatif stres, elektrofillerle konjugasyon, hücreden dışarı aktarım, GSSG'un enzimatik indirgenmesi ve *de novo* sentezi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Giustarini vd., 2023). Sağlıklı hücrelerde, glutatyon havuzunun %90'ından fazlası (normal koşullar altında hücresel glutatyonun %98'ine kadar) indirgenmiş formda (GSH) ve geri kalanı (GSSG) formunda bulunmaktadır. Artan oksidatif stres seviyeleri ile hücre içi GSSG birikmekte ve GSH/GSSG oranı azalmaktadır. Azalan GSH/GSSG oranı ise hücrelerde ve dokularda oksidatif stresin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Lahiri, 2022). Ayrıca, doku ve plazma indirgenmiş GSH düzeyleri de oksidatif stresin indikatörü olarak kullanılabilir (Srinivasan ve Pari, 2012). Nitekim, diyabetli sıçanların doku GSH konsantrasyonlarının normal sıçanlara göre düşebildiği ve deneysel diyabet uygulamalarında ilave antioksidanların etkisi ile plazma ve dokulardaki GSH düzeylerinde bir yükselmenin gözlemlendiği bildirilmektedir (Srinivasan ve Pari, 2012; Salazar-Garcia ve Corona, 2021). Plazmada GSH düzeylerine ilişkin veriler; vücut glutatyon eksikliğinde, plazmanın GSH'un ilk tükendiği yer olduğunu ve farklı organların tüm glutatyon eksikliği karşılandıktan sonra, glutatyon düzeylerinin en son normale döndüğü yerin plazma olduğunu göstermektedir (Morin vd., 2019). GSH seviyelerinin yükselmesinin genellikle antioksidan kapasiteyi ve oksidatif strese karşı direnci artırdığı ve bu artışın ise birçok kanser hücresi türünde gözlemlendiği belirtilmektedir (Ballatori vd., 2009).

Plazmadaki GSH düzeyi hücrelerdeki göre oldukça düşüktür, bu başlıca kandaki hızlı katabolizmasına dayanmaktadır (Bajic vd., 2019). GSH'un plazmada metabolizması, plazmadan hücrelere alınarak GSH sentezi için kullanılmasını sağlamaktadır. GSH'un organlar arası metabolizması, sisteini dokulararası taşıma işlevi görmekte ve intraselüler GSH konsantrasyonlarının ve redoks durumunun sürdürülmesine yardımcı olmaktadır. GSH'un hücreler tarafından bu metabolizması, GSH'un plazma konsantrasyonlarının dokulara göre düşük olmasına neden olmaktadır (Wu vd., 2004; Forman vd., 2009; Vairetti vd., 2021).

1.1.12. Diyabet ve İnflamasyon

İnflamasyon, vücut savunmasında çok önemli rol oynayan bir fizyolojik süreçtir. İnflamasyonun birincil işlevi; zararlı uyaranları ortadan kaldırmak, daha fazla hasardan korumak, iyileşme sürecini başlatmak ve hasarlı dokuyu normal fizyolojik işlevine geri döndürmektir. İnflamasyon, enfeksiyon veya doku hasarı/hücre ölümü/nekrozu ya da bozulmuş hücresel metabolizma tarafından tetiklenmektedir. Kronik inflamasyon, inflamatuvar süreçlerin fizyolojik işlevlerinin ötesinde devam etmesi ile tanımlanmakta ve doku yıkımı ile sonuçlanmaktadır (Nasef vd., 2017). Metabolik hastalıklardaki kronik inflamasyon, doğuştan bağışıklık hücrelerinin ve proinflamatuvar mediyatörlerin artışı ile karakterizedir (Böni-Schnetzler ve Meier, 2019). Proinflamatuvar sitokinler ise immün hücreleri aktive ederek kronik inflamasyonun doku üzerindeki hasarına aracılık etmektedir (Chen vd., 2025). Ekzojen veya endojen faktörlerin interlökin-1beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin kalıcı olarak orta düzeyde yükselmesine neden olması, düşük-düzeyle kronik inflamasyon olarak tanımlanmakta ve inflamatuvar sitokinlerin ana kaynağı olarak makrofajlar gösterilmektedir (Ayyadurai vd., 2022; Matuschik vd., 2022). Metabolik hastalıklardaki ve obezitedeki kronik inflamasyon bir düşük-düzeyle inflamasyondur ve belirli bir bölgeyle sınırlı olmadığı ve tüm organlarda proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerde 2 ila 3 kat artışa yol açtığı belirtilmektedir (Böni-Schnetzler ve Meier, 2019).

Diyabetteki düşük-düzeyle inflamasyon, insülin direncini teşvik etmekte ve diyabetin komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Pellegrini vd., 2024). Düşük-düzeyle kronik inflamasyonun gelişimiyle artan proinflamatuvar sitokinler çeşitli etkilere aracılık edebilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α 'nın inflamasyon ve insülin direncini birbirine bağlayan anahtar bir faktör olduğu kabul edilirken (Akash vd., 2013), IL-6'nın ise diyabet patogenezindeki rolü belirlenememiştir (Frankowski vd., 2023). Bununla birlikte, IL-6'nın; hücre adezyon moleküllerinin, kemotaktik aracılardan ve akut faz proteinlerinin üretimini düzenlediği ve inflamatuvar yanıtı güçlendiren diğer sitokinlerin salınmasını uyardığı ifade edilmektedir (El-Mikkawy vd., 2020). Bu nedenle, IL-6'nın düzensiz üretimi, birçok inflamatuvar hastalık türüyle güçlü bir şekilde bağlantılı olan düşük-düzeyle inflamasyona yol açabilmektedir (Rehman vd., 2017). Deneysel

diyabet oluşturmak amacıyla deney hayvanlarına STZ enjeksiyonunun, sistemik inflamasyona neden olan kan interlökinler ve TNF- α seviyelerini artırdığını ortaya çıkarmıştır (Gundala vd., 2018). Nitekim, STZ-NA tip modeli sıçanlarda da normal kontrole göre artmış IL-1 β , TNF- α , IL-6 seviyeleri gözlenmektedir (Szkudelski, 2012). Bitkilerdeki antiinflamatuvar etkiye sahip fitokimyasalların deneysel diyabet modellerinde proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeylerini azaltabildiği ve bitkisel uygulamaların antiinflamatuvar potansiyelini oluşturdukları ifade edilmektedir (Unuofin ve Lebelo, 2020; Wang vd., 2023).

1.1.13. Diyabet ve ALT, AST

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)'ın kan düzeyleri, karaciğerde meydana gelen hasarla beraber kan dolaşımında artması nedeniyle karaciğer hasarının biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır (Katzke vd., 2020). Dolaşımdaki ALT ve AST yükselmesine neden olan en yaygın mekanizmaların; doğrudan doku hasarı (plazma membran hasarı ile protein sızıntısı meydana gelmesi veya çeşitli zararlı ajanlar veya uyaranların neden olduğu hücre nekrozu) veya apoptoz (fizyolojik hücre sel yenilenme veya artan apoptotik uyaran koşullarında) olduğu öne sürülmüştür (Ndrepepa, 2021). Bu enzimler karaciğer fonksiyonunun göstergelerinden daha ziyade membran geçirgenliğindeki, hücre sel dejenerasyonu veya nekrozu göstermektedir (Walter vd., 2013). Kan ALT düzeyinin ana kaynağı karaciğer olarak kabul edilirken, kan AST düzeyinin ana kaynağı ise hepatositler, iskelet ve kalp miyositleri kabul edilmektedir (Smith vd., 2013). Ayrıca, kan ALT düzeylerinin diyabette hepatosit hasarı dışında, hepatik glukoneogenezin artması durumunda da yükselebileceği belirtilmektedir (Harris, 2005; Zareei vd., 2017). Diyabetli hastalarda karaciğer hastalığı prevalansının oldukça yüksek gözlenmesi, karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden birinin de hiperglisemi olabileceği düşüncesine yol açmıştır (Altindag, 2021). Nitekim, deneysel diyabet oluşturulan sıçanların kanında ALT ve AST düzeylerinin arttığı ve bunun da karaciğerde hasar oluştuğunu gösterdiği bildirilmektedir (Al-Amarat vd., 2021).

1.1.14. Diyabet ve Kreatinin, Kan Üre Azotu (BUN)

Kasta üretilen ve protein olmayan azotlu bir bileşik olan kreatinin, glomerüler filtrasyon ile sabit bir oranda ve plazmadaki ile aynı konsantrasyonda ekstrete edilebilmektedir (Washington ve Hoosier, 2012). Bu nedenle, plazma, serum veya idrar örnekleri kullanılarak ölçülebilen kreatinin düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olarak da bilinen glomerülün filtrasyon kapasitesini göstermektedir. Böbrek hastalığında olduğu gibi GFR azaldığında, kreatinin klirensi de ona göre değişerek azalmaktadır (Salazar, 2014). GFR'ndaki azalmanın plazma kreatinin konsantrasyonunda bir artışa yol açması nedeniyle, kan kreatinin düzeyleri nefronların işlevsel bozukluğu ile böbrek yetmezliği hakkında bilgi vermektedir (Thomas ve Thomas, 2009; Salazar, 2014). Bununla birlikte, kan kreatinin düzeyleri, birçok nefron işlevini kaybettiğinde yükselmesi nedeniyle böbrek fonksiyonlarını değerlendirmekte uygun ancak hasara yanıt olarak genellikle geciken bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (Pais vd., 2022). DM'un neden olduğu renal tübüler yıkımın, kanda kreatinin ve üre azotu (BUN) düzeylerinde artışa yol açtığı belirtilmektedir (Ali vd., 2017).

Kanda ölçüldüğünde yaygın olarak kan üre azotu (BUN) olarak adlandırılan üre, protein metabolizmasının bir ürünüdür. Proteinlerin parçalanmasından türetilen aminoasitler, amonyak üretmek için deamine edilmekte ve amonyak daha sonra karaciğer enzimleri yoluyla üreye dönüştürülmektedir. Bu nedenle üre konsantrasyonu, protein alımına, vücudun proteini katabolize etme kapasitesine ve böbrek sistemi tarafından yeterli üre atılımına bağlıdır. Kreatinin kadar spesifik olmasa da BUN, böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olarak da kullanılabilir (Salazar, 2014). Hastalıklı veya hasar görmüş böbrekler, GFR düşükçe BUN'nun kanda birikmesine neden olmaktadır (Xue vd., 2014). BUN; yüksek proteinli diyet, protein sentezindeki değişkenler ve hastanın hidrasyon durumu gibi faktörlerden etkilenmesi nedeniyle klirens için bir belirteç olarak tercih edilmemektedir (Salazar, 2014). DM'da glukoneogenezdeki artışın, protein katabolizmasını da artırdığı ve üre düzeyinin böbreklerden atılan düzeyden daha fazla kanda birikmesine yol açtığı ifade edilmektedir (Pillai vd., 2013; Srinivasan vd., 2014). Bu nedenle, kreatinin ve üre plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi, böbrek hasarını değerlendirmek için biyokimyasal göstergeler sunmaları nedeniyle DM'un yol açtığı

böbrek fonksiyon bozukluğu hakkında bilgi vermesi bakımından önemlidir (Pathan vd., 2020). Nitekim, diyabetik sıçanların kanında üre ve kreatinin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Ahangarpour vd., 2016).

1.1.15. Diyabet ve Hematolojik Parametreler

Hematoloji, kanın hücresel elemanlarının, özellikle; kırmızı kan hücreleri (eritrositler), beyaz kan hücreleri (lökositler) ve kan pulcuklarının (trombositler) sayı ve morfolojisinin incelenmesi ve bu sonuçların hastalıkların tanı ve takibinde kullanılması anlamına gelmektedir (Akunne ve Orhue, 2021). Bu nedenle, tam kan sayımı ölçümünde; lökosit sayım parametreleri, eritrosit sayısı ve indeksleri ile trombosit sayısı ve indeksleri yer almaktadır (Essawi vd., 2023). Eritrosit, lökosit ve plateletlerin fonksiyon, morfoloji ve metabolizmasındaki anormallikler; hematolojik komplikasyonları oluşturması (Akunne ve Orhue, 2021) nedeniyle, kronik hastalıklar ve bunların tedavisinde araştırılan tıbbi bitkiler ve ilaçların yan etkilerinin değerlendirilmesinde hematolojik parametrelerin ölçümü önemli bir araç olarak görülmektedir. Nitekim, diyabetik sıçanlarda hematolojik parametrelerin hiperglisemiye bağlı değişebildiği bildirilmektedir (Mahmoud, 2013; Ebrahim vd., 2022). DM'da sık görülen komplikasyonlarından birinin de anemi olduğu ve diyabetle ilişkili diğer komplikasyonların oluşması ve gelişmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (Taderegew vd., 2020). Tam kan sayımı ölçümlerinde; nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lökosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil sayıları ve yüzdeleri, immatür granülosit sayısı ve yüzdesi, eritrosit sayısı, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), Eritrosit dağılım genişliği-varyasyon katsayısı (RDW-CV), Eritrosit dağılım genişliği-standart sapma (RDW-SD), çekirdekli kırmızı kan hücreleri (NRBC) sayısı ve yüzdesi, platelet sayısı, ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), plateletkrit (PCT), trombosit büyük hücre oranı (P-LCR) parametreleri düzeylerinin ölçümü bulunmaktadır.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) bir inflamatuvar biyobelirteç olarak, nefropati (mikroalbuminüri), depresyon, maküler ödem/retinopati, ketoasidoz, ayak ülserleri, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olaylar ve gestasyonel diyabette (GDM) gebelik

sonuçları dahil olmak üzere diyabetle ilişkili çeşitli durumlar için klinik sonuçların erken göstergesi veya öngörücüsü olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Van de Vyver, 2023). Nitekim, diyabet hastalarında NLR oranının yüksek gözlenmesinin, kötü glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Biswas vd., 2022). İmmatür granülositler (IG) (promiyelositler, miyelositler, metamiyelositler), enfeksiyon ve inflamatuvar koşullar sırasında kemik iliğinden salınan prematür granülositlerdir. Periferik kanda immatür granülositlerin varlığı lökopeni göstermekte ve enfeksiyon, inflamasyon veya diğer uyaranlarla kemik iliği stimülasyonunun en erken göstergesini temsil edebilmektedir (Prabu ve Patil, 2020).

Platelet sayısı, diyabet durumlarında değişkenlik göstermekte (Hamed, 2016) ve değişkenlikte, MPV, PDW ve plateletkrit gibi platelet indekslerindeki değişiklikler de bulunabileceği ifade edilmektedir (Singh ve Varma, 2018). Nitekim, diyabet hastalarında glisemik kontrolün iyi olmasının hem MPV'nin hem de platelet aktivitesinin azalmasına ve böylece diyabetteki platelet durumunun iyileşmesine yol açtığı ifade edilmektedir (Zvetkova vd., 2024).

1.2. KEÇİBOYNUZU (*Ceratonia siliqua* L.)

1.2.1. Genel Bilgiler

İnsanlık tarihi boyunca yaşamsal faaliyetin birçok unsurunda olduğu gibi tedavi amacıyla da kullanılan bitkilerin, kronik hastalıkların tedavilerinde uygun koşul ve doz düzeylerinde iyi sonuçlar verdiği bilinmektedir (Özçelik ve Toprak, 2015; Janapati vd., 2021). Antidiyabetik özelliklere sahip geleneksel tıbbi bitkilerin, daha güvenli ve etkili oral hipoglisemik ajanların geliştirilmesi için yararlı bir kaynak olabileceği ve 350'den fazla geleneksel bitkinin DM tedavisinde kullanılmakta olduğu bildirilmektedir (Jung vd., 2006). Sentetik ilaçlar DM'u yönetmede etkili olsa da genellikle yan etkilere sahip olmaları nedeniyle, antidiyabetik özelliklere sahip bitki bazlı fitokimyasallar ilgi görmektedir. Bitkilerde var olan alkaloid, triterpenoid, flavonoid ve fenolikler gibi biyoaktif bileşiklerin DM ile mücadelede etkili oldukları için geleneksel tıbbi sistemler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, etkili DM yönetimi sunmaktadır (Ashagrie vd.,

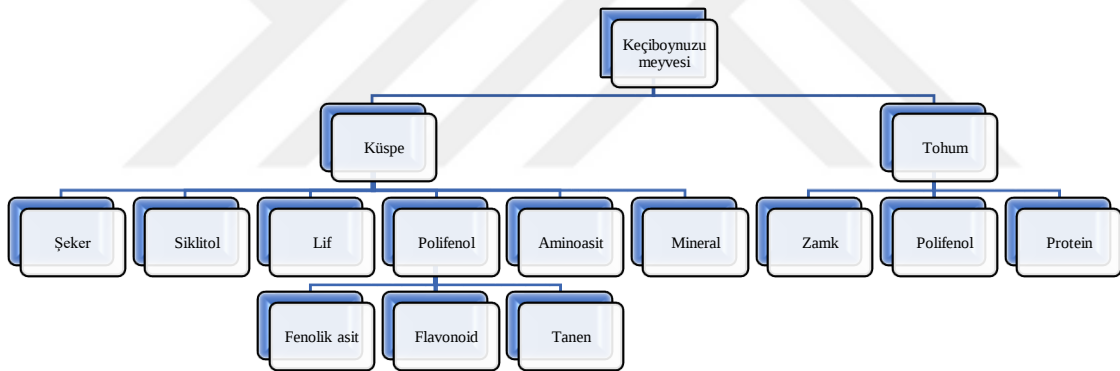
2025). Bu bitkiler arasında keçiboynuzu (*Ceratonia siliqua*) aēacının meyveleri de yer almakta ve bu meyvelerdeki organik bileşikler ve kimyasalların nörodejeneratif bozukluklardan diyabete kadar birçok hastalığın tedavisinde kullanılma imkanları üzerinde durulmaktadır (Rtibi vd., 2017; Alqudah vd., 2022).

Leguminosae (*Fabaceae*) familyasının *Caesalpinaceae* alt familyasına ait olan keçiboynuzu aēacı (*Ceratonia siliqua* L.), çoēunlukla Akdeniz kıyılarında yetişmektedir (Nguyen vd., 2017; Krokou vd., 2019). Günümüzde, dünyada Türkiye dahil Akdeniz-benzeri iklim koşullarına sahip deēişik bölgelerinde yetiştirilmekte ve keçiboynuzu aēacının bileşenlerinin (yaprak, çiçek, meyve, aēaç, aēaç kabuēu ve kök) insan ve hayvan gıda maddesi, marangozluk, arıcılık ve geleneksel tıp gibi endüstriyel kullanımı bulunmaktadır (Gharnit ve Ennabili, 2016; Krokou vd., 2019; Vilas-Boas vd., 2022; Moumou vd., 2023). Bu nedenle, keçiboynuzu yetiştiriciliēinin giderek büyüyen ekonomik bir konuma sahip olduēu ve hem yerel nüfus hem de ulusal ekonomiler için tarımsal ve endüstriyel gelirin geliştirilmesi ve çeşitlendirilmesi bakımından bir potansiyeli bulunduēu ileri sürülmektedir (Gharnit ve Ennabili, 2016).

1.2.2. Keçiboynuzu Meyvesinin Bileşimi

Keçiboynuzu meyvesi; şeker, lif ve çok çeşitli polifenoller gibi primer ve sekonder metabolitlerin bulunduēu kompleks bir karışım içermektedir (Goulas vd., 2016). Küşpe ve tohum olmak üzere iki ana kısımdan oluşan keçiboynuzu meyvesinin aēırlılıēının %90'ını küspe ve %10'unu tohumlar oluşturmaktadır (El Batal ve Hasib, 2013). Keçiboynuzu tohumları; kabuk (%30-33), endosperm (%42-46) ve embriyodan (%23-25) oluşmaktadır (Brassescio vd., 2021). Keçiboynuzu küspesi; şeker, siklitol, polifenol, amino asit, lif ve mineraller gibi çok sayıda biyoaktif bileşik içerirken, keçiboynuzu tohumları ise başlıca zamlık, polifenol ve proteinlerden oluşmaktadır (Santonocito vd., 2020). Keçiboynuzu meyvesinin kimyasal bileşimi genetik, çevresel ve iklimsel faktörler ile hasat zamanına göre deēişmektedir (Nasar-Abbas vd., 2016). Tüm baklagillerde olduēu gibi, keçiboynuzu meyvesinde de çoklu saēlık yararları olan başlıca D-pinitol ve eser seviyede de miyo-inositol, D-(+)-kino-inositol, ononitol, sekoyitol ve bornesitol olmak üzere bir dizi siklitolun olduēu tespit edilmiştir (Goulas vd., 2016). Keçiboynuzu

meyvesinin çözünmeyen lif fraksiyonu selüloz, hemiselüloz, lignin ve polifenollerden oluşmaktadır (Goulas vd., 2016). Keçiboynuzu meyvesinde bulunan ve ana kategorilerini fenolik asitler, flavonoidler, gallotanenlerin oluşturduğu fenolik bileşiklerin düzeyinin; orijinal bitkinin kalitesine, coğrafi kökenine, iklim koşullarına, hasat ve depolamaya, ekstraksiyon ve analitik metodolojisi gibi teknolojik faktörlere bağlı olarak 100 g'da 45-5376 mg gallik asit (GA) eşdeğeri arasında tespit edildiği bildirilmektedir (Bernardo-Gil vd., 2011; Goulas vd., 2016). Keçiboynuzu zamkı (LBG) keçiboynuzu meyvesinin tohum endosperminden elde edilen beyaz ila kremi beyaz bir toz olup, %80-85'i galaktomannan'dan oluşan yüksek moleküler ağırlıklı bir polisakkaritten oluşmaktadır (Barak ve Mudgil, 2014; Goulas vd., 2016). Keçiboynuzu meyvesi yüksek miktarda potasyum, sodyum, kalsiyum, demir ve fosfor mineralleri ile E, D, C, B6, niasin, folik asit vitaminlerini içermektedir (Vafaei vd., 2018). Şekil 1.1, keçiboynuzu meyvesi kütpe ve tohumundaki başlıca bileşenleri özetlemektedir.



Şekil 1.1: Keçiboynuzu meyvesi kütpe ve tohumundaki ana kimyasal bileşenler (Goulas vd., 2016).

1.2.3. Keçiboynuzu ve Sağlığa Yararlı Etkileri

Keçiboynuzu meyvesi yüksek besin içeriği ve biyoaktif bileşenleri ile normal diyetle yer alabilmesi ve olası sağlık yararları nedeniyle bitkisel sağlık takviyesi olarak yüksek değere sahiptir (Hussain vd., 2024). Keçiboynuzu ürünlerinin (toz, un ve şurup) yüksek lif içeriği ve biyoaktif bileşiklerinin potansiyel sağlık yararları keçiboynuzu meyvesini çok çeşitli sağlığa yararlı gıda ürünlerinin geliştirilmesinde kullanılabilecek bir besin haline getirmektedir (Brassescio vd., 2021; Laaraj vd., 2024). Bu nedenle, keçiboynuzu

meyvesinin yaygın olarak kullanılan ve ticari değere sahip bir gıda katkı maddesi olduğu bildirilmektedir (Abu Hafsa vd., 2017). Çekirdekleri çıkarıldıktan sonra geri kalan ve keçiboynuzu meyvesinin toplam ağırlığının yaklaşık %90'ını oluşturan kûspe, gıda müstahzarları ve hayvan yemi için kullanılmaktadır (Abu Hafsa vd., 2017; Ikram vd., 2023). Son zamanlarda, bileşenleri önemli sağlık etkileri ile ilişkilendirildiği için, keçiboynuzu kûspesi ve onun yan ürünleri araştırmacıların ve tüketicilerin dikkatini çekmektedir (Goulas ve Hadjisolomou, 2019). Keçiboynuzu endüstrisinde sulu ekstraksiyon yaygın olarak uygulanmasına rağmen, sulu ekstraktın biyoaktif özelliğini etkileyen parametrelerin belirlenmesi ve bunların değerlendirilmesine yönelik ilgi azlığı bulunmaktadır (Antoniou vd., 2020).

Keçiboynuzu ve ürünlerinin içerdiği biyoaktif bileşenlerin; antioksidan etki, kanda glikoz, lipid ve kolesterolü düşürme, sitotoksiste, kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklara karşı faydalı çeşitli etkiler ile insan ve hayvan sağlığına yararlı olduğu ileri sürülmektedir (Brassescio vd., 2021; Laaraj vd., 2024). Hem normal hem de diyabetik hayvanlarda keçiboynuzu uygulamalarının kan lipid düzeyleri ile total kolesterol, TG, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol düzeylerinde düşme ve HDL-kolesterol düzeylerinde yükselme yaparak hipolipidemik etkiler gösterdiği bildirilmektedir (Nemet, 2022). Nitekim, ülkemizde keçiboynuzu kûspesi geleneksel olarak obeziteye karşı kullanılmaktadır (Moumou vd., 2023). Keçiboynuzunun sindirim sistemi üzerinde antidiyareik, antibakteriyel, antiülser ve antiinflamatuvar gibi sağlığa yararlı etkilere de sahip olduğu bildirilmektedir (Laaraj vd., 2024). Keçiboynuzu çekirdeklerinden hazırlanan galaktomannan bakımından zengin keçiboynuzu zıkkı, komplikasyonsuz bebeklerde gastroözofageal reflü (regürjitasyon) tedavisinde de kullanılmaktadır (Moumou vd., 2023).

Günümüzde diyabet ve çeşitli hastalık durumlarını ve patolojileri tedavi etmek ve yönetmek için polifenol açısından zengin tıbbi bitkilerin kullanımına artan bir eğilim bulunmakta (Iwara vd., 2023) ve keçiboynuzu meyvesi de içeriğindeki yüksek polifenol içeriği nedeniyle son zamanlarda giderek daha fazla ilgi görmektedir (Clodoveo vd., 2022). Çeşitli polifenollerin insan ve hayvanlarda kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, kanser ve obezite için önleyici ve/veya terapötik etkilere

sahip olabileceğini göstermektedir (Cory vd., 2018). Polifenoller, bağırsakta karbonhidrat sindiriminin ve glikoz emiliminin inhibisyonu, pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasının uyarılması, karaciğer depolarından glikoz salınımının düzenlenmesi, insüline duyarlı dokularda insülin reseptörlerinin ve glikoz alımının aktivasyonu ve hepatik glikoz çıkışının düzenlenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla glikoz metabolizmasını etkileyebilmektedir (Hanhineva vd., 2010). Polifenoller oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak da diyabet patogenezinin karşı yarar sağlayabilmektedir (Rtibi vd., 2017). Antioksidan takviyelerinin beta hücresinin işlevini koruyabildiği ve insülin duyarlılığını iyileştirebildiği bildirilmektedir (Rajendiran vd., 2018). Bitkilerde var olan polifenollerin de ROS süpürücü etkilere sahip olduğu ve bu etkinin ise serbest radikallerle reaksiyona girme, metal katalizörleri şelatlama, antioksidan enzimleri aktive etme ve serbest radikal üreten enzimleri inhibe etme yetenekleriyle meydana geldiği ileri sürülmektedir (Liu vd., 2023). Ayrıca, bitkilerdeki fenolik bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda bile antioksidan enzim aktivitelerini artırabildiği, proinflamatuvar sitokinleri inhibe edebildiği ve inflamatuvar sinyal yollarının gücünü azaltabildiği de ifade edilmektedir (Zhang ve Tsao, 2016). Bununla birlikte, polifenol metabolitlerinin *in vivo* olarak, reaksiyona girme yoluyla serbest radikalleri önemli miktarda temizlemediği de ileri sürülmektedir (Ruskovska vd., 2020). Keçiboynuzu meyvesinin diyet lifi ve polifenoller dışında şekerler, siklitoller, glikozitler, alkaloidler, aminoasitler, karotenoidler, mineraller, zamlar ve proteinler gibi çeşitli biyoaktif bileşenleri de bulunmaktadır (Al-Olayan vd., 2016; Darwish vd., 2021; Atta vd., 2023; Hussain vd., 2024). Baklagillerde (*Leguminosae*), önemli sağlık potansiyeli bulunan ve serbest radikallerin düzeyini düşürerek oksidatif stresi azaltan (Micheletti vd., 2023) D-pinitol'ün, en çok keçiboynuzunda bulunduğu bildirilmektedir (Lopez-Sanchez vd., 2018) D-pinitol'ün ayrıca antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve kan IL-1, TNF-a ve IL-6 düzeylerini de azaltabildiği bildirilmektedir (Haque vd., 2024). D-pinitol'ün kronik uygulanmasının karaciğerde insülin-reseptör sinyal yolağı bileşenlerinin ekspresyonunu artırdığı ve böylece insülin direnci üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmesine rağmen, anti-hiperglisemik etkisi kesin olarak doğrulanmamıştır (Antonowski vd., 2019; Navarro vd., 2020). D-pinitol'ün, yapıları kolesterole benzeyen bir grup olan fitosterollerden olmasıyla, kolesterol emilimine müdahale ederek kan kolesterol seviyelerini düşürmeye yardımcı olabileceği de bildirilmektedir (Micheletti vd., 2023). Keçiboynuzu meyvesinde bulunan bileşiklerin

sodyum bağımlı elektrojenik glikoz taşıyıcısı olarak da bilinen SGLT-1'i inhibe ederek bağırsak glikoz emiliminin azalmasına yol açtığı (Rtibi vd., 2017) ve bağırsakta α -glukozidaz ile α -amilaz aktivitesini inhibe ettiği (Laaraj vd., 2024) bildirilmektedir.

Keçiboynuzunun olgun ya da olgunlaşmamış meyvesinden yapılan ekstratların, içerdiği fenolik ve flavonoid bileşik düzeylerinin farklı olduğu ve bu nedenle hipoglisemik etkilerinin de değiştiği bildirilmektedir (Rtibi vd., 2017). Alloksan kullanılarak deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlara, kuru maddede $11,23 \pm 0,75$ mg GAE (gallik asit eşdeğeri) /g total fenolik ve $3,60 \pm 0,70$ mg CAE (kateşin eşdeğeri)/g total flavonoid içeren olgunlaşmamış keçiboynuzu meyvesi sulu ekstraktının 200 mg/kg dozda uygulanmasının, kan glikoz düzeylerinde anlamlı düzeyde düşmeye neden olduğu gözlenirken, kuru maddede $5,40 \pm 0,52$ mg GAE/g total fenolik bileşik ve $1,24 \pm 0,40$ mg CAE/g total flavonoide sahip olduğu belirlenen olgun keçiboynuzu meyvesi sulu ekstraktının aynı düzeylerinin uygulanmasında ise hipoglisemik etki gözlenmemiştir (Rtibi vd., 2017). Bununla birlikte, STZ-NA ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara olgunlaşmamış keçiboynuzu meyvesinin metanolik ekstraktının hem düşük dozunun (500 mg) hem de yüksek dozunun (1000 mg) kan glikoz düzeyini düşürdüğü gözlenirken, insülin düzeylerinin ise değişmediği bildirilmektedir (Qasem vd., 2018). Rtibi vd. (2016)'nin yaptıkları çalışmada; olgun keçiboynuzu meyvesinden elde edilen sulu ekstraktların gastrointestinal geçişi (doza bağlı olarak) önemli ölçüde artırdığını gözlemlerken, olgunlaşmamış meyvesinden elde edilen sulu ekstraktların ise gastrointestinal geçişte önemli bir azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır.

1.3. Amaç ve Hedefler

Diyabet tedavisinde, hipergliseminin neden olduğu komplikasyonların gelişimine karşı etkili olmaya ve yaşam kalitesinin artırılmasına odaklanılmış olmasına rağmen sonuç alıcı tedavinin zorluğu devam etmektedir (Rafaqat ve Rafaqat, 2023). Glikoz metabolizmasına fayda sağlayabilecek biyoaktif bileşiklere sahip bitkiler üzerine çalışmalar devam etmekte ve bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında diyabetteki etkilerinin altında yatan mekanizmaların ortaya çıkartılabilmesine yönelik daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğu ifade edilmektedir (Behl vd., 2022). Daha önce yapılan çalışmalarda (Rtibi

vd., 2017; Qasem vd., 2018; Moumou vd., 2023), keçiboynuzu meyvesinin hiperglisemi, oksidatif stres, inflamasyon ve dislipidemi gibi patolojilerde olumlu etkileri bildirilmekle beraber, diyabetik durumdaki etkinliğine dair veriler sınırlıdır. Bu çalışmanın hipotezi; keçiboynuzu sulu ekstraktının hipoglisemik etkisi varsa, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara keçiboynuzu sulu ekstraktının oral olarak uygulanmasının diyabetin neden olduğu oksidatif stresi, dislipidemi ve proinflamatuvar yanıtı hafifletebilece i varsayımdır. Bu nedenle, çalışmada STZ-NA ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara oral olarak keçiboynuzu meyvesinden hazırlanan sulu ekstraktı verilmesinin antidiyabetik, antioksidan, antiinflamatuvar etkilerinin ve diyabetle ilişkili bazı parametreler üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasında, STZ-NA ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara 200 mg/kg doz düzeyinde keçiboynuzu sulu ekstraktının oral takviyesinin;

1. Kan açlık glikoz düzeyleri, HbA1c, insülin ve HOMA-IR düzeylerine,
2. MDA ve GSH parametrelerine,
3. Proinflamatuvar sitokinler IL-1 , TNF-  ve IL-6'nın kan düzeylerine,
4. Lipid ve diğer bazı biyokimyasal parametre düzeylerine,
5. Hematolojik kan parametrelerine etkisi araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

2.1.1.1. Deney Hayvanlarının Temini

Çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 26/11/2021 tarihli ve 49533702/150 no'lu onayı ile 40 adet 200-250 g canlı ağırlığa sahip Wistar albino ırkı erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmanın deneysel ve laboratuvar aşaması Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı.

2.1.1.2. Deney Hayvanlarının Deney Koşulları

Tüm sıçanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi ünitesindeki kafeslerde; 22 ± 2 °C derece sıcaklıkta, 50 ± 10 % nem ortamında 12 saat ışık/karanlık ve düzenli havalandırılan ortamda bulunduruldu. Sıçanlar kimyasal bileşimi Çizelge 2.1'de verilen standart sıçan yemi ile *ad libitum* beslendi ve suya serbest erişim sağlandı. Hayvanlara yapılan tüm işlemler hijyenik koşullarda gerçekleştirildi.

Çizelge 2.1: Sıçanlara verilen standart sıçan yeminin kimyasal bileşimi (%)

İçerik	Miktar
Ham yağ	3,14
Ham selüloz	4,88
Ham protein	24,0
Ham kül	5,84
Lizin	1,24
Metiyonin	0,42
Kalsiyum	0,88
Fosfor	0,94

2.1.1.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada sıçanlar her biri 10 hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı. İki grubu sağlıklı sıçanlar oluşturdu. Bunlar, kontrol grubu ve 200 mg/kg keçiyoynuzu sulu ekstraktı verilen grup olmak üzere ayrıldı. İki grubu da STZ-NA ile deneysel DM oluşturulan sıçanlar oluşturdu. Bunların birini, 200 mg/kg keçiyoynuzu sulu ekstraktı verilen deneme grubu oluşturdu. Tüm uygulamalar, 21 gün boyunca günde bir kez, hergün aynı saatte 1 ml enjektörlü gastrik gavaj ile yapıldı.

Çizelge 2.2: Deney ve kontrol grupları

Grup	Hayvan sayısı
Kontrol	10
Diyabet (100 mg/kg Nikotinamid, 80 mg/kg STZ, i.p.)	10
Keçiyoynuzu (keçiyoynuzu sulu ekstraktı, 200 mg/kg, gastrik gavaj)	10
Diyabet+Keçiyoynuzu (100 mg/kg Nikotinamid, 80 mg/kg STZ, i.p.) + (keçiyoynuzu sulu ekstraktı, 200 mg/kg, gastrik gavaj)	10
Toplam	40

STZ: Streptozotosin

2.1.2. Bitki Materyali ve Keçiyoynuzu Sulu Ekstraktı

Olgun keçiyoynuzu bitkisi meyveleri (küspe ve tohumlar), ürünleri bilimsel çalışma amacıyla kullanılabilen bir tıbbi bitki satıcısından taze olarak temin edilmiştir. Bu bitki materyali kurutuldu ve yüksek hızlı bir rotorlu değirmende (ZM 200, Retsch GmbH, Haan, Almanya) 80-100 mesh boyutunda toz haline getirildi. Daihan WUC-D06H model ultrasonik banyo cihazında (425 W, 40 kHz), ağırlıkça %90 keçiyoynuzu küspesi, %10 keçiyoynuzu tohumu içeren 100 g keçiyoynuzu meyvesi tozu, 500 ml ultra saf su kullanılarak, 30°C’de, 30 dk uygulanarak (Roseiro vd., 2013) ultrasonik-destekli ekstraksiyon yöntemiyle hazırlandı. Ekstrakt daha sonra 6 µm gözenek boyutuna sahip beyaz bant süzgeç kağıdından süzülerek filtre edildi. Ekstrakt deney aşamasından hemen önce hazırlandı ve taze olarak deney hayvanlarına verildi. Ekstrakt deney sırasında 50 ml

falkon tüpe alınarak %0,9' luk fizyolojik tuzlu su ile hacimce 3 katına seyreltildi ve böylece hayvanlara uygulanabilmesi sağlandı.

Ultrasonik destekli ekstraksiyon yönteminde, ultrasonik ses üreten cihazlar yardımıyla ses dalgaları ortama yayılarak ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilmektedir. Ultrasonik ekstraksiyon işleminin temel çalışma prensibinde oluşturulan ses dalgaları numunedeki hücre duvarının mekanik deformasyonuna ve dolayısıyla materyalin numune içerisine geçmesine neden olur. Bu yöntem, hücre içerisindeki aktif bileşenlerin çözücü ile temas etmesini ve çözücüye kolayca geçmesini sağlamak amacıyla geleneksel yöntemlere göre tercih edilmektedir (Verep vd., 2023).



Resim 2.1: Keçiboynuzu bitkisi meyvesi ve çalışmada kullanılan keçiboynuzu sulu ekstraktı

2.1.3. Deneyde ve Parametrelerin Belirlenmesinde Kullanılan Araç ve Malzemeler

2.1.3.1. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Yüksek Hızlı Rotorlu Öğütücü (ZM 200, Retsch GmbH, Haan, Almanya)

Ultrasonik Banyo (WUC-D06H, Daihan Scientific, Wonju, Güney Kore)

Soğutmalı Santrifüj (Heraeus Megafuge 8 R, Thermo Fisher Scientific, MA, ABD)

Analizörler (Cobas c 502, c 702, e 801, Roche Diagnostics, Basel, İsviçre)

Hematoloji Analizörü (XN-2000, Sysmex Corporation, Kobe, Japonya)

UV-vis spektrofotometre (1601, Shimadzu Corporation, Tokyo, Japonya)

UV-vis spektrofotometre (1800, Shimadzu Corporation, Tokyo, Japonya)

Enzim-bağlantılı immünosorbent testi (ELİSA) Mikroplaka Yıkayıcı (Combiwash, Human Diagnostics, Wiesbaden, Almanya)

ELİSA Mikroplaka Okuyucu (Multiskan FC 357, ThermoFisher Scientific, Shanghai, Çin)

Glukometre (Contour Plus, Ascensia Diabetes Care, Basel, İsviçre)

Streptozotosin, %97 (AB352315, abcr GmbH, Karlsruhe, Almanya)

Nikotinamid, %99 (Thermo Scientific Chemicals, Leicestershire, Birleşik Krallık)

Sodyum Heparinli tüp 9 ml (Vacuette Tube 455051, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Avusturya)

Serum Ayırıştırma tüpü 8,5 ml (BD Vacutainer 367953 SST II, Plymouth, Birleşik Krallık)

Vakumlu K2 Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) tüp 2 ml (BD Vacutainer 368841, Plymouth, Birleşik Krallık)

Sıçan gastrik gavaj

2.1.3.2. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Trikloroasetik asit, Tiyobarbitürik asit, NaOH, NaCl, Sodyum fosfat, Sodyum sitrat, DPPH, Folin-Ciocalteau reaktifi, Na₂CO₃, NaNO₂, AlCl₃ (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD); DTNB (Acros Organics, Fisher Scientific, Birleşik Krallık); Metafosforik asit, EDTA (CARLO ERBA Reagents, Val de Reuil Cedex, Fransa)

2.2. Metot

2.2.1. Sıçanlarda Deneysel Diabetes Mellitus Oluşturulması

Önceki günden aç bırakılan sıçanlara El-Beih vd. (2019)'nin metodunda bazı değişiklikler yapılarak hazırlanmış 100 mg/kg NA i.p. yolla uyguladıktan 30 dk sonra; 80 mg/kg dozunda STZ (pH: 4,5, 0,1 M buz soğukluğundaki sitrat tamponunda) hazırlanarak i.p. yolla uygulandı. Hayvanları hipoglisemiden korumak için STZ uygulamasından sonraki 6-24 saat arasında oral olarak %10 glikoz solüsyonu verildi. Uygulamadan sonraki 72. saatte ve 10. günde (Chandran vd., 2016) diyabeti doğrulamak için kuyruk damarından glukometre (Contour Plus) kullanılarak kan glikoz seviyeleri ölçüldü. STZ-

NA enjeksiyonundan 10 gün sonra, neredeyse tüm sıçanların aç olmayan durumdaki kan glikoz seviyeleri >300 mg/dl idi ve diyabetik olarak kabul edildiler (Islam ve Indrajit, 2012).

2.2.2. Kan Örneklerinin Alınması

21 günlük uygulamadan sonraki gün, bir önceki günden aç bırakılan sıçanlardan ketamin (87 mg/kg) ve ksilazin (13 mg/kg) anestezisi altında analizler için gerekli kan örnekleri alındı. Tekniğine uygun olarak anestezisi altında göğüs kafesleri açılarak, kan örnekleri çalışır durumdaki kalpten 5 ml'lik enjektörlerle K2 EDTA içeren tüplere ve heparinize plazma tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri soğuk zincir altında zaman kaybetmeden laboratuvara ulaştırıldı ve plazma tüpüne alınan kan örnekleri 4000 rpm'nda 10 dakika soğutmalı santrifüjde (Heraeus Megafuge 8 R) santrifüj edilerek ayrıştırıldı. 4 °C' de bekleyen Vakumlu K2 EDTA'lı tüpler, zaman kaybetmeden Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına götürüldü ve hemogram analizleri Sysmex XN-2000 analizör ve HbA1c ölçümü Roche Cobas c-502 analizörle gerçekleştirildi. Ayrıştırılan plazma, zaman kaybetmeden 1,5 ml'lik eppendorf tüplere alındı ve -20 °C'de saklandı. Çok zaman geçmeden, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında kan glikoz, total kolesterol, TG, ALT, AST kreatinin ve BUN düzeyleri ölçümleri Cobas c-702, 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ölçümleri Cobas e-801 analizörlerle gerçekleştirildi. Proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , TNF- α , IL-6, insülin ve leptin hormon düzeyleri ölçümleri ELİSA yöntemiyle ve MDA, GSH ölçümleri sırasıyla, Draper ve Hadley (1990) ve Beutler vd. (1963)'nin protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

2.2.3. ELİSA Ölçümleri

Kitler:

Sıçan IL-1 β ELİSA kiti (BT LAB, Çin. Kat. No: E0119Ra)

Sıçan TNF- α ELİSA kiti (BT LAB, Çin. Kat. No: E0764Ra)

Sıçan IL-6 ELİSA kiti (BT LAB, Çin. Kat. No: E0135Ra)

Sıçan insülin ELİSA kiti (BT LAB, Çin. Kat. No: E0707Ra)

Sıçan leptin ELİSA kiti (BT LAB, Çin. Kat. No: E0561Ra)

Standartlar:

IL-1 β : 40, 20, 10, 5, 2,5 ng/ml

TNF- α : 640, 320, 160, 80, 40 ng/L

IL-6: 24, 12, 6, 3, 1,5 ng/L

İnsülin: 24, 12, 6, 3, 1,5 mIU/L

Leptin: 12, 6, 3, 1,5, 0,75 ng/ml

Kitin prosedürü uygulandıktan sonra ve en son durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde her bir parametre için kuyucuklardaki konsantrasyonlar, her bir parametre için standartları kullanılarak çizilen standart eğri grafiğinden 450 nm’de Multiskan FC 357 marka mikropilaka okuyucu (ThermoFisher Scientific, Shanghai, Çin) kullanılarak belirlendi.

2.2.4. MDA Ölçümü

Elde edilen örneklerden plazma MDA düzeyleri Draper ve Hadley (1990) yöntemi kullanılarak ölçüldü. İşlemden önce trikloroasetik asit, tiyobarbitürik asit ve NaOH maddeleri kullanıldı. Prosedür MDA'nın tiyobarbitürik asit ile reaksiyonuna dayanmaktadır. Numune, proteinin çöktürülmesi için %10 (ağırlık/hacim) trikloroasetik asit ile karıştırılır. Çökelti, santrifüjleme yoluyla toplanır ve süpernatanttan alınan bir miktar, 15 dakika boyunca kaynar su banyosunda eşit hacimde %0,67 tiyobarbitürik asit ile reaksiyona bırakılır. MDA, 532 nm'de maksimum absorbanı veren pembe renkli bir kompleks oluşturmak için tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girer. Numuneler soğutulduktan sonra absorbanı 532 nm'de spektrofotometrede (Shimadzu UV-1601) okundu.

2.2.5. GSH Ölçümü

Elde edilen örneklerden plazma GSH düzeyleri ise Beutler vd. (1963)'nin yöntemi ile belirlendi. DTNB (5-5'-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit), sülfidril bileşikler ile tepkimeye

girdiğinde bir disülfid bileşiği olan sarı renkli kompleks yapı oluşturur. Bu sarı bileşiğin spektrofotometrede (Shimadzu UV-1601) optik dansitesi 412 nm’de okunarak GSH miktarı saptandı.

2.2.6. Ekstraktta Yapılan Analizler

2.2.6.1. Ekstraktın Total Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi

Ekstraktın total antioksidan kapasitesi DPPH radikali metodu ile belirlendi (Ebrahimzadeh vd., 2008). 0,0024 g DPPH tartıldı ve 100 ml metanolde çözülerek DPPH reaktifi stok solüsyonu (6×10^{-5} M) hazırlandı. 40 mg/ml konsantrasyondaki DPPH çalışma solüsyonu, stok reaktif solüsyonunun metanolle dilüe edilmesiyle hazırlandı. 300 µL ekstrakt örneği ve 5700 µL DPPH çalışma solüsyonu 10 ml test tübünde karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığında, karanlık ortamda 60 dk inkübe edildi. Karışım reaksiyonunun ultra saf suya karşı absorbansı 517 nm’de spektrofotometre (Shimadzu UV-1800) kullanılarak ölçüldü. Örnek ekstraktın kullanılmadığı bir kontrol solüsyonu da hazırlandı ve ultra saf suya karşı absorbansı 517 nm’de spektrofotometrede ölçüldü. Ekstraktın antioksidan aktivitesi aşağıdaki denkleme göre hesaplandı.

Denklem 2.1: Keçiboynuzu sulu ekstraktının total antioksidan kapasitesinin hesaplanması ($AC(O)_{517}$ kontrolün $t = 0$ dk’daki absorbansı ve $AA(t)_{517}$ antioksidanın $t = 1$ saatteki absorbansı)

$$\text{Antioksidan aktivite (\%)} = (AC(O)_{517} - AA(t)_{517}) / AC(O)_{517} \times 100$$

2.2.6.2. Ekstraktın Total Fenolik İçerik Tayini

Ekstraktın Total Fenolik İçeriği (TPC) Folin-Ciocalteu yöntemi ile belirlendi (Petrovic vd., 2022). 500 µl ekstrakt örneği, 250 µl Folin-Ciocalteu reaktifi, 7250 µl ultra saf su 10 ml test tübüne eklendikten sonra, tüp 5 dk karanlık ortamda tutuldu. Sonra, 2000 µl %7,5 Na_2CO_3 solüsyonu tüpe eklendi ve tüp 30 dk karanlık ortamda tutuldu. 30 dk’lık inkübasyondan sonra, ultra saf suya karşı absorbans değeri spektrofotometre (Shimadzu

UV-1800) ile 765 nm’de ölçüldü. Total Fenolik İçerik, 1 g kuru bitki materyalinde mg GAE olarak ifade edildi.

2.2.6.3. Ekstraktın Total Flavonoid İçerik Tayini

Ekstraktın Total Flavonoid İçeriği (TFC) alüminyum klörür kolorimetrik metodu ile belirlendi (Lopes vd., 2022). 50 µl ekstrakt örneği, 950 µL metanol, 6400 µl ultra saf su, 300 µl NaNO₂ solüsyonu (ultra saf suda %5) ve 300 µl AlCl₃ solüsyonu (ultra saf suda %10) 10 ml test tüpüne eklendi ve karanlık ortamda 5 dk tutuldu. Sonra, 2000 µL NaOH solüsyonu (ultra saf suda %4) eklendi ve 15 dk karanlıkta tutuldu. 510 nm’de karışımın ultra saf suya karşı absorbansı spektrofotometre (Shimadzu UV-1800) kullanılarak ölçüldü. Total Flavonoid İçerik, 1 g kuru bitki materyalinde mg CAE olarak ifade edildi.

2.2.6.4. Ekstraktta Şeker Tayini

Ekstraktta glikoz, fruktoz, süktroz ve maltoz düzeyleri tayini Bursa Gıda Yem ve Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğünde gerçekleştirildi. Ölçüm g/100 g olarak elde edildi. Elde edilen ölçüm, ekstraktın mg/ml’si belirlendikten sonra, gerekli hesap yapılarak mg/ml olarak ifade edildi.

2.2.7. İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR)’nin hesaplanması

Denklem 2.2: İnsülin direnci homeostatik model değerlendirme (HOMA-IR)’nin hesaplanması

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık glikoz (mg/dl)} \times \text{Açlık insülin (mIU/L)} / 405$$
 denklemleri ile HOMA-IR değerleri hesaplandı (Matthews vd., 1985).

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Çalışmada elde edilen veriler normal

dağılım göstermediğinden, gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal Wallis analizi, fark tespit edildiğinde ise ikili karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Korelasyonların analizi Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde ($p<0,05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

Çalışma; deneysel aşamada gruplarda hayvan kayıpları yaşanması sonucunda, Kontrol grubunda 7, Diyabet grubunda 8, Keçiboynuzu grubunda 7 ve Diyabet+Keçiboynuzu grubunda 7 hayvanla tamamlandı.

Çalışmanın deney aşamasında, keçiboynuzu meyvesi sulu ekstraktı aynı bakım ve besleme şartlarına sahip diyabetli ve sağlıklı erkek sıçanlara oral olarak günde 200 mg/kg verildi. Toplam 21 gün süren deney sonunda hayvanlardan alınan kan örneklerinden; glikoz, HbA1c, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, TG, leptin, vitamin D, MDA, GSH, IL-1 β , TNF- α ve IL-6, ALT, AST, kreatinin, BUN ve hematolojik parametre seviyeleri ölçüldü.

Çizelge 3.1’de belirtildiği üzere glikoz metabolizması ve lipid-ilişkili parametrelerde açlık glikozu, HbA1c, HOMA-IR, TG, 25-hidroksi vitamin D parametrelerinde gruplar arasında önemli düzeyde ($p<0,05$) farklılık tespit edildi. İnsülin, leptin ve total kolesterol düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiki anlamda önemli bir farklılığın olmadığı ($p>0,05$) gözlemlendi. Glikoz metabolizmasının göstergelerinden açlık glikoz düzeyleri, HbA1c ve HOMA-IR’nin Diyabet ve Diy+Keç gruplarında Kontrol ve Keçiboynuzu gruplarına göre önemli ölçüde ($p<0,05$) yüksek olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde, Diyabet ve Diy+Keç gruplarında plazma TG düzeylerinin Kontrol ve Keçiboynuzu gruplarına göre önemli ölçüde arttığı bulundu ($p<0,05$). Plazma vitamin D düzeylerinin, Diyabet ve Diy+Keç gruplarında Kontrol ve Keçiboynuzu gruplarına göre Diy+Keç grubunda önemli ($p<0,05$) olmak üzere daha düşük olduğu belirlendi (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1: Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının plazma glikoz ve lipid-ilişkili parametrelere etkileri (n=29, mean $\pm$ SD)

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçiyoynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
AKG (mg/dl)	167 $\pm$ 35 ^b	364 $\pm$ 46 ^a	190 $\pm$ 26 ^b	370 $\pm$ 98 ^a
HbA1c (%)	3,88 $\pm$ 0,14 ^b	7,70 $\pm$ 0,45 ^a	3,92 $\pm$ 0,10 ^b	7,98 $\pm$ 0,55 ^a
İnsülin (mIU/L)	2,34 $\pm$ 0,29	2,62 $\pm$ 0,45	2,11 $\pm$ 0,27	2,65 $\pm$ 0,65
HOMA-IR	0,98 $\pm$ 0,24 ^b	2,34 $\pm$ 0,42 ^a	0,98 $\pm$ 0,11 ^b	2,55 $\pm$ 0,46 ^a
Leptin (ng/ml)	0,99 $\pm$ 0,44	1,19 $\pm$ 0,48	1,03 $\pm$ 0,54	1,15 $\pm$ 0,36
Total Kolesterol (mg/dl)	52 $\pm$ 10	53 $\pm$ 8	45 $\pm$ 6	51 $\pm$ 6
Trigliserit (mg/dl)	51 $\pm$ 9 ^b	85 $\pm$ 12 ^a	46 $\pm$ 7 ^b	83 $\pm$ 14 ^a
Vitamin D (µg/L)	13,08 $\pm$ 2,06 ^a	11,11 $\pm$ 1,32 ^{ab}	14,05 $\pm$ 2,47 ^a	9,31 $\pm$ 2,11 ^b

Diy+Keç: Diyabet+Keçiyoynuzu, AKG: Açlık Kan Glikozu, HbA1c: Hemoglobin A1c, HOMA-IR: İnsülin direnci homeostatik model değerlendirmesi, Vitamin D: 25-hidroksi vitamin D. Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunan parametrelerde, ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada plazma oksidan-antioksidan denge ve proinflamatuvar sitokin düzeylerine uygulamaların etkisi Çizelge 3.2’de verildi ve uygulamaların MDA, GSH, IL-1 β ve IL-6 parametrelerin düzeylerine etkilerinin önemli (p<0,05) olduğu tespit edildi. Plazma TNF- α düzeylerine ise uygulamaların istatistiksel anlamda önemli bir etkisinin olmadığı (p>0,05) gözlemlendi. Diyabetin plazma MDA düzeylerini önemli düzeyde (p<0,05) artırdığı, diyabetik hayvanlara keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulamasının plazma MDA düzeylerinde bir iyileşme oluşturmadığı belirlendi (Çizelge 3.2). Sadece diyabetik hayvanlara keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulamasının plazma GSH düzeylerinde belirgin bir (p<0,05) artışa yol açtığı, diğer uygulamaların ise sözkonusu parametre üzerinde bir etkiye sahip olmadığı (p>0,05) tespit edildi. Diyabetin proinflamatuvar sitokinlerden IL-6’nın önemli olmak üzere (p<0,05) IL-1 β ve TNF- α düzeylerini artırdığı bulundu (Çizelge 3.2). Diyabetli hayvanlara keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulamasının; IL-1 β , TNF- α ve IL-6’nın plazma düzeylerindeki diyabete bağlı artışı düşürmede belirgin bir etkiye sahip olmadığı (p>0,05) gözlemlendi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2: Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının plazma oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokin parametrelerine etkileri (n=29, mean $\pm$ SD)

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçiyoynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
MDA (nmol/ml)	5,96 $\pm$ 1,40 ^b	9,37 $\pm$ 0,83 ^a	4,84 $\pm$ 1,11 ^b	8,72 $\pm$ 1,30 ^a
GSH (mg/dl)	3,38 $\pm$ 0,61 ^b	4,48 $\pm$ 0,97 ^b	4,80 $\pm$ 1,15 ^b	15,29 $\pm$ 4,93 ^a
IL-1 β (ng/ml)	4,94 $\pm$ 0,42 ^{ab}	6,23 $\pm$ 1,01 ^a	3,91 $\pm$ 0,44 ^b	6,41 $\pm$ 2,22 ^a
TNF- α (ng/L)	109 $\pm$ 18	158 $\pm$ 51	112 $\pm$ 23	135 $\pm$ 44
IL-6 (ng/L)	1,43 $\pm$ 0,32 ^b	3,03 $\pm$ 0,68 ^a	1,37 $\pm$ 0,37 ^b	3,02 $\pm$ 1,23 ^a

Diy+Keç: Diyabet+Keçiyoynuzu, MDA: Malondialdehid, GSH: İndirgenmiş Glutasyon, IL-1 β : İnterlökin -1beta, TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa, IL-6: İnterlökin-6. Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunan parametrelerde, ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki değişimlerin izlenmesinde kullanılan plazma ALT, AST, kreatinin ve BUN düzeylerine uygulamaların etkisi Çizelge 3.3'te verildi ve uygulamaların plazma ALT ve BUN düzeylerine etkisinin önemli (p<0,05) olduğu gözlenirken, AST ve kreatinin düzeylerinde ise etkilerinin olmadığı (p>0,05) bulundu. Diyabetin hem plazma ALT hem de BUN düzeylerini önemli düzeyde artırdığı (p<0,05), diyabetli hayvanlara keçiyoynuzu sulu ekstraktı verilmesinin ise söz konusu parametrelerde bir etkiye (p>0,05) yol açmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3: Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının karaciğer ve böbrek fonksiyonları parametrelerine etkileri

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçiyoynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
ALT (U/L)	39 $\pm$ 11 ^b	84 $\pm$ 10 ^a	37 $\pm$ 6 ^b	83 $\pm$ 15 ^a
AST (U/L)	150 $\pm$ 38	148 $\pm$ 29	164 $\pm$ 23	147 $\pm$ 31
Kreatinin (mg/dl)	0,27 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,06
BUN (mg/dl)	23 $\pm$ 6 ^b	39 $\pm$ 7 ^a	20 $\pm$ 4 ^b	48 $\pm$ 5 ^a

Diy+Keç: Diyabet+Keçiyoynuzu, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu. Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunan parametrelerde, ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada uygulamaların hematolojik parametrelerden lökosit düzeylerine etkileri Çizelge 3.4'de gösterildi ve uygulamaların eozinofil değerleri hariç diğer lökosit düzeylerine bir etkisinin olmadığı (p>0,05) bulundu. Diyabet ve Diy+Keç gruplarında

eozinofil sayısı ve yüzdesinin Kontrol ve Keçiboynuzu gruplarına göre anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi ($p<0,05$).

Çizelge 3.4: Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının lökosit parametreleri üzerine etkisi (n=29, mean $\pm$ SD)

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçiboynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
Nötrofil/Lenfosit	0,39 $\pm$ 0,16	0,28 $\pm$ 0,12	0,26 $\pm$ 0,11	0,45 $\pm$ 0,30
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	3,5 $\pm$ 1,0	3,8 $\pm$ 1,5	4,5 $\pm$ 1,3	4,1 $\pm$ 0,9
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,82 $\pm$ 0,5	1,18 $\pm$ 0,8	1,16 $\pm$ 0,5	0,99 $\pm$ 0,5
Nötrofil Y (%)	24 $\pm$ 9	26 $\pm$ 11	24 $\pm$ 13	25 $\pm$ 11
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2,34 $\pm$ 0,6	2,26 $\pm$ 0,8	3,58 $\pm$ 1,6	2,16 $\pm$ 0,6
Lenfosit Y (%)	66 $\pm$ 6	62 $\pm$ 10	65 $\pm$ 11	64 $\pm$ 15
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,31 $\pm$ 0,1	0,33 $\pm$ 0,2	0,28 $\pm$ 0,2	0,41 $\pm$ 0,2
Monosit Y (%)	6 $\pm$ 2	9 $\pm$ 4	7 $\pm$ 4	10 $\pm$ 5
Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,003 $\pm$ 0,005	0,006 $\pm$ 0,005	0,010 $\pm$ 0,008	0,004 $\pm$ 0,005
Bazofil Y (%)	0,04 $\pm$ 0,08	0,14 $\pm$ 0,13	0,19 $\pm$ 0,13	0,10 $\pm$ 0,13
Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,043 $\pm$ 0,020 ^a	0,016 $\pm$ 0,017 ^b	0,054 $\pm$ 0,027 ^a	0,016 $\pm$ 0,013 ^b
Eozinofil Y (%)	0,9 $\pm$ 0,2 ^a	0,2 $\pm$ 0,2 ^b	0,9 $\pm$ 0,1 ^a	0,3 $\pm$ 0,2 ^b
IG ($10^3/\mu\text{L}$)	0,017 $\pm$ 0,020	0,001 $\pm$ 0,004	0,007 $\pm$ 0,008	0,010 $\pm$ 0,006
IG Y (%)	0,36 $\pm$ 0,41	0,03 $\pm$ 0,08	0,16 $\pm$ 0,15	0,24 $\pm$ 0,16

Diy+Keç: Diyabet+Keçiboynuzu, Y: Yüzdesi, IG: İmmatür granülosit. Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunan parametrelerde ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde ($p<0,05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada uygulamaların hematolojik parametrelerden eritrosit parametrelerine etkileri Çizelge 3.5’de gösterildi ve uygulamaların eritrosit sayısı, Hb, Hct, MCV, RDW-SD parametrelerinde önemli düzeyde etkisinin olduğu ($p<0,05$) gözlemlendi. Diyabetin, RDW-SD hariç diğer eritrosit parametreleri ve Hct değer üzerine etkisinin olmadığı ($p>0,05$) gözlemlendi. Diyabetli hayvanlara keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının eritrosit sayısı, Hb miktarı ve Hct değer düzeylerini düşürdüğü ($p<0,05$), MCV düzeylerini ise artırdığı ($p<0,05$) tespit edildi (Çizelge 3.5). Sağlıklı hayvanlara keçiboynuzu sulu ekstraktı verildiğinde, Hb düzeyi önemli ($p<0,05$) olmakla birlikte, eritrosit sayısı ve Hct değer düzeylerinin rakamsal olarak Kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5: Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının eritrosit parametreleri üzerine etkisi (n=29, mean $\pm$ SD)

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçiyoynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
Eritrosit ($10^6/\mu\text{L}$)	8,75 $\pm$ 0,30 ^a	8,39 $\pm$ 0,45 ^a	8,29 $\pm$ 0,16 ^a	7,29 $\pm$ 0,82 ^b
Hb (g/dl)	14,62 $\pm$ 0,54 ^a	14,06 $\pm$ 0,62 ^{ab}	13,75 $\pm$ 0,42 ^{bc}	12,39 $\pm$ 1,32 ^c
Hct (%)	46,62 $\pm$ 1,51 ^a	45,13 $\pm$ 1,75 ^a	44,22 $\pm$ 1,10 ^{ab}	40,43 $\pm$ 3,87 ^b
MCV (fL)	53,3 $\pm$ 0,5 ^b	53,9 $\pm$ 1,3 ^b	53,6 $\pm$ 1,1 ^b	56,4 $\pm$ 2,7 ^a
MCH (pg)	16,7 $\pm$ 0,1	16,8 $\pm$ 0,5	16,6 $\pm$ 0,4	17,3 $\pm$ 0,5
MCHC (g/dl)	31,38 $\pm$ 0,40	31,15 $\pm$ 0,52	31,03 $\pm$ 0,69	30,72 $\pm$ 0,89
RDW-CV (%)	18,1 $\pm$ 0,5	19,4 $\pm$ 1,6	18,1 $\pm$ 0,5	18,8 $\pm$ 1,9
RDW-SD (fL)	24,2 $\pm$ 1,1 ^c	27,7 $\pm$ 3,5 ^{ab}	25,4 $\pm$ 1,5 ^{bc}	31,3 $\pm$ 4,0 ^a
NRBC ($10^3/\mu\text{L}$)	0,011 $\pm$ 0,007	0,008 $\pm$ 0,008	0,013 $\pm$ 0,013	0,010 $\pm$ 0,008
NRBC Y (%)	0,30 $\pm$ 0,18	0,22 $\pm$ 0,20	0,20 $\pm$ 0,16	0,23 $\pm$ 0,17

Diy+Keç: Diyabet+Keçiyoynuzu, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW-CV: Eritrosit dağılım genişliği-varyasyon katsayısı, RDW-SD: Eritrosit dağılım genişliği-standart sapma, NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücreleri, Y: Yüzdesi. Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunan parametrelerde ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Uygulamaların kan platelet parametrelerinde oluşturdukları etkilere yönelik veriler Çizelge 3.6’da gösterildi ve platelet sayısı ve PCT yüzde düzeylerinde önemli düzeyde farklılıkların (p<0,05) olduğu tespit edildi. Diyabetin platelet sayısı ve PCT değerlerini kanda önemli oranda (p<0,05) azalttığı, diyabetli hayvanlara keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulamasının ise söz konusu parametrelerdeki azalmayı gidermede etkili olmadığı bulundu (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6: Diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg keçiyoynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının platelet parametreleri üzerine etkisi (n=29, mean $\pm$ SD)

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçiyoynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	859 $\pm$ 165 ^a	426 $\pm$ 254 ^b	742 $\pm$ 115 ^a	297 $\pm$ 231 ^b
PDW (fL)	8,76 $\pm$ 0,7	9,75 $\pm$ 0,9	8,73 $\pm$ 0,7	9,08 $\pm$ 1,0
MPV (fL)	7,94 $\pm$ 0,3	8,32 $\pm$ 0,4	7,97 $\pm$ 0,3	8,13 $\pm$ 0,1
P-LCR (%)	9,79 $\pm$ 2,1	14,18 $\pm$ 3,9	10,30 $\pm$ 2,4	12,23 $\pm$ 2,4
PCT (%)	0,68 $\pm$ 0,11 ^a	0,43 $\pm$ 0,19 ^{bc}	0,59 $\pm$ 0,1 ^{ab}	0,28 $\pm$ 0,18 ^c

Diy+Keç: Diyabet+Keçiyoynuzu, PDW: Platelet dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, P-LCR: Trombosit büyük hücre oranı, PCT: Plateletkrit. Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunan

parametrelerde ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde ($p<0,05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3.7’de belirtildiği üzere Diy+Keç grubunda Leptin ile IL-6, GSH ile eritrosit sayısı, Eritrosit sayısı ile Hb, Eritrosit sayısı ile Hct, MCV ile RDW-SD parametreleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 3.7: Parametreler arasındaki korelasyonlar

Değişkenler	Grup	r	p
Leptin, IL-6	Diy+Keç	0,900	<0,05
GSH, Eritrosit sayısı	Diy+Keç	0,829	<0,05
Eritrosit sayısı, Hb	Diy+Keç	0,943	<0,05
Eritrosit sayısı, Hct	Diy+Keç	0,943	<0,05
MCV, RDW-SD	Diy+Keç	0,841	<0,05

r: korelasyon katsayısı, p: p değeri, Diy+Keç: Diyabet+Keçi boynuzu, IL-6: İnterlökin-6 GSH: İndirgenmiş Glutasyon, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW-SD: Eritrosit dağılım genişliği-standart sapma. Tüm korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde ($p<0,05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grupların deneydeki ilk ve son ağırlık ortalamaları çizelge 3.8’de gösterilmiştir. Her bir grubun deney başındaki ve sonundaki ağırlıklarının istatistiksel karşılaştırmasında istatistiksel anlamda bir farklılığın bulunmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Çizelge 3.8: Deneydeki grupların deney başındaki ve sonundaki ağırlık ortalamaları (g) (n=29, mean $\pm$ SD)

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçi boynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
Deney başı	261 $\pm$ 34	216 $\pm$ 13	256 $\pm$ 31	181 $\pm$ 10
Deney sonu	253 $\pm$ 30	217 $\pm$ 25	258 $\pm$ 28	180 $\pm$ 22

Aynı sütunda deney başı ve sonu ağırlık ortalamaları bakımından fark yoktur ($p>0,05$). Diy+Keç: Diyabet+Keçi boynuzu

Çizelge 3.9’da deneydeki her hayvanın deney başı ve sonundaki ağırlıkları arasındaki farkların gruplardaki ortalamaları belirtilmektedir. Deneydeki gruplar arasında ağırlık değişimi açısından önemli düzeyde bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Çizelge 3.9: Deneydeki grupların deneyin başı ve sonu arasındaki ağırlık değişimleri (g) (n=29, mean $\pm$ SD)

Değişkenler	Kontrol (n=7)	Diyabet (n=8)	Keçiboynuzu (n=7)	Diy+Keç (n=7)
Ağırlık Farkı	-7,6 $\pm$ 6,5	1,7 $\pm$ 15,5	1,3 $\pm$ 3,3	-2,1 $\pm$ 12,4

Gruplar arasında deney başı ve sonu arasında ağırlık değişimleri bakımından bir fark yoktur ($p>0,05$). Diy+Keç: Diyabet+ Keçiboynuzu

Çizelge 3.10’da keçiboynuzu sulu ekstraktındaki analizler belirtilmektedir. Keçiboynuzu sulu ekstraktının total antioksidan kapasitesi, ekstrakttaki keçiboynuzunun TPC’i ve TFC’i, ekstrakttan alınan 3 numuneden ölçülerek belirlendi ve mean $\pm$ SD olarak ifade edildi. Ekstraktın total antioksidan kapasitesi %65 $\pm$ 1 DPPH inhibisyonu olarak ölçüldü. Ekstrakttaki keçiboynuzunun TPC’i 3,981 $\pm$ 0,038 mg GAE/g kuru bitki materyali olarak ölçüldü. Ekstrakttaki keçiboynuzunun TFC’i 1,017 $\pm$ 0,058 mg CAE/g kuru bitki materyali olarak ölçüldü. Yapılan şeker analizi sonucunda keçiboynuzu sulu ekstraktında glikoz, fruktoz, sükroz ve maltozdan sadece fruktoz tespit edildi. Ekstrakttaki fruktoz miktarı 8,204 mg/ml olarak belirlendi.

Çizelge 3.10: Keçiboynuzu sulu ekstraktındaki analizler

Analiz	Değer
Total Antioksidan Kapasite (%DPPH inhibisyonu)	%65 $\pm$ 1
Total Fenolik İçerik (mg GAE/g)	3,981 $\pm$ 0,038
Total Flavonoid İçeriği (mg CAE/g)	1,017 $\pm$ 0,058
Fruktoz (mg/ml)	8,204
Glikoz	-
Sükroz	-
Maltoz	-

GAE: Gallik asit eşdeğeri, CAE: Kateşin eşdeğeri, (n=3, mean $\pm$ SD), -, ekstraktta tespit edilmediğini belirtmektedir.

4. TARTIŞMA

Kanda yüksek glikoz seviyelerine neden olan DM, birden fazla patofizyolojik süreç tarafından yönlendirilen karmaşık bir hastalıktır (Pearson, 2019). DM'un bu karmaşık mekanizmasında; yetersiz insülin üretimi, ekstraselüler insüline hücrel yanıtın kusurlu olması ve/veya bozulmuş glikoz metabolizması sonucu kan glikoz düzeylerinde kronik yükselmeyi teşvik eder. Hiperglisemi kontrol etmeyi amaçlayan müdahaleler diyabetik hastalar için birincil tedavi hattıdır. Son yıllarda, tıbbi bitkilerin kan glikoz düzeylerini yönetmede ve DM'un risklerini azaltmadaki potansiyeline yönelik araştırmaların sayısı artmaktadır (Parlak ve Traş, 2024). Bu çalışmada; yeni bitki bazlı diyabet tedavilerinin geliştirilmesine katkı sunma potansiyeli olan ve geleneksel tıpta kullanılan keçiboynuzundan elde edilen sulu ekstraktın etkinliğinin değerlendirilmesi, oksidatif stresi azaltıp insülin ve kan glikozu seviyelerini iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlemek için deneysel diyabet oluşturulan sıçan modeli kullanıldı. Çalışmada doğal biyolojik aktif bileşiklere sahip olduğu ve kan glikozunu azalttığı belirtilen (Rtibi vd., 2017) ve fitokimyasalların antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerini etkili bir şekilde koruyabilme yeteneğine sahip olduğu ifade edilen (Demesa vd., 2024) ultrasonik-destekli ekstraksiyon yöntemi kullanılarak elde edilen keçiboynuzu sulu ekstraktı kullanıldı.

Diyabetin, bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile oksidan-antioksidan denge ve proinflamatuvar sitokin düzeylerine olan etkilerinin hafifletilmesinde keçiboynuzu sulu ekstraktının rolünü tespit etmek amacıyla yapılan bu çalışmada; deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara kan glikoz düzeyini düşürdüğü bildirilen (Rtibi vd., 2017) keçiboynuzu sulu ekstraktı 200 mg/kg doz düzeyinde 21 gün boyunca günlük oral olarak uygulanmıştır. Keçiboynuzu sulu ekstraktı, keçiboynuzu meyvesinin küspe ve tohumlarından ultrasonik yöntemle elde edilmiştir. Çalışmanın sonunda tüm gruplardaki hayvanlardan alınan kan örneklerinde; glikoz, HbA1c, insülin, MDA, GSH, IL-1 β , TNF- α , IL-6, leptin, total kolesterol, TG, vitamin D, ALT, AST, kan üre azotu, kreatinin ve hematolojik parametrelerin düzeyleri belirlendi.

İnsan diyabetinde meydana gelenlere benzer yapısal, işlevsel ve biyokimyasal değişikliklere yol açması nedeniyle STZ, tip 1 ve tip 2 diyabet kaynaklı komplikasyonların gelişimini incelemek için hayvan modeli oluşturulmasında yaygın

olarak kullanılmaktadır (Goyal vd., 2016; Ghasemi ve Jeddi, 2023). STZ'nin sıçanlarda ve farelerde diyabet oluşturmada etkili olduğu gösterilmiştir (Akinlade vd., 2021). Nikotinamidin sıçanların pankreas Langerhans adacıklarının hücrelerini STZ'nin sitotoksik etkilerine karşı koruyabileceği gösterildiğinden (Kuchmerovska vd., 2012) bu çalışmada STZ ve NA birlikte kullanılmıştır. Nitekim, STZ-NA indüke deneysel diyabet modelinin birçok patolojik özelliği tip 2 diyabete benzer olduğu ve çeşitli bileşiklerin antidiyabetik ve antioksidan özelliklerini belirlemek açısından değerlendirilebileceği ifade edilmektedir (Othman vd., 2017). Wistar albino sıçanlarda 65 mg/kg STZ'nin tek intraperitoneal enjeksiyonunun orta düzey pankreatik adacık hasarı oluşturduğu bildirilmektedir (Rajesh ve Sreekala, 2020). Bu nedenle, çalışmada hayvanlarda diyabetin başarılı bir şekilde oluşturulması amacıyla El-Beih vd. (2019)'a göre bazı değişikliklerle 80 mg/kg STZ ve 100 mg/kg NA uygulandı.

Çalışmada açlık kan glikoz düzeyi Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırasıyla 167, 364, 190 ve 370 mg/dl olarak bulundu. Diyabet oluşturulan (Diyabet ve Diy+Keç) gruptaki kan glikoz düzeylerinin oluşturulmayan (Kontrol ve Keçiboynuzu) gruptakine göre önemli düzeyde daha yüksek olması ($p<0,05$), STZ-NA model ile oluşturulan hipergliseminin (Szkudelski, 2012) oluştuğunu göstermektedir. Çalışmada Diyabet ve Diy+Keç grupları arasında AKG düzeyleri bakımından fark olmaması, Rtibi vd. (2017)'nin alloksan kaynaklı diyabetik sıçanlara 200 mg/kg doz düzeyinde keçiboynuzu sulu ekstraktı verilmesinin kan glikoz seviyelerinde azalmaya neden olduğu yönündeki bildirimiyle uyumlu değildi. Bu çalışma ile Rtibi vd. (2017)'nin bulguları arasındaki farklılığın nedeni diyabet oluşturmak için kullanılan kimyasallar (alloksan ve STZ) ile keçiboynuzu meyvesinin olgunlaşmış ya da olgunlaşmamış olmasından kaynaklanabilir. Rtibi vd. (2017) olgunlaşmamış keçiboynuzu sulu ekstraktıyla 200 mg/kg'a kadar olan dozlarda, SGLT-1 inhibisyonu ve OGTT'de hipoglisemik etki gibi antidiyabetik etkiler gözlediklerini, aynı dozlarda olgunlaşmış keçiboynuzu sulu ekstraktıyla aynı uygulamaları tekrar ettiğinde herhangi bir antidiyabetik etki gözlemediklerini bildirmektedir. Nitekim, çalışmada kullanılan olgun keçiboynuzu sulu ekstraktının hem fenolik madde düzeyinin (3,98 mg/g) hem de flavonoid içeriğinin (1,07 mg/g) Rtibi vd. (2017)'nin olgun keçiboynuzu sulu ekstraktlarında bildirdiği (sırasıyla, 5,40 ve 1,24 mg/g) düzeylerinin altında olduğu

gözlendi (Çizelge 3.9). Çalışmada diyabetli hayvanlara olgunlaşmış keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının kan glikoz düzeylerinde düşmeye yol açmaması, STZ-NA ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yüksek dozda olgunlaşmamış keçiboynuzu metanolik ekstraktı verilmesinin glikoz seviyelerini düşürdüğüne dair bildirimle (Qasem vd., 2018) de uyumlu değildir. Bu, keçiboynuzu meyvelerinin olgun ya da olgunlaşmamış olmalarının yanında, ekstraksiyon yöntemleri (sulu ve metanolik) ve doz düzeylerinin (Qasem vd., 2018) de kan glikoz düzeyini düşürmede etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmada HbA1c düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırasıyla %3,88, 7,70, 3,92, 7,98 olarak bulundu. Diyabetik gruplarda (Diyabet ve Diy+Keç) HbA1c düzeyi, normal gruplarınkine (Kontrol ve Keçiboynuzu) göre önemli ölçüde yükseldi ($p<0,05$). Bu değerler Othman vd. (2017)'nin normal ve STZ-NA indüke diyabetik sıçanlarda gözlemlediği %HbA1c değerlerine (sırasıyla, 3,92, 7,72) benzerlik göstermektedir. Kanda bulunan aşırı glikozun Hb ile reaksiyona girmesiyle oluşan HbA1c; DM hastalarında, kronik glisemik kontrolünün önemli bir parametresi olarak değerlendirilmekte ve yüksek HbA1c'nin her zaman kontrolsüz DM'u gösterdiği ifade edilmektedir (Devaki vd., 2011). Çalışmada; hem Diyabet hem de Diy+Keç gruplarında HbA1c değerlerinin önemli oranda yüksek gözlenmesi, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda diyabet modelinin başarılı bir şekilde uyarıldığını ve kalıcı hipergliseminin ortaya çıktığını göstermektedir (Adepoju vd., 2024). Diyabet ve Diy+Keç grupları arasında HbA1c'de önemli bir farklılığın olmaması, uzun süreli glikoz düzeylerinin iki grupta da farklı olmadığını ve keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının olumlu bir yönde etkisinin olmadığını göstermektedir.

Çalışmada kan insülin düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırasıyla 2,34, 2,62, 2,11 ve 2,65 mIU/L olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel anlamda bir farklılığın olmadığı gözlendi (Çizelge 3.1). Çalışmada HOMA-IR Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırasıyla 0,98, 2,34, 0,98 ve 2,55 olarak bulundu. HOMA-IR değerleri diyabetik gruplarda (Diyabet ve Diy+Keç) sağlıklı gruplara (Kontrol ve Keçiboynuzu) göre anlamlı olarak yükseldi ($p<0,05$). Bu çalışmada açlık kan glikozu STZ-NA uygulanan hayvanlarda Kontrol grubu hayvanlara kıyasla artarken, insülin seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Szkudelski (2012),

sıçanlara STZ ve NA'in birlikte uygulanmasının, yalnızca STZ uygulamasının neden olduğu insülin eksikliğinden koruyabileceğini bildirmiştir. Nitekim, STZ ve NA'in birlikte uygulanmasının pankreas insülininin kısmi tükenmesine neden olduğunu ve insülin direncine yol açarak tip 2 diyabet oluşturduğu ifade edilmektedir (Nakamura vd., 2006). STZ-NA indüke diyabet modelinde kan glikoz düzeyi yükselirken insülin düzeylerinde düşmenin olmadığı, aksine yükselmenin olduğu da bildirilmektedir (Olaniyi vd., 2021). Çalışmada insülin direncini belirlemek için bir gösterge olarak kullanılabileceği belirtilen (Mughni vd., 2023) HOMA-IR değerlerinin diyabetik gruplarda (Diyabet ve Diy+Keç) Kontrol grubuna göre yükselmesi, diyabetik hayvanlarda insülin direncinin geliştiğini göstermektedir. Bu bulgular, diyabetik hayvanlarda Tip 1 değil, Tip 2 diyabet geliştiğine işaret etmekte ve keçiboynuzu sulu ekstraktının Tip 2 diyabetik hayvanlara uygulanmasının beta hücre fonksiyonunu ve kan insülin seviyelerini iyileştirmede bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

İnsülin salgılanmasındaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki eksikliklerden kaynaklanan yüksek kan glikozu seviyeleriyle karakterize kronik bir metabolik bozukluk olan DM'un deneysel oluşturulmasında diyabetojenik ajan olarak alloksan ve STZ en yaygın kullanılan kimyasallardır (Ighodaro vd., 2017). Tip 1 diyabette, kan glikozu seviyelerini ve hücresel glikoz alımını düzenleyen hayati bir hormon olan insülin eksikliği bulunmaktadır. Buna karşılık Tip 2 diyabet, vücut hücrelerinin insüline etkili bir şekilde yanıt vermediği ve buna bağlı olarak göreceli bir insülin eksikliğinin olduğu insülin direnci ile karakterizedir (Singh vd., 2024). Alloksanın, pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin kısmen parçalanmasını ve daha sonra hem kalite hem de miktar açısından genel olarak daha az insülin üretmesini içeren bir mekanizma yoluyla diyabeti tetiklediği, Tip 2 diyabeti indükleyemediği ve Tip 1 diyabeti uyardığı bildirilmektedir (Ighodaro vd., 2017). Nitekim, alloksan kaynaklı diyabetin, insan Tip 1 diyabetine özellikle benzer bir durum oluşturduğu gözlemlenmiştir (Federiuk vd., 2004). Ayrıca, deneysel diyabet oluşturulan hayvanlarda pankreas beta hücrelerinin zamanla rejenere olduğu ve bu rejenerasyon kapasitesinin Tip 1 diyabette Tip 2 diyabete göre daha fazla olduğu da bildirilmektedir (Dong ve Wu, 2018; Ghasemi Gojani vd., 2024). Beta hücre proliferasyonunun bitki ekstraktları/bileşikleri ile aktivasyona daha yatkın olduğu yönündeki bildirimin (Kimani vd., 2023) aksine bu çalışmada, Diy+Keç grubunun

Diyabet grubuna göre insülin düzeyleri arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi (Çizelge 3.1).

Çalışmada kan leptin düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 0,99, 1,19, 1,03 ve 1,15 ng/ml olarak ölçüldü ve uygulamaların kan leptin düzeyine bir etkisinin olmadığı ($p>0,05$) gözlemlendi (Çizelge 3.1). Benzer şekilde uygulamaların kan insülin düzeylerinde de istatistiksel anlamda bir farklılığa yol açmaması, normal ve diyabetik sıçanlarda serum insülin düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu yönündeki bildirimi (Soliman, 2001) desteklemektedir. Obez ve Tip 2 diyabetik hastalarda, inflamasyon belirteçlerindeki artışın leptin düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği ve böylece leptinin inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu gösterilmişken (Rajkovic vd., 2014), mevcut çalışmada Diy+Keç grubunda plazma leptin ve IL-6 düzeylerinin 0,900 katsayıda pozitif korelasyon göstermesi (Çizelge 3.7), leptinin obezite-kaynaklı olmayan diyabetik inflamasyonla da ilişkili olduğuna dair veri sunmaktadır. Nitekim, leptinin periferik etkilerinin, tip 2 diyabet ve insülin direncinin patogenezinde önemli rol oynayan bir mediyatör olan IL-6'nın yukarı düzenlenmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Mosavat vd., 2021).

Diyabetin vücut lipid metabolizmasında bozukluğa yol açtığı, dolaşımdaki lipid düzeylerini artırdığı ve kas, karaciğer gibi yağsız dokularda aşırı yağ birikmesine yol açtığı bilinmektedir (Kane vd., 2021). Bu çalışmada total kolesterol düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 52, 53, 45 ve 51 mg/dl olarak bulundu. Trigliserit düzeyleri ise Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 51, 85, 46 ve 83 mg/dl olarak tespit edildi. Çalışmada diyabetin kan total kolesterol düzeylerinde bir etkisi gözlenmezken, TG düzeylerini ise artırdığı ($p<0,05$) bulundu (Çizelge 3.1). Bu bulguların, diyabette lipid metabolizması bozukluklarına bağlı kanda TG düzeylerinde yükselme meydana geldiğinde, total kolesterolün normal düzeyde olabileceği yönündeki bildirimle (Sugden ve Holness, 2011) uyumlu olduğu gözlemlendi. Çalışmada; diyabetik sıçanlara keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının, diyabetin yol açtığı kan TG düzeyindeki yükselmeyi gidermede etkisinin bulunmadığı belirlendi. Bu bulgu, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara keçiboynuzu tozu verilmesinin kan kolesterol ve TG düzeylerini düşürdüğü yönündeki bildirimle uyumlu değildi (El-

Manfaloty ve Ali, 2014). Bunun nedeni, çalışmalarda keçiboynuzunun toz ya da ekstraktlarının kullanılmasına bağlı olarak içerdikleri polifenoller ve çözünmeyen lifler ile uygulama dozlarının farklı olması olabilir. Nitekim, lipid metabolizması üzerinde keçiboynuzu küspesinin iki ana bileşeni olan polifenoller ve çözünmeyen liflerin yararlı etkileri olduğu bildirilmektedir (Nemet, 2022).

Çalışmada vitamin D düzeyleri Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 13,08, 11,11, 14,05 ve 9,31 µg/L olarak bulundu. Çalışmada diyabetin kan vitamin D düzeyini rakamsal olarak düşürmesi daha önce diyabetin kan vitamin D düzeylerini düşürdüğü yönündeki bildirimlerle uyumluydu (Aly vd., 2016; Aatsinki vd., 2019). Çalışmada diyabetli hayvanlara keçiboynuzu sulu ekstraktı verilmesinin kan vitamin D düzeylerini önemli düzeyde ($p<0,05$) düşürdüğünün gözlenmesi (Çizelge 3.1), keçiboynuzu meyvesinin vitamin D'nin önemli bir kaynağı olduğu yönündeki bildirimle (Laaraj vd., 2023) uyumlu değildi. Bu bulgu, keçiboynuzu sulu ekstraktının normal sıçanlarda vitamin D düzeyleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını, bununla birlikte diyabetli sıçanlarda vitamin D düzeylerinde düşme meydana getirdiğini göstermektedir. Keçiboynuzu sulu ekstraktının diyabete bağlı kan vitamin D düzeylerinde düşmeye yol açtığı mekanizmaların ortaya çıkartılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyleri Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 5,96, 9,37, 4,84, 8,72 nmol/ml olarak bulundu. Plazma MDA düzeyleri diyabetik gruplarda (Diyabet ve Diy+Keç) normal gruplara göre (Kontrol ve Keçiboynuzu) anlamlı olarak yükseldi ($p<0,05$). Bu bulgu, oksidatif stresin bir belirteci olarak MDA düzeylerinin diyabette arttığı bildiriyle tutarlıdır (Fatani vd., 2016). Diyabette oksidatif stresin başlıca sebebi kan glikoz konsantrasyonunun yükselmesi olmakla beraber (Caturano vd., 2023), aşırı yağ asitleri ve insülin direnci de oksidatif stresin artmasında önemli etkenlerdir ve serbest radikaller tarafından lipid peroksidasyonunun ortaya çıkmasında önemlidir (Bayram ve Kızıltan, 2024). Çalışmada diyabetik hayvanlara keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının, diyabetin yol açtığı kan MDA düzeylerindeki yüksekliği düşürmede etkili olmadığı gözlemlendi. Bu bulgu, bitkilerde bulunan flavonoidler gibi biyolojik olarak aktif doğal

bileşiklerin kan plazması ve dokulardaki lipid peroksidasyon seviyesini azalttığına dair raporla tutarlı değildir (Aloud vd., 2018). Çalışmada kullanılan keçiboynuzu sulu ekstraktının total antioksidan kapasitesi %65 olarak tespit edilmiş (Çizelge 3.9) olmasına rağmen, bu bulgular, keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının diyabetik durumda oksidatif stres oluşumunu engelleyemediğini ve lipid peroksidasyonu üzerinde olumlu etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Nitekim, bitkilerde var olan polifenol metabolitlerinin *in vivo* olarak, serbest radikalleri reaksiyona girerek önemli miktarda temizlemediği de bildirilmektedir (Ruskovska vd., 2020).

Çalışmada plazma GSH düzeyleri Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Keç+ Diy gruplarında sırayla 3,38, 4,48, 4,80 ve 15,29 mg/dl olarak bulundu. GSH düzeyleri Diy+Keç grubunda diğer gruplara göre önemli ölçüde yükseldi ($p<0,05$). GSH düzeylerindeki bu yükselme, keçiboynuzunun antioksidan etki bakımından etkili bir besin olduğu ve oksidatif stres koşullarında tedavi olarak kullanılabileceği yönündeki bildirimi (Laaraj vd., 2024) desteklemektedir. Nitekim, bitkisel ekstraktların kan GSH düzeylerini diyabetik hayvanlarda normal hayvanlara göre daha fazla düzeyde artırabileceğine dair bildirimler de bulunmaktadır (Nzekwe vd., 2020; Özdek vd., 2020). Çalışmada diyabetli hayvanlara keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının plazma MDA düzeyini etkilemezken, GSH düzeyini artırması Küçükkurt vd. (2023)'nin bildirimleriyle uyumluydu. Nitekim, bitkilerden hazırlanan sulu ekstraktların MDA düzeyleri üzerinde etkili olmayabileceği de bildirilmektedir (Yen vd., 2007; Ghafouri vd., 2020).

Oksidatif stresin hücrelerde GSH sentez enzimlerinin ekspresyonunu indüklediği (Lu, 2009), *Taraxacum officinale* uygulanmış sıçanlarda gözlenen GSH düzeylerindeki artışın ise diyabetin yol açtığı aşırı serbest radikal üretimi nedeniyle olduğu bildirilmektedir (Nzekwe vd., 2020). Çalışmada; Diy+Keç grubundaki hayvanların diğer grup hayvanlardakinden daha yüksek GSH düzeylerine sahip olması; diyabet stresi altında, ekzojen keçiboynuzu sulu ekstraktı verilmesinin, dokuların fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmalarını diyabete karşı korumak için değiştirmelerini etkili bir şekilde uyurabileceğini, böylece metabolik kapasitelerini koruyabileceğine işaret etmektedir. GSH seviyelerini yükselterek antioksidan rezervlerinin artırılması, diyabetik komplikasyonların patofizyolojisinde rol oynayan oksidatif DNA hasarının birikiminde

de önemli bir azalmaya yol açabilir (Kalamkar vd., 2022). Çalışmada gözlenen keçiboynuzu sulu ekstraktının diyabete bağlı GSH düzeyini artırmasının altında yatan nedenleri ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Diyabet, oksidatif stres nedeniyle kalıcı GSH tüketimine neden olabilir. Diyabetik sıçanlarda oral GSH uygulamasıyla beta hücre fonksiyonunun restore edildiği bildirilmektedir (Zhang vd., 2019). Çalışmada hücrelerde antioksidan savunmada kritik bir rol oynayan GSH düzeyleri bakımından Diyabet ve Kontrol grupları arasında bir fark olmadığı bulundu. Bu bulgu, GSH metabolizmasının Tip 2 diyabetli hastalarda bozulduğuna dair önceki bildirimle (Lutchmansingh vd., 2018) uyumlu değildir. Bunun nedeni kan insülin hormonu düzeylerindeki farklılıklar olabilir. Nitekim, insülin eksikliği olan diyabetli sıçanlar kullanılarak GSH biyosentezine insülin hormonu etkisinin fizyolojik öneminin belirlendiği bir çalışmada (Lu vd., 1992), insülin düzeyi düşük olan diyabetik sıçanların daha düşük hepatik GSH seviyeleri gösterdiği ve bunun insülin hormonu replasmanı ile önlenildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, Tip 2 diyabette GSH eksikliğine neden olan kesin mekanizma bilinmemektedir. Plazma GSH'unun büyük kısmı, sentezlediği GSH'un neredeyse tamamının plazmaya ve safraya ihraç ederek GSH'un organlar arası homeostazında merkezi bir rol oynayan karaciğerden kaynaklandığı bildirilmektedir (Lu, 2013). Bu nedenle, karaciğerin GSH sentezleme veya ihraç etme kabiliyetindeki bir değişiklik, sistemik GSH homeostazisi üzerinde bir etkiye sahip olabilir (Vairetti vd., 2021). Bununla birlikte, eritrositlerin de GSH sentezleme kapasitesine sahip olduğu ve bu kapasitenin eritrositlerdeki GSH devir hızını 150 kat aştığı ve bunun da eritrositlerde glutatyon sentezi için önemli bir rezerv kapasitesi olduğunu gösterdiği ifade edilmektedir (Gwozdziński vd., 2023). Eritrositlerde bulunan GSH, dolaşımda karşılaşılan ROS ve eritrositin sitozolündeki Hb'in sürekli oksidasyonu ile üretilen zararlı etkilerini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (Raftos vd., 2010). Bu çalışmada; Diy+Keç grubundaki sıçanların GSH düzeylerinin eritrosit sayısı ile $r=0,829$ katsayıda kuvvetli bir korelasyon gösterdiğinin ($p<0,05$) gözlenmesi (Çizelge 3.7), eritrositte meydana gelen GSH sentezindeki artışın da plazma GSH'unun yükselmesinde rol oynayabileceğine işaret edebilir. Bu bulgu ayrıca, GSH tükenmesiyle sonuçlanan ROS üretimiyle ilgili hastalıklarda, normal eritrosit GSH düzeylerinin geri kazanılmasında keçiboynuzu sulu ekstraktının pozitif etkiye sahip olduğunu da gösterebilir. Nitekim, bir antioksidan olarak

vitamin C takviyesi sonucu eritrosit GSH düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Giustarini vd., 2023).

Çalışmada Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında IL-1 β düzeyleri sırayla 4,94, 6,23, 3,91 ve 6,41 ng/ml, TNF- α düzeyleri sırayla 109, 158, 112, 135 ng/L ve IL-6 düzeyleri sırayla 1,43, 3,03, 1,37 ve 3,02 ng/L olarak bulundu (Çizelge 3.2). Diyabetin plazma IL-6 düzeylerini anlamlı olarak ($p<0,05$) yükseltmesi, diyabetli hastalarda kan IL-6 düzeyinin arttığı yönündeki bildirimi (Pellegrini vd., 2024) desteklemektedir. Bu bulgu, diyabetik sıçanlarda inflamasyon gelişimine işaret etmektedir. Nitekim, birçok inflamatuvar hastalıkta bulunan ve düşük-düzeyle inflamasyonun gelişiminde önemli bir aracı molekül olan IL-6'nın yüksek düzeylerinin kronik ve sistemik düşük-düzeyle inflamasyonun geliştiğini gösterebilmesi (Rehman vd., 2017) nedeniyle tip 2 diyabette tanısal bir değerinin bulunduğu bildirilmektedir (Pellegrini vd., 2024). Bununla birlikte, çalışmada diyabetik sıçanlardaki IL-6 düzeyleri üzerinde, keçiboynuzu sulu ekstraktının bir etkisi gözlenmedi. Bu bulgu, diyabetik hayvanlarda keçiboynuzu sulu ekstraktının sistemik inflamasyonu azaltmada olumlu bir etkisi olmadığını göstermekte ve keçiboynuzundan elde edilen sulu ekstraktın inflamasyon üzerine olası etkilerini ortaya çıkartan yeni veriler sunmaktadır.

Çalışmada karaciğer fonksiyon testlerinde kullanılan ALT düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 39, 84, 37 ve 83 U/L olarak bulundu ve diyabetin ALT düzeylerini artırdığı ancak keçiboynuzu sulu ekstraktı verilmesinin bu artışı önleyemediği gözlendi (Çizelge 3.3). Çalışmada elde edilen bulgular, diyabetin ALT düzeylerini artırdığı yönündeki bildirimle (Rafaqat vd., 2023) uyumluydu. Çalışmada karaciğerin yanında kalp, pankreas gibi diğer dokulardaki değişimleri de yansıtan kan AST düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 150, 148, 164 ve 147 U/L olarak bulundu ve uygulamaların AST düzeylerine bir etkisinin olmadığı gözlendi (Çizelge 3.3). Bu bulgular, aynı zamanda, normal sıçanlara keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamasının karaciğer fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığına da işaret etmektedir.

Çalışmada böbrek fonksiyonları bakımından önemli kreatinin düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında sırayla 0,27, 0,31, 0,28 ve 0,28 mg/dl olarak, BUN düzeyleri ise sırayla 23, 39, 20 ve 48 mg/dl olarak bulundu (Çizelge 3.3). Diyabetin kan BUN düzeylerini artırdığı yönündeki bildirimle (Adepoju vd., 2024) uyumlu olarak bu çalışmada; uygulamaların kan kreatinin düzeylerine etkisi gözlenmezken, diyabetin BUN düzeylerini artırdığı gözlemlendi. Bu bulgu, diyabetin plazma ve doku proteinlerinin karaciğerde glukoneogeneze kullanılması artırdığını göstermektedir (Srinivasan vd., 2014). Kreatinin düzeylerinde gruplar arasında farklılık bulunmaması diyabet ve keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulamalarının renal filtrasyonu etkileyecek düzeyde böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olmadığına işaret etmektedir.

Çalışmada uygulamaların lökosit sayı ve yüzde oranlarında, eozinofil sayısı ve yüzdesi hariç, bir etkilerinin olmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.4). Çalışmada daha yüksek periferik eozinofil yüzdesi ile Tip 2 diyabet riskinin azalması arasında bir ilişkinin bulunduğu (Zhu vd., 2013) ve Tip 2 diyabette mutlak sayısında düşme olan tek lökositin ise eozinofil olduğu bildirimlerine (Bambo vd., 2024) uygun olarak kan eozinofil düzey ve yüzde oranlarının diyabetli hayvanlarda azaldığı gözlemlendi.

Çalışmada Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keç gruplarında; eritrosit sayısı sırayla 8,75, 8,39, 8,29 ve 7,29 $10^6/\mu\text{L}$, Hb miktarı sırayla 14,62, 14,06, 13,75 ve 12,39 g/dl ve Hct değeri ise sırayla %46,62, 45,13, 44,22 ve 40,43 olarak bulundu (çizelge 3.5). Çalışmada; eritrosit sayısı, Hb miktarı ve Hct değeri üzerine diyabetin etkisi gözlenmezken, keçiboynuzu sulu ekstraktının diyabetli sıçanlarda söz konusu parametreleri düşürmesinin nedeni, keçiboynuzu sulu ekstraktının eritrosit üretimi için gerekli besin maddelerinin (demir, vitamin B₁₂ ve folik asit gibi) gastrointestinal kanaldan emilimlerini düşürmesi olabilir. Nitekim, çalışmada eritrositlerin boyutları hakkında bilgi veren hem MCV hem de RDW-SD düzeylerinin keçiboynuzu sulu ekstraktı verilen diyabetli sıçanlarda yükselmesi (Çizelge 3.5), vitamin B₁₂ ve folik asit yetersizliğine bağlı MCV düzeyindeki artışla uyumluydu (Yüce vd., 2014; Wang vd., 2021). Çalışmada sadece keçiboynuzu sulu ekstraktı uygulanmasının Keçiboynuzu grubunda kanda Hb değerinde önemli ($p<0,05$) olmak üzere eritrosit sayısı ve Hct düzeylerini azalttığı

gözlendi. Bu bulgu, bitkilerde var olan fitokimyasalların eritrosit üretimi için gerekli mikro besin emilimini, dağıtımını, metabolizmasını ve atılımını etkileyebildiği yönündeki bildirimi (Gurley vd., 2018) desteklemektedir. Bununla birlikte, tüm gruplarda elde edilen eritrosit sayısı, Hb miktarı ve Hct değeri bakımından sığırlarda bildirilen (Yılmaz, 2000) değerler arasında olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, çalışmada yapılan uygulamaların belirgin bir anemiye yol açmadığını göstermektedir (Kuhn vd., 2017).

Platelet sayısı ve PCT düzeyleri; Kontrol, Diyabet, Keçiboynuzu ve Diy+Keçi gruplarında sırasıyla 859, 426, 742 ve 297 $10^3/\mu\text{L}$ ve %0,68, 0,43, 9 ve 0,28 olarak bulundu. Çalışmada diyabetin platelet sayısı ve PCT düzeylerini önemli düzeyde ($p<0,05$) düşürdüğü gözlemlenirken, keçiboynuzu sulu ekstraktı ilavesinin söz konusu parametrelerin üzerinde bir etkiye sahip olmadığı tespit edildi (Çizelge 3.6). Bu bulgu diyabete bağlı kan platelet sayısı ve PCT düzeylerinde azalmanın olduğu yönündeki bildirimlerle (Denk ve Fidan, 2021; Oudeh vd., 2023) uyumluydu.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Keçiboynuzu sulu ekstraktının diyabetik hayvanlara 200 mg/kg dozda uygulandığı bu çalışmada; uygulamanın glikoz düzeyi, oksidatif stres, proinflamatuvar yanıt ve lipid parametrelerine olumlu etkisi gözlenmezken, GSH düzeylerini diyabetik koşullarda artırabileceği gözlenmiştir. Bununla birlikte, uygulama yöntemi, ekstraksiyon yöntemi ve doz faktörleri keçiboynuzu meyvesinin diyabet üzerindeki etkinliğini etkileyebilmektedir. Ayrıca, diyabet ve keçiboynuzu sulu ekstraktının beraber uygulanması eritrosit sayısı ve vitamin D parametrelerini düşme yönünde etkilemiştir. Bu bulgular, tıbbi bitkilerle diyabetin etkileşimlerine dair yeni veriler sunmaktadır. Çalışmada diyabetin birçok parametreyi etkilediği gözlenirken, bulgular tip 2 diyabetteki fizyopatolojik ilişkilerin ortaya konması için veriler sağlayabilir. Çalışmanın sonuçları, deneysel diyabeti tetiklemek için kullanılan kimyasal maddelerin seçimini, diyabete neden olan metabolik yolları, bu metabolik yolların altında yatan mekanizmaları ve terapötik müdahalelerin değerlendirilmesini derinlemesine incelemek için tıbbi bitkiler üzerine yeni araştırmalara olanak sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Aamir, K., Khan, H.U., Hossain, C.F., Afrin, M.R., Jusuf, P.R., Waheed, I., Sethi, G., Arya, A. (2022). Arjunolic acid downregulates elevated blood sugar and pro-inflammatory cytokines in streptozotocin (STZ)-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Life Sci*, 289: 120232.
- Aatsinki, S.M., Elkhwanky, M.S., Kummu, O., Karpale, M., Buler, M., Viitala, P., Rinne, V., Mutikainen, M., Tavi, P., Franko, A., Wiesner, R.J., Chambers, K.T., Finck, B.N., Hakkola, J. (2019). Fasting-Induced Transcription Factors Repress Vitamin D Bioactivation, a Mechanism for Vitamin D Deficiency in Diabetes. *Diabetes*, 68(5): 918–931.
- Abu Hafsa, S.H., Ibrahim, S.A., Hassan, A. A. (2017). Carob pods (*Ceratonia siliqua* L.) improve growth performance, antioxidant status and caecal characteristics in growing rabbits. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 101(6): 1307–1315.
- Adepoju, F.O., Sokolova, K.V., Gette, I.F., Danilova, I.G., Tsurkan, M.V., Mondragon, A.C., Kovaleva, E.G., Miranda, J.M. (2024). Protective Effect of Betulin on Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetes in Female Rats. *Int J Mol Sci*, 25(4): 2166.
- Ahangarpour, A., Oroojan, A.A., Khorsandi, L., Shabani, R., Mojaddami, S. (2016). Preventive effects of betulinic acid on streptozotocinnicotinamide induced diabetic nephropathy in male mouse. *J Nephropathol*, 5(4): 128–133.
- Akash, M.S., Rehman, K., Chen, S. (2013). Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*, 114(3): 525–531.
- Akinlade, O.M., Owoyele, B.V., Soladoye, A.O. (2021). Streptozotocin-induced type 1 and 2 diabetes in rodents: a model for studying diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Afr Health Sci*, 21(2): 719–727.
- Akkoyun, H., Bayramoğlu, M., Ekin, S., Çelebi, F. (2014). D vitamini ve metabolizma için önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 9(3): 213–219.
- Akunne, P.N., Orhue, N.E.J. (2021). Effect of *Dacryodes edulis* stem bark and seed on haematological parameters of wistar rats. *International Journal of Clinical Biology and Biochemistry*, 3(1): 11-16.
- Al-Amarat, W., Abukhalil, M.H., Althunibat, O.Y., Alfwuaires, M.A., Alnamshan, M.M., Alqosaibi, A.I., Ahmeda, A.F., Kamel, E.M., Arab, H.H., Mahmoud, A.M. (2021). Galangin Attenuates Liver Injury, Oxidative Stress and Inflammation, and Upregulates Nrf2/HO-1 Signaling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Processes*, 9(9): 1562.
- Ali, M.Z., Qureshi, A.S., Usman, M., Kausar, R., Ateeq, M.K. (2017). Comparative effect of camel milk and black seed oil in induced diabetic female albino rats. *Pakistan Veterinary Journal*, 37(3): 293-298.
- Al-Olayan, E.M., El-Khadragy, M.F., Alajmi, R.A., Othman, M.S., Bauomy, A.A., Ibrahim, S.R., Abdel Moneim, A.E. (2016). *Ceratonia siliqua* pod extract ameliorates *Schistosoma mansoni*-induced liver fibrosis and oxidative stress. *BMC Complement Altern Med*, 16(1): 434.
- Aloud, A.A., Veeramani, C., Govindasamy, C., Alsaif, M.A., Al-Numair, K.S. (2018). Galangin, a natural flavonoid reduces mitochondrial oxidative damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Redox Rep*, 23(1): 29–34.
- Alqudah, A., Qnais, E.Y., Wedyan, M.A., Oqal, M., Alqudah, M., AbuDalo, R., Al-Hashimi, N. (2022). *Ceratonia siliqua* leaves ethanol extracts exert anti-nociceptive and anti-inflammatory effects. *Heliyon*, 8(8): e10400.

- Altindag, F. (2021). Hepatoprotective Effects of Sinapic Acid in the Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 11(3): 410-416.
- Aly, Y.E., Abdou, A.S., Rashad, M.M., Nassef, M.M. (2016). Effect of exercise on serum vitamin D and tissue vitamin D receptors in experimentally induced type 2 Diabetes Mellitus. *J Adv Res*, 7(5): 671–679.
- Andallu, B., Kumar, A.V., Varadacharyulu, N.C. (2009). Lipid abnormalities in streptozotocin-diabetes: amelioration by *Morus indica* L. cv Suguna leaves. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 29(3): 123–128.
- Andrés, C.M.C., Pérez de la Lastra, J.M., Juan, C.A., Plou, F.J., Pérez-Lebeña, E. (2024). Antioxidant Metabolism Pathways in Vitamins, Polyphenols, and Selenium: Parallels and Divergences. *Int J Mol Sci*, 25(5): 2600.
- Anonim, 2021, International Diabetes Federation Diabetes Atlas 10th edition, International Diabetes Federation (IDF), Brussels.
- Anonim, 2024, TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), Ankara.
- Antoniou, C., Kyrtzis, A., Roupheal, Y., Stylianou, S., Kyriacou, M.C. (2020). Heat- and Ultrasound-Assisted Aqueous Extraction of Soluble Carbohydrates and Phenolics from Carob Kibbles of Variable Size and Source Material. *Foods*, 9(10): 1364.
- Antonowski, T., Osowski, A., Lahuta, L., Górecki, R., Rynkiewicz, A., Wojtkiewicz, J. (2019). Health-Promoting Properties of Selected Cyclitols for Metabolic Syndrome and Diabetes. *Nutrients*, 11(10): 2314.
- Aquilano, K., Baldelli, S., Ciriolo, M.R. (2014). Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol*, 5: 196.
- Argano, C., Mirarchi, L., Amodeo, S., Orlando, V., Torres, A., Corrao, S. (2023). The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci*, 24(20): 15485.
- Ashagrie, Y.N., Chaubey, K.K., Tadesse, M.G., Dayal, D., Bachheti, R.K., Rai, N., Pramanik, A., Lakhanpal, S., Kandwal, A., Bachheti, A. (2025). Antidiabetic phytochemicals: an overview of medicinal plants and their bioactive compounds in diabetes mellitus treatment. *Z Naturforsch C J Biosci*, DOI: 10.1515/znc-2024-0192.
- Atta, A.H., Atta, S.A., Khattab, M.S., El-Aziz, T.H.A., Mouneir, S.M., Ibrahim, M.A., Nasr, S.M., Emam, S.R. (2023). *Ceratonia siliqua* pods (Carob) methanol extract alleviates doxorubicin-induced nephrotoxicity via antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*, 30(35): 83421–83438.
- Averill-Bates, D. A. (2023). The antioxidant glutathione. *Vitam Horm*, 121: 109–141.
- Ayyadurai, V.A.S., Deonikar, P., Bannuru, R.R. (2022). Attenuation of low-grade chronic inflammation by phytonutrients: A computational systems biology analysis. *Clin Nutr ESPEN*, 49: 425–435.
- Bajic, V. P., Van Neste, C., Obradovic, M., Zafirovic, S., Radak, D., Bajic, V.B., Essack, M., Isenovic, E.R. (2019). Glutathione "Redox Homeostasis" and Its Relation to Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 5028181.
- Ballatori, N., Krance, S.M., Notenboom, S., Shi, S., Tieu, K., Hammond, C.L. (2009). Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*, 390(3): 191–214.

- Bambo, G.M., Asmelash, D., Alemayehu, E., Gedefie, A., Duguma, T., Kebede, S.S. (2024). Changes in selected hematological parameters in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*, 11: 1294290.
- Banday, M.Z., Sameer, A.S., Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*, 10(4): 174–188.
- Banik, S., Ghosh, A. (2021). The association of oxidative stress biomarkers with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*, 4(4): e389.
- Barak, S., Mudgil, D. (2014). Locust bean gum: processing, properties and food applications--a review. *Int J Biol Macromol*, 66: 74–80.
- Bayram, S.Ş., Kızıltan, G. (2024). The Role of Omega- 3 Polyunsaturated Fatty Acids in Diabetes Mellitus Management: A Narrative Review. *Curr Nutr Rep*, 13(3): 527–551.
- Behl, T., Gupta, A., Albratty, M., Najmi, A., Meraya, A.M., Alhazmi, H.A., Anwer, M.K., Bhatia, S., Bungau, S.G. (2022). Alkaloidal Phytoconstituents for Diabetes Management: Exploring the Unrevealed Potential. *Molecules*, 27(18): 5851.
- Bello-Chavolla, O.Y., Antonio-Villa, N.E., Fermín-Martínez, C.A., Fernández-Chirino, L., Vargas-Vázquez, A., Ramírez-García, D., Basile-Alvarez, M.R., Hoyos-Lázaro, A.E., Carrillo-Larco, R.M., Wexler, D.J., Manne-Goehler, J., Seiglie, J.A. (2022). Diabetes-Related Excess Mortality in Mexico: A Comparative Analysis of National Death Registries Between 2017-2019 and 2020. *Diabetes care*, 45(12): 2957–2966.
- Bernardo-Gil, M.G., Roque, R., Roseiro, L.B., Duarte, L.C., Gírio, F., Esteves, P. (2011). Supercritical extraction of carob kibbles (*Ceratonia siliqua* L.). *The Journal of Supercritical Fluids*, 59: 36-42.
- Bethelli, S., Oroszi, T. (2023). Role of LDL and Triglycerides in Hyperlipidemia in Diabetes Mellitus. *Journal of Family Medicine and Disease Prevention*, 10:155.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B.M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*, 61: 882–888.
- Bhatti, J.S., Sehrawat, A., Mishra, J., Sidhu, I.S., Navik, U., Khullar, N., Kumar, S., Bhatti, G.K., Reddy, P.H. (2022). Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med*, 184: 114–134.
- Bikle, D.D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*, 21(3): 319–329.
- Biswas, M., Suvarna, R., Krishnan S, V., Devasia, T., Shenoy Belle, V., Prabhu, K. (2022). The mechanistic role of neutrophil lymphocyte ratio perturbations in the leading non communicable lifestyle diseases. *F1000Res*, 11: 960.
- Bouwens, L., Rooman, I. (2005). Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev*, 85(4): 1255–1270.
- Böni-Schnetzler, M., Meier, D.T. (2019). Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol*, 41(4): 501–513.
- Brassescio, M.E., Brandão, T.R., Silva, C.L., Pintado, M. (2021). Carob bean (*Ceratonia siliqua* L.): A new perspective for functional food. *Trends in Food Science Technology*, 114: 310-322.
- Brouwer, D.A., van Beek, J., Ferwerda, H., Brugman, A.M., Van der Klis, F.R., Van der Heiden, H.J., Muskiet, F.A. (1998). Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose. *Br J Nutr*, 79(6): 527–532.

- Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M.P., Salvatore, T., Galiero, R., Rinaldi, L., Vetrano, E., Marfella, R., Monda, M., Giordano, A., Sasso, F.C. (2023). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Curr Issues Mol Biol*, 45(8): 6651–6666.
- Chandler, C.E., Wilder, D.E., Pettini, J.L., Savoy, Y.E., Petras, S.F., Chang, G., Vincent, J., Harwood, H.J. (2003). CP-346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglycerides in experimental animals and in humans. *J Lipid Res*, 44(10): 1887–1901.
- Chandran, R., Parimelazhagan, T., Shanmugam, S., Thankarajan, S. (2016). Antidiabetic activity of *Syzygium calophyllifolium* in Streptozotocin-Nicotinamide induced Type-2 diabetic rats. *Biomed Pharmacother*, 82: 547–554.
- Chawla, A., Chawla, R., Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian J Endocrinol Metab*, 20(4): 546–551.
- Chen, X., Xie, N., Feng, L., Huang, Y., Wu, Y., Zhu, H., Tang, J., Zhang, Y. (2025). Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chin Med J (Engl)*, 138(1): 15–27.
- Cheng, K., Andrikopoulos, S., Gunton, J.E. (2013). First phase insulin secretion and type 2 diabetes. *Curr Mol Med*, 13(1): 126–139.
- Chernysheva, M.B., Ruchko, E.S., Karimova, M.V., Vorotelyak, E.A., Vasiliev, A.V. (2024). Development, regeneration, and physiological expansion of functional β -cells: Cellular sources and regulators. *Front Cell Dev Biol*, 12: 1424278.
- Clodoveo, M.L., Crupi, P., Muraglia, M., Corbo, F. (2022). Ultrasound Assisted Extraction of Polyphenols from Ripe Carob Pods (*Ceratonia siliqua* L.): Combined Designs for Screening and Optimizing the Processing Parameters. *Foods*, 11(3): 284.
- Cloete, L. (2022). Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand*, 37(1): 61–66.
- Cory, H., Passarelli, S., Szeto, J., Tamez, M., Mattei, J. (2018). The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Front Nutr*, 5: 87.
- Costes, S., Bertrand, G., Ravier, M.A. (2021). Mechanisms of Beta-Cell Apoptosis in Type 2 Diabetes-Prone Situations and Potential Protection by GLP-1-Based Therapies. *Int J Mol Sci*, 22(10): 5303.
- Cui, X., Gong, J., Han, H., He, L., Teng, Y., Tetley, T., Sinharay, R., Chung, K.F., Islam, T., Gilliland, F., Grady, S., Garshick, E., Li, Z., Zhang, J.J. (2018). Relationship between free and total malondialdehyde, a well-established marker of oxidative stress, in various types of human biospecimens. *J Thorac Dis*, 10(5): 3088–3097.
- Dalle, S., Abderrahmani, A. (2024). Receptors and Signaling Pathways Controlling Beta-Cell Function and Survival as Targets for Anti-Diabetic Therapeutic Strategies. *Cells*, 13(15): 1244.
- Darwish, W. S., Khadr, A.E.S., Kamel, M. A.E.N., Abd Eldaim, M.A., El Sayed, I.E.T., Abdel-Bary, H.M., Ullah, S., Ghareeb, D. A. (2021). Phytochemical Characterization and Evaluation of Biological Activities of Egyptian Carob Pods (*Ceratonia siliqua* L.) Aqueous Extract: In Vitro Study. *Plants (Basel)*, 10(12): 2626.
- Demesa, A.G., Saavala, S., Pöysä, M., Koiranen, T. (2024). Overview and Toxicity Assessment of Ultrasound-Assisted Extraction of Natural Ingredients from Plants. *Foods*, 13(19): 3066.

- Denk, B., Fidan, A.F. (2021). Effects of honeybee (*apis mellifera*) venom on redox balance, biochemical and hematological profile in diabetic rats: A preliminary study. *Turkish Journal of Veterinary Animal Sciences*, 45(2): 257-265.
- Devaki, K., Beulah, U., Akila, G., Narmadha, R., Gopalakrishnan, V.K. (2011). Glucose lowering effect of aqueous extract of *Bauhinia tomentosa* L. on alloxan induced type 2 diabetes mellitus in wistar albino rats. *J Basic Clin Pharm*, 2(4): 167–174.
- DiNicolantonio, J.J., Bhutani, J., OKeefe, J.H., Crofts, C. (2017). Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart*, 4(2): e000656.
- Dong, S., Wu, H. (2018). Regenerating β cells of the pancreas - potential developments in diabetes treatment. *Expert Opin Biol Ther*, 18(2): 175–185.
- Draper, H.H., Hadley, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 186: 421–431.
- Duan, Y., Gong, K., Xu, S., Zhang, F., Meng, X., Han, J. (2022). Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 7(1): 265.
- Ebrahim, H., Fiseha, T., Ebrahim, Y., Bisetegn, H. (2022). Comparison of hematological parameters between type 2 diabetes mellitus patients and healthy controls at Dessie comprehensive specialized hospital, Northeast Ethiopia: Comparative cross-sectional study. *PloS One*, 17(7): e0272145.
- Ebrahimzadeh, M.A., Hosseinimehr, S.J., Hamidinia, A., Jafari, M. (2008). Antioxidant and free radical scavenging activity of *Feijoa sellowiana* fruits peel and leaves. *Pharmacologyonline*, 1: 7-14.
- Eghbaliferiz, S., Iranshahi, M. (2016). Prooxidant Activity of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Carotenoids: Updated Review of Mechanisms and Catalyzing Metals. *Phytother Res*, 30(9): 1379–1391.
- Eguchi, N., Vaziri, N.D., Dafoe, D.C., Ichii, H. (2021). The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci*, 22(4): 1509.
- El Batal, H., Hasib, A. (2013). Optimization of extraction process of carob bean gum purified from carob seeds by response surface methodology. *Optimization*, 12: 1-10.
- El-Beih, N.M., Ramadan, G., El-Husseiny, E.A., Hussein, A.M. (2019). Effects of pomegranate aril juice and its punicalagin on some key regulators of insulin resistance and oxidative liver injury in streptozotocin-nicotinamide type 2 diabetic rats. *Mol Biol Rep*, 46(4): 3701–3711.
- Eleazu, C.O., Eleazu, K.C., Chukwuma, S., Essien, U.N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord*, 12(1): 60.
- El-Manfaloty, M.M., Ali, H.M. (2014). The Influence of Carob Powder on Serum Glucose and Lipid Profile in Albino Induced Diabetic Rats. *Home Economics Journal*, 30(30): 35–46.
- El-Mikkawy, D.M., EL-Sadek, M.A., EL-Badawy, M.A., Samaha, D. (2020). Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 47: 1-7.
- Essawi, K., Dobie, G., Shaabi, M.F., Hakami, W., Saboor, M., Madkhali, A.M., Hamami, A. A.H., Allallah, W. H., Akhter, M.S., Mobarki, A.A., Hamali, H. A. (2023). Comparative Analysis of Red Blood Cells, White Blood Cells, Platelet Count, and Indices in Type 2

- Diabetes Mellitus Patients and Normal Controls: Association and Clinical Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 16: 3123–3132.
- Fatani, S.H., Babakr, A.T., NourEldin, E.M., Almarzouki, A.A. (2016). Lipid peroxidation is associated with poor control of type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 10(2 Suppl 1): S64–S67.
- Federiuk, I.F., Casey, H.M., Quinn, M.J., Wood, M.D., Ward, W.K. (2004). Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Comp Med*, 54(3): 252–257.
- Fletcher, P.A., Marinelli, I., Bertram, R., Satin, L.S., Sherman, A.S. (2022). Pulsatile Basal Insulin Secretion Is Driven by Glycolytic Oscillations. *Physiology (Bethesda)*, 37(4): 0.
- Forman, H.J., Zhang, H., Rinna, A. (2009). Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*, 30(1-2): 1–12.
- Frankowski, R., Kobierecki, M., Wittczak, A., Różycka-Kosmalska, M., Pietras, T., Sipowicz, K., Kosmalski, M. (2023). Type 2 Diabetes Mellitus, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Metabolic Repercussions: The Vicious Cycle and Its Interplay with Inflammation. *Int J Mol Sci*, 24(11): 9677.
- Gastaldelli, A. (2011). Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 93 (Suppl 1): S60–S65.
- Gerich, J.E. (2000). Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(6): 2113–2115.
- Ghafouri, A., Hosseini, S., Shidfar, S., Kamalinejad, M., AghaHosseini, F., Heydari, I., Shidfar, F. (2020). The effect of Aqueous, Ethanol extracts of Rheum ribes on insulin sensitivity, inflammation, oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Herbal Medicine*, 24: 100389.
- Gharnit, N., Ennabili, A. (2015). Categories of Carob Tree (*Ceratonia siliqua* L.) from Morocco. *International Journal of Fruit Science*, 16(3): 259–274.
- Ghasemi Gojani, E., Rai, S., Norouzkhani, F., Shujat, S., Wang, B., Li, D., Kovalchuk, O., Kovalchuk, I. (2024). Targeting β -Cell Plasticity: A Promising Approach for Diabetes Treatment. *Curr Issues Mol Biol*, 46(7): 7621–7667.
- Ghasemi, A., Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI J*, 22: 274–294.
- Ghasemi-Dehnoo, M., Amini-Khoei, H., Lorigooini, Z., Rafieian-Kopaei, M. (2020). Oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(10): 431–438.
- Giustarini, D., Milzani, A., Dalle-Donne, I., Rossi, R. (2023). How to Increase Cellular Glutathione. *Antioxidants (Basel)*, 12(5): 1094.
- Goulas, V., Hadjisolomou, A. (2019). Dynamic changes in targeted phenolic compounds and antioxidant potency of carob fruit (*Ceratonia siliqua* L.) products during in vitro digestion. *Lwt*, 101: 269–275.
- Goulas, V., Stylos, E., Chatziathanasiadou, M.V., Mavromoustakos, T., Tzakos, A.G. (2016). Functional Components of Carob Fruit: Linking the Chemical and Biological Space. *International journal of molecular sciences*, 17(11): 1875.
- Goyal, S.N., Reddy, N.M., Patil, K.R., Nakhate, K.T., Ojha, S., Patil, C.R., Agrawal, Y.O. (2016). Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal

- model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chem Biol Interact*, 244: 49–63.
- Gundala, N.K.V., Naidu, V.G.M., Das, U.N. (2018). Amelioration of streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats by arachidonic acid. *Biochem Biophys Res Commun*, 496(1): 105–113.
- Gupta, R.C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., Roufogalis, B.D. (2017). Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol Metab Syndr*, 9: 1-12.
- Gurley, B.J., Tonsing-Carter, A., Thomas, S.L., Fifer, E.K. (2018). Clinically Relevant Herb-Micronutrient Interactions: When Botanicals, Minerals, and Vitamins Collide. *Adv Nutr*, 9(4): 524S–532S.
- Gwozdzinski, L., Bernasinska-Slomczewska, J., Wiktorowska-Owczarek, A., Kowalczyk, E., Pieniazek, A. (2023). Diosmin and Bromelain Stimulate Glutathione and Total Thiols Production in Red Blood Cells. *Molecules*, 28(5): 2291.
- Hamed, N.A.M. (2016). Alterations in hematological parameters: could it be a marker in diabetes mellitus. *BAOJ Diabetes*, 2(1): 1–9.
- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci*, 11(4): 1365–1402.
- Haque, M.F., El-Nashar, H. A.S., Akbor, M.S., Alfaifi, M., Bappi, M.H., Chowdhury, A.K., Hossain, M.K., El-Shazly, M., Albayouk, T., Saleh, N., Islam, M.T. (2024). Anti-inflammatory activity of d-pinitol possibly through inhibiting COX-2 enzyme: *in vivo* and *in silico* studies. *Front Chem*, 12: 1366844.
- Harris, E.H. (2005). Elevated liver function tests in type 2 diabetes. *Clinical diabetes*, 23(3): 115–119.
- Hazra, P., Istiak, A.S.M.E., Koly, K.N., Akter, F., Ferdous, M.F., Das, S.R., Hasan, M.I., Haque, A., Hayat, S., Sultana, N., Rafiq, K. (2023). Comparative Efficacy of Combined Formulation of *Andrographis paniculata*, *Lagerstroemia speciosa* and *Tribulus terrestris* with Glimepiride on Renal and Pancreatic Injury in Alloxan Induced Type-1 Diabetic Mice. *European Journal of Veterinary Medicine*, 3(3): 14-20.
- Hirano, T. (2018). Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 25(9): 771–782.
- Hsieh, P.S., Ho, H.H., Tsao, S.P., Hsieh, S.H., Lin, W. Y., Chen, J.F., Kuo, Y.W., Tsai, S.Y., Huang, H.Y. (2021). Multi-strain probiotic supplement attenuates streptozotocin-induced type-2 diabetes by reducing inflammation and β -cell death in rats. *PloS One*, 16(6): e0251646.
- Hurst, E.A., Homer, N.Z., Mellanby, R.J. (2020). Vitamin D Metabolism and Profiling in Veterinary Species. *Metabolites*, 10(9): 371.
- Hussain, A., Arif, M.R., Ahmed, A., Laaraj, S., Firdous, N., Ali, M.Q., Fatima, H., Yaqub, S., Kauser, S., Nisar, R., Gorski, F.I., Mueen-Ud-Din, G., Elfazazi, K. (2024). Evaluation of carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) pods, through three different drying techniques, and ultrasonic assisted extraction, for presence of bioactives. *South African Journal of Botany*, 173: 388-396.
- Ighodaro, O.M., Adeosun, A.M., Akinloye, O.A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Kaunas)*, 53(6): 365–374.

- Ikram, A., Khalid, W., Wajeeha Zafar, K.U., Ali, A., Afzal, M.F., Aziz, A., Faiz Ul Rasool, I., Al-Farga, A., Aqlan, F., Koraqi, H. (2023). Nutritional, biochemical, and clinical applications of carob: A review. *Food Sci Nutr*, 11(7): 3641–3654.
- Ingelfinger, J.R., Jarcho, J.A. (2017). Increase in the Incidence of Diabetes and Its Implications. *The N Engl J Med*, 376(15): 1473–1474.
- Islam, M.S., Indrajit, M. (2012). Effects of xylitol on blood glucose, glucose tolerance, serum insulin and lipid profile in a type 2 diabetes model of rats. *Ann Nutr Metab*, 61(1): 57–64.
- Iwara, I.A., Mboso, E.O., Ibor, O.R., Elot, K., Igajah, C., Bassey, A.A., Eteng, O.E., Mgbeje, B.I.A., Igile, G.O., Eteng, M.U., Arukwe, A. (2023). Modulatory effects of extract of *Heinsia crinita* against fructose/streptozotocin-induced oxidative stress in diabetic rat models. *Heliyon*, 9(11): e21308.
- Janapati, Y.K., Junapudi, S., Dachani, S.R. (2021). Optimization of Diabetes by Herbal Medicine. *Technological Innovation in Pharmaceutical Research*, 6: 1–18.
- Jomova, K., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K., Valko, M. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol*, 98(5): 1323–1367.
- Juan, C.A., Pérez de la Lastra, J.M., Plou, F.J., Pérez-Lebeña, E. (2021). The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci*, 22(9): 4642.
- Jung, M., Park, M., Lee, H.C., Kang, Y.H., Kang, E.S., Kim, S.K. (2006). Antidiabetic agents from medicinal plants. *Curr Med Chem*, 13(10): 1203–1218.
- Jurkovič, S., Osredkar, J., Marc, J. (2008). Molecular impact of glutathione peroxidases in antioxidant processes. *Biochemia Medica*, 18(2): 162–174.
- Kalamkar, S., Acharya, J., Kolappurath Madathil, A., Gajjar, V., Divate, U., Karandikar-Iyer, S., Goel, P., Ghaskadbi, S. (2022). Randomized Clinical Trial of How Long-Term Glutathione Supplementation Offers Protection from Oxidative Damage and Improves HbA1c in Elderly Type 2 Diabetic Patients. *Antioxidants (Basel)*, 11(5): 1026.
- Kane, J.P., Pullinger, C.R., Goldfine, I.D., Malloy, M.J. (2021). Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*, 61: 21–27.
- Katzke, V., Johnson, T., Sookthai, D., Hüsing, A., Kühn, T., Kaaks, R. (2020). Circulating liver enzymes and risks of chronic diseases and mortality in the prospective EPIC-Heidelberg case-cohort study. *BMJ Open*, 10(3): e033532.
- Khan, M.A.B., Hashim, M.J., King, J.K., Govender, R.D., Mustafa, H., Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*, 10(1): 107–111.
- Khin, P.P., Lee, J.H., Jun, H.S. (2023). Pancreatic beta-cell dysfunction in type 2 diabetes. *European Journal of Inflammation*, 21: 1721727X231154152.
- Kidd, P.M. (1997). Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*, 2(3): 155–176.
- Kimani, C.N., Reuter, H., Kotzé, S.H., Muller, C.J.F. (2023). Regeneration of Pancreatic Beta Cells by Modulation of Molecular Targets Using Plant-Derived Compounds:

Pharmacological Mechanisms and Clinical Potential. *Curr Issues Mol Biol*, 45(8): 6216–6245.

- Kottaisamy, C.P.D., Raj, D.S., Prasanth Kumar, V., Sankaran, U. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab Anim Res*, 37(1): 23.
- Kotwas, A., Karakiewicz, B., Zabielska, P., Wieder-Huszla, S., Jurczak, A. (2021). Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. *Arch Public Health*, 79(1): 110.
- Krokou, A., Stylianou, M., Agapiou, A. (2019). Assessing the volatile profile of carob tree (*Ceratonia siliqua* L.). *Environ Sci Pollut Res Int*, 26(35): 35365–35374.
- Kuchmerovska, T.M., Donchenko, G.V., Tychonenko, T.M., Guzyk, M.M., Yanitska, L.V., Stepanenko, S.P., Klimenko, A.P. (2012). Nicotinamide influence on functional state of pancreatic cells. *Ukrainian Biochemical Journal*, 84: 81–88.
- Kuhn, V., Diederich, L., Keller, T.C.S., Kramer, C.M., Lückstädt, W., Panknin, C., Suvorava, T., Isakson, B.E., Kelm, M., Cortese-Krott, M.M. (2017). Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*, 26(13): 718–742.
- Küçükkurt, İ., Kan, F., İnce, S., Demirel, H.H., Akbel, E., Arslan Acaröz, D. (2023). Investigation of Antioxidant and Histopathological Effects of Aqueous and Ethanol Extracts Obtained from *Sideritis akmanii*. *Kocatepe Veterinary Journal*, 16(3): 383-392.
- Laaraj, S., Hussain, A., Mouhaddach, A., Noutfia, Y., Gors, F.I., Yaquub, S., Hussain, I., Nisar, R., Salmaoui, S., Elfazazi, K. (2024). Nutritional benefits and Antihyperglycemic potential of carob fruit (*Ceratonia siliqua* L.): An overview. *Ecological Engineering Environmental Technology*, 25:124–132.
- Laaraj, S., Salmaoui, S., Addi, M., El-Rhoutais, C., Tikent, A., Elbouzidi, A., Taibi, M., Hano, C., Noutfia, Y., Elfazazi, K. (2023). Carob (*Ceratonia siliqua* L.) seed constituents: A comprehensive review of composition, chemical profile, and diverse applications. *Journal of Food Quality*, 2023(1): 3438179.
- Lahiri, S.S. (2022). Fly ash: Safety and health issues. In: Handbook of Fly Ash. Ed: Kar, K.K., Butterworth-Heinemann, Elsevier, p:77-224
- Le, T.N., Bright, R., Truong, V.K., Li, J., Juneja, R., Vasilev, K. (2025). Key biomarkers in type 2 diabetes patients: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*, 27(1): 7–22.
- Lei, X., Zhou, Q., Wang, Y., Fu, S., Li, Z., Chen, Q. (2023). Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*, 13(1): 12343.
- Li, Y., Si, D., Sabier, M., Liu, J., Si, J., Zhang, X. (2023). Guideline for screening antioxidant against lipid-peroxidation by spectrophotometer. *eFood*, 4(2): e80.
- Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., Song, X., Ren, Y., Shan, P.F. (2020). Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*, 10(1): 14790.
- Liu, J., Han, X., Zhang, T., Tian, K., Li, Z., Luo, F. (2023). Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy. *J Hematol Oncol*, 16(1): 116.
- Lomaestro, B.M., Malone, M. (1995). Glutathione in health and disease: pharmacotherapeutic issues. *Ann Pharmacother*, 29(12): 1263–1273.

- Lopes, J.D.S., Lima, A.B.S., Cangussu, R.R.D.C., Silva, M.V.D., Ferrão, S.P.B., Santos, L.S. (2022). Application of spectroscopic techniques and chemometric methods to differentiate between true cinnamon and false cinnamon. *Food Chem*, 368: 130746.
- López-Sánchez, J., Moreno, D.A., García-Viguer, C. (2018). D-pinitol, a highly valuable product from carob pods: Health-promoting effects and metabolic pathways of this natural super-food ingredient and its derivatives. *AIMS agriculture and food*, 3(1): 41-63.
- Lu, S.C., Ge, J.L., Kuhlenkamp, J., Kaplowitz, N. (1992). Insulin and glucocorticoid dependence of hepatic gamma-glutamylcysteine synthetase and glutathione synthesis in the rat. Studies in cultured hepatocytes and in vivo. *J Clin Invest*, 90(2): 524-532.
- Lu, S.C. (2009). Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med*, 30(1-2): 42-59.
- Lu, S.C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1830(5): 3143-3153.
- Lutchmansingh, F.K., Hsu, J.W., Bennett, F.I., Badaloo, A.V., McFarlane-Anderson, N., Gordon-Strachan, G.M., Wright-Pascoe, R.A., Jahoor, F., Boyne, M.S. (2018). Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia. *PLoS One*, 13(6): e0198626.
- Mahmoud, A.M. (2013). Hematological alterations in diabetic rats - Role of adipocytokines and effect of citrus flavonoids. *EXCLI J*, 12: 647-657.
- Mandal, M., Varghese, A., Gaviraju, V.K., Talwar, S.N., Malini, S.S. (2019). Impact of hyperglycaemia on molecular markers of oxidative stress and antioxidants in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Diabetology*, 8(4): 215-222.
- Manglani, K., Anika, N.N., Patel, D., Jhaveri, S., Avanthika, C., Sudan, S., Alimohamed, Z., Tiwari, K. (2024). Correlation of Leptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 16(4): e57667.
- Marcinkowska, E. (2020). The vitamin D system in humans and mice: similar but not the same. *Reports*, 3(1): 1.
- Mathieu, C., Gysemans, C., Giulietti, A., Bouillon, R. (2005). Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, 48(7): 1247-1257.
- Matsui, R., Ferran, B., Oh, A., Croteau, D., Shao, D., Han, J., Pimentel, D.R., Bachschmid, M.M. (2020). Redox Regulation via Glutaredoxin-1 and Protein S-Glutathionylation. *Antioxid Redox Signal*, 32(10): 677-700.
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7): 412-419.
- Matuschik, L., Riabov, V., Schmuttermair, C., Sevastyanova, T., Weiss, C., Klüter, H., Kzhyshkowska, J. (2022). Hyperglycemia Induces Inflammatory Response of Human Macrophages to CD163-Mediated Scavenging of Hemoglobin-Haptoglobin Complexes. *Int J Mol Sci*, 23(3): 1385.
- Menezes, R., Matafome, P., Freitas, M., García-Conesa, M.T. (2022). Updated Information of the Effects of (Poly)phenols against Type-2 Diabetes Mellitus in Humans: Reinforcing the Recommendations for Future Research. *Nutrients*, 14(17): 3563.
- Micheletti, C., Medori, M.C., Bonetti, G., Iaconelli, A., Aquilanti, B., Matera, G., Bertelli, M. (2023). Effects of Carob Extract on the Intestinal Microbiome and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ter*, 174(Suppl 2(6)): 169-172.

- Morin, G., Guiraut, C., Perez Marcogliese, M., Mohamed, I., Lavoie, J.C. (2019). Glutathione Supplementation of Parenteral Nutrition Prevents Oxidative Stress and Sustains Protein Synthesis in Guinea Pig Model. *Nutrients*, 11(9): 2063.
- Mosavat, M., Mirsanjari, M., Arabiat, D., Smyth, A., Whitehead, L. (2021). The Role of Sleep Curtailment on Leptin Levels in Obesity and Diabetes Mellitus. *Obes Facts*, 14(2): 214–221.
- Moumou, M., Mokhtari, I., Milenkovic, D., Amrani, S., Harnafi, H. (2023). Carob (*Ceratonia siliqua* L.): A Comprehensive Review on Traditional Uses, Chemical Composition, Pharmacological Effects and Toxicology (2002-2022). *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 13(3): 179–223.
- Mughni, A., Ekasaputra, V.M., Susanto, R.T., Prasetya, A.T., Putranto, I., Erlangga, D. (2023). HOMA-IR level in obese type 2 diabetic rat model treated by Sleeve gastrectomy and pancreatic omentoplasty. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 40(1): 27-30.
- Nakamura, T., Terajima, T., Ogata, T., Ueno, K., Hashimoto, N., Ono, K., Yano, S. (2006). Establishment and pathophysiological characterization of type 2 diabetic mouse model produced by streptozotocin and nicotinamide. *Biol Pharm Bull*, 29(6): 1167–1174.
- Nasar-Abbas, S.M., E-Huma, Z., Vu, T.H., Khan, M.K., Esbenshade, H., Jayasena, V. (2016). Carob Kibble: A Bioactive-Rich Food Ingredient. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 15(1): 63–72.
- Nasef, N.A., Mehta, S., Ferguson, L.R. (2017). Susceptibility to chronic inflammation: an update. *Arch Toxicol*, 91(3): 1131–1141.
- Navarro, J.A., Decara, J., Medina-Vera, D., Tovar, R., Suarez, J., Pavón, J., Serrano, A., Vida, M., Gutierrez-Adan, A., Sanjuan, C., Baixeras, E., Fonseca, F.R. (2020). D-Pinitol from *Ceratonia siliqua* Is an Orally Active Natural Inositol That Reduces Pancreas Insulin Secretion and Increases Circulating Ghrelin Levels in Wistar Rats. *Nutrients*, 12(7): 2030.
- Ndrepepa, G. (2021). Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease—a narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 6: 6.
- Nemet, M., Vasilíć, M., Tomas, A. (2022). Lipid-Lowering Effects of Carob Extracts (*Ceratonia siliqua*): Proposed Mechanisms and Clinical Importance. *Front Pharmacol*, 13: 921123.
- Nguyen T., Aparicio M., Saleh M. A. (2017). Lipid Profiling of the Carob Fruit (*Ceratonia Siliqua* L.) Using GC/LC/QTOF Accurate Mass Spectrometry. *SOJ Chromatographic Science*, 3(1): 6
- Noyan, A. (1998). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 10.Baskı, Meteksan, Ankara, s: 899-993.
- Nzekwe, S., Morakinyo, A., Oguntibeju, O., Ayeleso, A. (2020). Effect of taraxacum officinale leaf extract on liver antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic male wistar rats. *African Journal of Biomedical Research*, 23(3): 421-428.
- Olaniyi, K.S., Amusa, O.A., Akinnagbe, N.T., Ajadi, I.O., Ajadi, M.B., Agunbiade, T.B., Michael, O.S. (2021). Acetate ameliorates nephrotoxicity in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats: Involvement of xanthine oxidase activity. *Cytokine*, 142: 155501.
- Olaogun, I., Farag, M., Hamid, P. (2020). The Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus in Non-obese Individuals: An Overview of the Current Understanding. *Cureus*, 12(4): e7614.
- Othman, A.I., El-Sawi, M.R., El-Missiry, M.A., Abukhalil, M.H. (2017). Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardiometabolic

- risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*, 94: 362–373.
- Oudeh, S., Javahery Vayghan, A., Ahmadi-Hamedani, M. (2023). Duration of the diabetic state altered platelet indices from baseline values in a streptozotocin-induced rat model for type 1 diabetes mellitus. *Vet Clin Pathol*, 52(2): 236–242.
- Özçelik, G., Toprak, D. (2015). Bitkisel Tedavi Neden Tercih Ediliyor?. *Ankara Medical Journal*, 15(2): 48-58.
- Özdek, U., Yıldırım, S. Değer, Y. (2020). The effect of *Diplotaenia turcica* root extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turkish Journal of Biochemistry*, 45(2): 213-222.
- Pais, G.M., Chang, J., Liu, J., Scheetz, M.H. (2022). A translational rat model to assess glomerular function changes with vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*, 59(5): 106583.
- Parlak, T.M., Traş, B. (2024). Çöven Ekstraktı, Tahin, Saponin ve Sesaminin Tip 2 Diyabetik Farelerde Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. *Van Veterinary Journal*, 35(2): 120-124.
- Pathan, S.B., Jawade, P., Lalla, P. (2020). Correlation of Serum Urea and Serum Creatinine in Diabetics patients and normal individuals. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 7(1): 45-48.
- Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Wong, M.L., Licinio, J. (2012). Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(Suppl 3): S549–S555.
- Pearson, E.R. (2019). Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*, 62(7): 1107–1112.
- Pellegrini, V., La Grotta, R., Carreras, F., Giuliani, A., Sabbatinelli, J., Olivieri, F., Berra, C.C., Ceriello, A., Praticchizzo, F. (2024). Inflammatory Trajectory of Type 2 Diabetes: Novel Opportunities for Early and Late Treatment. *Cells*, 13(19): 1662.
- Petrović, M., Jovanović, M., Lević, S., Nedović, V., Mitić-Ćulafić, D., Semren, T.Ž., Veljović, S. (2022). Valorization potential of *Plantago major* L. solid waste remaining after industrial tincture production: Insight into the chemical composition and bioactive properties. *Waste and Biomass Valorization*, 13: 1639–1651.
- Picó, C., Palou, M., Pomar, C.A., Rodríguez, A.M., Palou, A. (2022). Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*, 23(1): 13–30.
- Pillai, S.I., Subramanian, S.P., Kandaswamy, M. (2013). A novel insulin mimetic vanadium-flavonol complex: synthesis, characterization and in vivo evaluation in STZ-induced rats. *Eur J Med Chem*, 63: 109–117.
- Pisoschi, A.M., Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97: 55–74.
- Prabu, N.R., Patil, V.P. (2020). Is Immature Granulocyte Count a Potential Prognostic Marker for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding? A New Road to Explore. *Indian J Crit Care Med*, 24(9): 750–752.
- Qasem, M.A., Noordin, M.I., Arya, A., Alsalahi, A., Jayash, S.N. (2018). Evaluation of the glycemic effect of *Ceratonia siliqua* pods (Carob) on a streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rat model. *PeerJ*, 6: e4788.
- Rafaqat, S., Rafaqat, S. (2023). Role of hematological parameters in pathogenesis of diabetes mellitus: a review of the literature. *World Journal of Hematology*, 10(3): 25-41.
- Rafaqat, S., Sattar, A., Khalid, A., Rafaqat, S. (2023). Role of liver parameters in diabetes mellitus - a narrative review. *Endocr Regul*, 57(1): 200–220.

- Raftos, J.E., Whillier, S., Kuchel, P.W. (2010). Glutathione synthesis and turnover in the human erythrocyte: alignment of a model based on detailed enzyme kinetics with experimental data. *J Biol Chem*, 285(31): 23557–23567.
- Rahman, M.S., Hossain, K.S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E.O., Rahman, M.A., Hannan, M.A., Uddin, M.J., Pang, M.G. (2021). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci*, 22(12): 6403.
- Rajendiran, D., Packirisamy, S., Gunasekaran, K. (2018). A review on role of antioxidants in diabetes. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*, 11(2): 48-53.
- Rajesh, R., Sreekala, A. (2020). Characterisation of streptozotocin induced diabetes mellitus in Wistar albino rats-A histological and haematological perspective. *MedPulse International Medical Journal Anatomy*, 13(2): 33-36.
- Rajkovic, N., Zamaklar, M., Lalic, K., Jotic, A., Lukic, L., Milicic, T., Singh, S., Stosic, L., Lalic, N.M. (2014). Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *Int J Environ Res Public Health*, 11(4): 4049–4065.
- Ramchandani, N., Ellis, M.K., Jain, S., Bhandari, S., Anhalt, H., Maclaren, N.K., Ten, S. (2010). Basal insulin requirements on continuous subcutaneous insulin infusion during the first 12 months after diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*, 4(3): 610–614.
- Rehman, K., Akash, M.S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M.I., Rasul, A. (2017). Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 27(3): 229–236.
- Riaz, R., Parveen, S., Shafiq, N., Ali, A., Rashid, M. (2025). Virtual screening, ADME prediction, drug-likeness, and molecular docking analysis of *Fagonia indica* chemical constituents against antidiabetic targets. *Mol Divers*, 29(2): 1139–1160.
- Roseiro, L.B., Duarte, L.C., Oliveira, D.L., Roque, R., Bernardo-Gil, M.G., Martins, A.I., Sepúlveda, C., Almeida, J., Meireles, M., Gírio, F.M., Rauter, A.P. (2013). Supercritical, ultrasound and conventional extracts from carob (*Ceratonia siliqua* L.) biomass: Effect on the phenolic profile and antiproliferative activity. *Industrial Crops and Products*, 47: 132-138.
- Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., Del Valle, H.B. (2011). (eds) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, National Academies Press, Washington, p: 75-124.
- Rtibi, K., Selmi, S., Jabri, M.A., Mamadou, G., Limas-Nzouzi, N., Sebai, H., El-Benna, J., Marzouki, L., Etoe, B., Amri, M. (2016). Effects of aqueous extracts from *Ceratonia siliqua* L. pods on small intestinal motility in rats and jejunal permeability in mice. *RSC advances*, 6(50): 44345-44353.
- Rtibi, K., Selmi, S., Grami, D., Saidani, K., Sebai, H., Amri, M., Eto, B., Marzouki, L. (2017). *Ceratonia siliqua* L. (immature carob bean) inhibits intestinal glucose absorption, improves glucose tolerance and protects against alloxan-induced diabetes in rat. *J Sci Food Agric*, 97(8): 2664–2670.
- Ruiz-Pozo, V.A., Tamayo-Trujillo, R., Cadena-Ullauri, S., Frias-Toral, E., Guevara-Ramírez, P., Paz-Cruz, E., Chapela, S., Montalván, M., Morales-López, T., Simancas-Racines, D., Zambrano, A.K. (2023). The Molecular Mechanisms of the Relationship between Insulin Resistance and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Nutrients*, 15(16): 3585.
- Ruskovska, T., Maksimova, V., Milenkovic, D. (2020). Polyphenols in human nutrition: from the in vitro antioxidant capacity to the beneficial effects on cardiometabolic health and

- related inter-individual variability - an overview and perspective. *Br J Nutr*, 123(3): 241–254.
- Rydosz, A. (2022). Diabetes without needles. Academic Press, Elsevier, p: 27-92.
- Salazar, J.H. (2014). Overview of urea and creatinine. *Laboratory medicine*, 45(1): e19-e20.
- Salazar-García, M., Corona, J.C. (2021). The Use of Natural Compounds as a Strategy to Counteract Oxidative Stress in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 22(13): 7009.
- Santonocito, D., Granata, G., Geraci, C., Panico, A., Siciliano, E.A., Raciti, G., Puglia, C. (2020). Carob Seeds: Food Waste or Source of Bioactive Compounds?. *Pharmaceutics*, 12(11): 1090.
- Seino, S., Shibasaki, T., Minami, K. (2011). Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest*, 121(6): 2118–2125.
- Setyawati, T., Adawiyah, R., Walanda, R.M., Chandra, R. (2022). Effectiveness of moringa oleifera on triglyceride levels in diabetic wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced with streptozotocin (STZ). *IOP Conference Series. Earth and Environmental Science*, 1075(1): 12020.
- Shrivastav, D., Kumbhakar, S.K., Srivastava, S., Singh, D.D. (2024). Natural product-based treatment potential for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *World J Diabetes*, 15(7): 1603–1614.
- Silvagno, F., Vernone, A., Pescarmona, G.P. (2020). The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel)*, 9(7): 624.
- Simon, C., Brandenberger, G. (2002). Ultradian oscillations of insulin secretion in humans. *Diabetes*, 51(Suppl 1): S258–S261.
- Singh, A., Varma, R. (2018). Role of Platelet Distribution Width (PDW) and Plateletcrit in the Assessment of Nonthrombocytopenic Preeclampsia and Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India*, 68(4): 289–293.
- Singh, R., Gholipourmalekabadi, M., Shafikhani, S.H. (2024). Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15: 1359685.
- Smith, G.S., Walter, G.L., Walker, R.M. (2013). Clinical pathology in non-clinical toxicology testing. In: Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic pathology. Eds: Haschek, W. M., Rousseaux C.G., Wallig M.A., Academic Press, Elsevier, p: 565-594.
- Socorro, M., Esni, F. (2017). Pancreatic Regeneration: Models, Mechanisms, and Inconsistencies. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI: 10.3998/panc.2017.03
- Soliman, N.A. (2001). Effect of experimentally induced diabetes mellitus on serum leptin level and the role of insulin replacement therapy. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 3(1): 190-208.
- Sotler, R., Poljšak, B., Dahmane, R., Jukić, T., Pavan Jukić, D., Rotim, C., Trebše, P., Starc, A. (2019). Prooxidant Activities Of Antioxidants And Their Impact On Health. *Acta Clin Croat*, 58(4): 726–736.
- Srinivasan, S., Pari, L. (2012). Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 195(1): 43–51.
- Srinivasan, S., Sathish, G., Jayanthi, M., Muthukumaran, J., Muruganathan, U., Ramachandran, V. (2014). Ameliorating effect of eugenol on hyperglycemia by attenuating the key

- enzymes of glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, 385(1-2): 159–168.
- Sugden, M., Holness, M. (2011). Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: implications for atherogenesis and treatment. *Clinical Lipidology*, 6(4): 401–411
- Szablewski, L. (2025). Associations Between Diabetes Mellitus and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*, 26(2): 542.
- Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med (Maywood)*, 237(5): 481–490.
- Taderegew, M.M., Gebremariam, T., Tareke, A.A., Woldeamanuel, G.G. (2020). Anemia and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending Debre Berhan Referral Hospital, North-East Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *J Blood Med*, 11: 47–58.
- Tan, M., Yin, Y., Ma, X., Zhang, J., Pan, W., Tan, M., Zhao, Y., Yang, T., Jiang, T., Li, H. (2023). Glutathione system enhancement for cardiac protection: pharmacological options against oxidative stress and ferroptosis. *Cell Death Dis*, 14(2): 131.
- Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 6(3): 456–480.
- Thomas, C., Thomas, L. (2009). Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int*, 106(51-52): 849–854.
- Tomkin, G.H., Owens, D. (2017). Diabetes and dyslipidemia: characterizing lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 10: 333–343.
- Uluışık, D., Keskin, E., Hatipoğlu, D. (2019). A study on effect of melatonin in dyslipidemia caused by experimentally diabetes. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 21(1): 117–121.
- Unuofin, J.O., Lebelo, S.L. (2020). Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 1356893.
- Vafaei, A., Mohammadi, S., Fazel, A., Soukhtanloo, M., Mohammadipour, A., Beheshti, F. (2018). Effects of carob (*Ceratonia siliqua*) on sperm quality, testicular structure, testosterone level and oxidative stress in busulfan-induced infertile mice. *Pharmaceutical Sciences*, 24(2): 104–111.
- Vairetti, M., Di Pasqua, L.G., Cagna, M., Richelmi, P., Ferrigno, A., Berardo, C. (2021). Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel)*, 10(3): 364.
- Van de Vyver, M. (2023). Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *J Endocrinol*, 257(1): e220271.
- Vázquez-Meza, H., Vilchis-Landeros, M.M., Vázquez-Carrada, M., Uribe-Ramírez, D., Matuz-Mares, D. (2023). Cellular Compartmentalization, Glutathione Transport and Its Relevance in Some Pathologies. *Antioxidants (Basel)*, 12(4): 834.
- Verep, D., Ateş, S., Karaoğlu, E. (2023). A Review of Extraction Methods for Obtaining Bioactive Compounds in Plant-Based Raw Materials. *Journal of Bartın Faculty of Forestry*, 25(3): 492–513.
- Vergès, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. *Diabetologia*, 58(5): 886–899.
- Vilas-Boas, A.M., Brassesco, M.E., Quintino, A.C., Vieira, M.C., Brandão, T.R.S., Silva, C.L.M., Azevedo, M., Pintado, M. (2022). Particle Size Effect of Integral Carob Flour on

- Bioaccessibility of Bioactive Compounds during Simulated Gastrointestinal Digestion. *Foods*, 11(9): 1272.
- Volpe, C.M.O., Villar-Delfino, P.H., Dos Anjos, P.M.F., Nogueira-Machado, J.A. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis*, 9(2): 119.
- Walter, G.L., Smith, G.S., Walker, R.M. (2013). Interpretation of clinical pathology results in non-clinical toxicology testing. In: Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic pathology. Eds: Haschek, W. M., Rousseaux, C.G., Wallig, M.A., Academic Press, Elsevier, p: 853-892.
- Wang, T., Wang, Y.Y., Shi, M.Y., Liu, L. (2023). Mechanisms of action of natural products on type 2 diabetes. *World J Diabetes*, 14(11): 1603–1620.
- Wang, Y., Yang, P., Yan, Z., Liu, Z., Ma, Q., Zhang, Z., Wang, Y., Su, Y. (2021). The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*, 2021: 6656062.
- Washington, I.M., Van Hoosier, G. (2012). Clinical Biochemistry and Hematology. In: The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. Eds: Suckow, M.A., Stevens, K.A., Wilson, R.P., Academic Press, Elsevier, p: 57–116.
- Wickramasinghe, A.S.D., Kalansuriya, P., Attanayake, A.P. (2021). Herbal Medicines Targeting the Improved β -Cell Functions and β -Cell Regeneration for the Management of Diabetes Mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021: 2920530.
- Wu, G., Fang, Y.Z., Yang, S., Lupton, J.R., Turner, N.D. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*, 134(3): 489–492.
- Wu, J., Atkins, A., Downes, M., Wei, Z. (2023). Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients*, 15(8): 1997.
- Wu, J., Yan, L.J. (2015). Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 8: 181–188.
- Xu, L., Yang, Q., Zhou, J. (2024). Mechanisms of Abnormal Lipid Metabolism in the Pathogenesis of Disease. *Int J Mol Sci*, 25(15): 8465.
- Xue, Y., Daniels, L.B., Maisel, A.S., Iqbal, N. (2014). Cardiac Biomarkers. Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, p: 6.
- Yattoo, M.I., Saxena, A., Gopalakris, A., Alagawany, M., Dhama, K. (2017). Promising antidiabetic drugs, medicinal plants and herbs: An update. *International Journal of Pharmacology*, 13(7): 732-745.
- Yen, F.L., Wu, T.H., Lin, L.T., Lin, C.C. (2007). Hepatoprotective and antioxidant effects of *Cuscuta chinensis* against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol*, 111(1): 123–128.
- Yılmaz, B. (2000). Fizyoloji. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, s: 55-247.
- Yüce, S., Cüre, M.C., Cüre, E., Kiztanir, S., Baştürk, A., Efe, H. (2014). Evaluation of Mean Platelet Volume Before and After Cobalamin Treatment in Patients with Vitamin B12 Deficiency. *Cukurova Medical Journal*, 39:329-35.
- Zareei, S., Boojar, M.M.A., Amanlou, M. (2017). Inhibition of liver alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase by hesperidin and its aglycone hesperetin: An in vitro and in silico study. *Life Sci*, 178: 49–55.
- Zhang, H., Tsao, R. (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, 8: 33-42.

- Zhang, J., An, H., Ni, K., Chen, B., Li, H., Li, Y., Sheng, G., Zhou, C., Xie, M., Chen, S., Zhou, T., Yang, G., Chen, X., Wu, G., Jin, S., Li, M. (2019). Glutathione prevents chronic oscillating glucose intake-induced β -cell dedifferentiation and failure. *Cell Death Dis*, 10(4): 321.
- Zhang, X., Hou, L., Guo, Z., Wang, G., Xu, J., Zheng, Z., Sun, K., Guo, F. (2023). Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis. *Cell Death Discov*, 9(1): 320.
- Zheng, M., Liu, Y., Zhang, G., Yang, Z., Xu, W., Chen, Q. (2023). The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. *Antioxidants (Basel)*, 12(9): 1675.
- Zhu, L., Su, T., Xu, M., Xu, Y., Li, M., Wang, T., Sun, J., Zhang, J., Xu, B., Lu, J., Bi, Y., Wang, W., Xu, Y. (2013). Eosinophil inversely associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults. *PLoS One*, 8(7): e67613.
- Zvetkova, E., Ivanov, I., Koytchev, E., Antonova, N., Gluhcheva, Y., Alexandrova-Watanabe, A., Kostov, G. (2024). Hematological and Hemorheological Parameters of Blood Platelets as Biomarkers in Diabetes Mellitus Type 2: A Comprehensive Review. *Applied Sciences*, 14(11): 4684.