

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP 2 DİYABETLİ SIÇAN MODELİNDE ELEKTRO
AKUPUNKTURUN (EA) HİPERGLİSEMİ VE
OKSİDATİF STRES ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NAWAR IMAD AHMED

Enstitü Anabilim Dalı: Fizyoloji

Tez Danışman: Prof.Dr. Cahit BAĞCI

II. Tez Danışmanı: Prof.Dr. İbrahim TEKEOĞLU

ARALIK-2021

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİP 2 DİYABETLİ SIÇAN MODELİNDE ELEKTRO
AKUPUNKTURUN (EA) HİPERGLİSEMİ VE
OKSİDATİF STRES ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NAWAR IMAD AHMED

Enstitü Anabilim Dalı: Fizyoloji

“Bu tez .././201.. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 03/03/2021 tarihinde 16 sayılı karar ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24/12/2021

NAWAR IMAD AHMED

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini paylaşmasının yanı sıra beni sorgulamaya ve analitik düşünmeye teşvik eden, her türlü insani ve akademik desteğiyle yanımda olan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı sevgili ve değerli hocam danışmanım Sayın Prof. Dr. Cahit BAĞCI' ya, saygı ve sonsuz şükranlarımı, ve bu tezde bana verdiği bütün bilimsel katkılar için Sayın Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü eğitimim süresince yetişmemde değerli katkıları bulunan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Songül DOĞANAY'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitimimde katkıları bulunan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, tez çalışmamın biyokimyasal analizleri aşamalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Hakim ÇELİK ve Araştırma ekipleri Arş. Gör. Dr. Seyhan TAŞKIN ve Dr. Abdullah TAŞKIN'a, teşekkür ederim

Deneyisel çalışma sürecinde bana büyük katkı sağlayan veteriner hekimi Dr.Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU ve çalışmanın yürütülmesinde ve numunelerin toplanması aşamasında yardımcı olan SÜDATEM çalışanı Sayın İbrahim ULUSOY'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim ve bu tezin en büyük manevi ortaklarından annem İQBAL AHMED ve babam İMAD AHMED ve kardeşime HAKAM İMAD'a ve bana her zaman destek veren ve yanımda olan sevgili eşim DAMAIR JASIM'a ve göz aydınlığımız kızlarım JANNAH NAWAR ve ASAL NAWAR'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmamızı maddi açıdan destekleyen (Proje No: 2021-7-24-38) Sakarya Üniversitesi Bilimler Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
ŞEKİLER	vii
TABLolar.....	viii
RESİMLER	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI.....	3
2.2. DİYABETİN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3. DİYABETES MELLİTUSUN SINIFLANDIRMASI	3
2.3.1 İnsüline Bağlı Diyabet Tip 1 Diyabet	4
2.3.2 Otoimmün Tip 1 Diyabet	5
2.3.3 İdiopatik Kaynaklı Tip 1 Diyabet	5
2.3.4. Tip 2 Diyabet	5
2.4. DİYABETÜS MELLİTÜS TANI KRİTERLERİ.....	6
2.5. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI	7
2.6. STREPTOZOTOSİN (STZ).....	7
2.7. OKSİDATİF STRES	8
2.8. SERBEST RADİKAL	8
2.8.1. Serbest Radikal Kaynakları.....	8
2.8.2. Reaktif Oksijen Türler	9
2.8.3. Reaktif Nitrojen Türleri	10
2.8.4.Peroksinitrit (Onoo-)	10
2.8.5. Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri	11
2.8.6. Nükleik Asit ve Deoksiribonükleik Asit'e(DNA)Etkileri	11
2.8.7. Proteinlere Etkileri	12
2.8.8. Karbonhidratlara Etkileri	12

2.8.9. Lipidlere Etkileri ve Lipid Peroksidasyonu	12
2.9. DİYABET VE OKSİDATİF STRES	13
2.9.1 Polyol Yolağı	13
2.9.2. Artmış İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE).....	14
2.9.3. Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonunun Artması	15
3.9.4. Glukozun Otooksidasyonu.....	15
3.9.5. Lipid Peroksidasyonu ve MDA Üretimi	16
2.9.6. Malondialdehit (MDA)	17
2.10. ANTİOKSİDANLAR.....	17
2.10.1. ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	18
2.10.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	18
2.10.1.2. Katalaz	18
2.10.1.3. Glutasyon Peroksidaz(Gpx).....	19
2.10.1.4. Glutasyon Redüktaz(GR)	19
2.10.1.5. Glutasyon-S-Transferaz (GST)	19
2.10.2. ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDANLAR	20
2.10.3. Total Antioksidan Durumu (TAS).....	20
2.10.4. Total oksidan durumu (TOS).....	20
2.10.5. Oksidatif stres indeksi (OSİ)	21
2.11. AKUPUNKTUR TANIMI VE TARİHÇESİ.....	21
2.12. AKUPUNKTURUN ETKİLERİ.....	22
2.12.1 Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	22
2.12.2 İmmün Sistem Üzerine Etkileri	22
2.11.3 Metabolizma Üzerine Etkileri.....	23
2.12.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri.....	23
2.13. AKUPUNKTUR VE OKSİDATİF STRES	24
2.14. AKUPUNKTUR UYGULAMA YÖNTEMLERİ	24
2.14.1 Vücut Akupunkturu	24
2.14.2. Kulak Akupunkturu	25
2.14.3. Elektro-akupunktur	25
2.14.4. Laser Akupunktur	25
2.15. AKUPUNKTURUN UYGULAMA ALANLARI.....	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. DENEY HAVANLARI.....	28
3.2. STREPTOZOTOSİNLE (STZ) DENEYSEL TİP 2 DİYABET OLUŞTURULMASI	30
3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	30
3.4. TOTAL ANTİOKSİDAN TAYİNİ (TAS).....	31
3.5. TOTAL OKSİDAN TAYİNİ (TOS)	31
3.6. OSİ HESAPLANMASI.....	32
3.7. MALONDİALDEHİD (MDA) TAYİNİ.....	32
3.8. KULLANILAN ALETLER, MALZEMELER ve CİHAZLAR	32
3.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. VÜCUT AĞIRLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	34
4.2. AÇLIK KAN ŞEKERİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .	38
4.3. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .	43
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	71
EK.1 Yerel Etik Kurul Onay Formu.....	71
ÖZGEÇMİŞ	72

KISALTMALAR VE SİMGELER

NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
DM	: Diyabet Mellitus .
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RONs	: Reaktif Nitrojen Türleri
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
TÜRDEP	: Türk Diyabet Epidemiyolojisi Araştırma Ekibi
EA	: Elektro-akupunktur
STZ	: Streptozotosin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
Gpx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
TAS	: Total antioksidan seviyeleri
TOS	: Total oksidan seviyeleri
MDA	: Malondialdehit seviyeleri
OSİ	: Oksidatif stres indeksi

ŞEKİLER

Şekil 1: Deney başlangıcında deney gruplarına ait vücut ağırlıkları.....	36
Şekil 2: Deney sonunda deney gruplarına ait vücut ağırlıkları.....	37
Şekil 3: Deney başlangıcından deney sonuna kadar gruplara ait vücut ağırlıkları....	38
Şekil 4: Deney başlangıcında deney gruplarına ait açlık kan şekeri düzeyleri.....	41
Şekil 5: Deney sonunda deney gruplarına ait açlık kan şekeri düzeyleri.	42
Şekil 6: Deney başlangıcından deney sonuna kadar gruplara ait açlık kan şekeri düzeyleri.....	43
Şekil 7: Çalışma gruplarına ait total antioksidan değerleri.....	46
Şekil 8: Çalışma gruplarına ait total oksidan değerleri.....	46
Şekil 9: Çalışma gruplarına oksidatif stres indeksi değerleri.....	47
Şekil 10: Çalışma gruplarına ait Malondialdehit değerleri.....	48

TABLÖLAR

Tablo 1: Reaktif oksijen türleri	9
Tablo 2: Reaktif nitrojen türleri	10
Tablo 3: DSÖ göre akupunktur ile tedavi edilebilecek hastalıkları	27
Tablo 4: Deney gruplarının oluşturulması	29
Tablo 5: Deney gruplarına ait canlı vücut ağırlıkları	35
Tablo 6: Deney gruplarına ait açlık kan şekeri değerleri	40
Tablo 7: Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametreler	45



RESİMLER

Resim 1: Polyol yolağı (Kaneko, Bucciarelli, Hwang, Lee, Yan, Schmidt and Ramasamy 2005).	14
Resim 2: Elektro-akupunktur uygulaması	30
Resim 3: TAS ve TOS tayini.....	31
Resim 4: MDA TAYİNİ.....	32



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada Tip2 diyabet sıçan modelinde Elektro - akupunkturun (EA) hiperglisemi ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: 35 Spurge-Dawley erkek sıçan; Normal yem kontrol (NY), Yüksek yağlı yem (YY), Normal yem+Elktro-akupunktur (N+EA), Diyabet (DM) ve DM+EA olarak beş gruba ayrıldı (n=7). Tip 2DM 4 hafta yüksek yağlı yemden sonra 40 mg/kg streptozotosin (STZ) ile oluşturuldu. EA uygulamaları da bacadaki Zusanli akupunktur noktaları (ST.36) üzerine üç gün de bir (15 Hz 30/dak) olarak 4 hafta uygulandı. Deney öncesi, DM sonrası, EA uygulandıktan sonraki ilk hafta ve deney sonunda ratların ağırlıkları alınarak kan şekerleri ölçüldü. Deney sonu sonra hayvanlar anestezi altında intrakardiyak kan örnekleri alınarak ötenazi edildi. Kan örneklerinde toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS), oksidatif stres indeksi(OSİ) ve Malondialdehit (MDA) seviyeleri ölçüldü.

BULGULAR: Deneyin sonunda açlık kan glukozu seviyelerinde DM grubunda azalış gösterdi ve NY, YY ve N+EA gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlılık gösterdi. TAS düzeyleri, DM ile DM+EA, DM+EA ile NY ve DM ile YY arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur. DM+EA grubundaki değerleri DM grubu ve NY grubu değerlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. TAS değerlerinde NY+EA ile NY istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. TOS değerlerinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. OSİ değerlerine DM+EA ile DM, DM+EA ile NY ve DM ile YY istatistiksel anlamlılık görülmüştür. OSİ değeri DM+EA grubunda DM ve NY göre daha düşük görülmüştür. (MDA) değerlerinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

SONUÇ : EA uygulamalarının Tip 2 DM’de sıçanlarda kan glikozunu düşürmesine karşın yeterli hipoglisemik etki oluşturmamıştır. Ancak uygulama sonuçlarımız toplam antioksidan seviye üzerine pozitif etki göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Elektro-akupunktur, Hiperglisemi, Oksidatif Strses

SUMMARY

INTRODUCTION AND AIM: This study aimed to investigate the effects of Electro-acupuncture (EA) on hyperglycemia and oxidative stress in a rats as a model of Type 2 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: 35 Spurge-Dawley male rats; Normal feed was divided into five groups as control (NY), High-fat feed (YY), Normal feed+Electro-acupuncture (N+EA), Diabetes (DM) and DM+EA (n=7). Type 2DM was induced with 40 mg/kg streptozotocin (STZ) after 4 weeks of high-fat diet. EA applications were also applied on the Zusanli acupuncture points (ST.36) on the leg every three days (15Hz 30/min) for 4 weeks. Before the experiment, after DM, the first week after EA administration and at the end of the experiment, the weights of the rats were taken and their blood glucose was measured. After the end of the experiment, the animals were euthanized by taking intracardiac blood samples under anesthesia. Total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) and Malondialdehyde (MDA) levels were measured in blood samples.

RESULTS: At the end of the experiment, the fasting blood glucose levels decreased in the DM group and showed statistical significance compared to the NY, YY and N+EA groups. TAS levels were statistically significant between DM and DM+EA, DM+EA and NY, and DM and YY. It was observed that the values in the DM+EA group were higher than the values in the DM group and NY group. NY+EA and NY were not statistically significant in TAS values. There was no statistical significance in TOS values. OSI values were statistically significant with DM+EA and DM, DM+EA with NY and DM with YY. OSI value was lower in the DM+EA group than in DM and NY. (MDA) values were not statistically significant.

CONCLUSION: Although electro-acupuncture applications lowered blood glucose in Type 2 DM rats, they did not produce sufficient hypoglycemic effects. However, our application results showed a positive effect on the total antioxidant level.

Keywords: Diabetes, Electro-acupuncture, Hyperglycemia, Oxidative Stress

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüz dünyasında Global bir sorun haline gelen Diyabetes Mellitus (DM) insülin noksanlığı ya da insüline direnç ve/ veya her ikisinin birden sorun olduğu hiperglisemiye eşlik eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozulmalar ile yakından ilişkili, nöronal, oftalmik, renal, kardiyovasküler sistemde, karaciğer ve pankreas gibi dokularda ciddi komplikasyonların gelişmesine neden olan metabolik bir hastalıktır. DM, kontrol altına alınmadığı takdirde ciddi komplikasyonlarla artan morbidite ve mortalite ile birlikte hem birey hem de toplum için büyük bir sağlık sorunu olmaktadır. Bunun yanı sıra yaşam kalitesinin düşmesi de yatsınamaz büyüklüktedir.

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere diyabetli hasta sayısı gittikçe artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 'nun 2020 yılı verilerine göre dünyadaki diyabetli kişi sayısı 463 milyon olup bu sayının 2030 yılında 578 milyona çıkacağı bildirilmektedir (Anonim 2020¹). Ülkemize bakacak olursak 2016 yılında toplam nüfus içindeki oranı % 9.12 iken, 2019 yılında 2016 yılına göre % 13 artarak % 10,2' e ulaşmıştır (Anonim 2020²). DM ve neden olduğu diğer kronik hastalıklarda patolojik rolü uzun yıllardan beri tartışılmaktadır (Matough, Budin, Hamid, Alwahaibi and Mohamed, J 2012).

Hastalığın patogenezinde özellikle erken ve geç dönem komplikasyonlarının oluşumunda hipergliseminin yol açtığı ROS artışına bağlı olarak oluşan oksidatif stresten kaynaklandığı çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalarda belirtilmiştir. Bu çalışmalarda, hipergliseminin, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik strese, sorbitol yol aktivitesi ve hipoksi sonucunda oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sisteminde değişikliğe yol açarak zayıflattığı belirtilmektedir(Kuyvenhoven and Meinders 1999).Yine yapılan deneysel diyabet çalışmaları sonuçları serbest lipid peroksidasyonun ve oksijen radikallerinin arttığını, oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve diyabetin ilerlemesinde rolü olduğunu göstermektedir (Akkaya ve Çelik 2010, Lim ve ark 2012, Kumar, Vasudeva ve Sharma 2012, Zhou ve ark 2013). Dünya çapında 180 milyonu aşkın insan diyabet hastasıdır ve bu sayının ilerleyen bir şekilde arttığı da görülmektedir. Ayrıca, tanı konulduktan sonra yaşam boyu

ilaçla tedavisi gereklidir. Bu nedenle etkili diyabet önleme büyük önem taşımaktadır (Sen and Chakraborty 2015). Geleneksel doğu ilaçlarından biri olan akupunktur, binlerce yıldır çeşitli hastalık türlerini tedavi etmek için terapötik bir teknik olarak kullanılmaktadır. Elektro-akupunktur (EA), akupunktur iğnelerine, akupunktur noktaları adı verilen vücuttaki belirli noktalara yerleştirilirken bir elektrik akımının uygulandığı bir tür geleneksel akupunktur yöntemidir. Son yıllarda ağrıya neden olan patolojiler için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. EA'nın birçok hastalıkta antioksidan etkileri olduğu ve oksidatif stresi antogonize ettiği bir çok çalışmada gösterilmiştir (Zhong-ren, Mei-hong, and Yong-jun 2005). Bacak üzerindeki ST-40 (Fenglong) noktasına uygulanan EA tedavisi hiperlipemik ratlarda dalak, akciğer ve karaciğer dokularında SOD aktivitesini arttırmış, MDA düzeyini düşürdüğü rapor edilmiştir (Xie et al 2008). Bazı çalışmalar, tip 1 ve tip 2 diyabetli hayvan modellerinde akupunkturun hipoglisemik etkisini göstermiştir (Martinez and Peplow 2016, Feng, Fang, Wang and Hao 2018). Diyabetle ilgili olmayan başka çalışmalarda da akupunkturun uygulamalarının antioksidan etkisinin olduğu bildirilmiştir (Siu , Lo and Leung 2005, Guo et al 2014, Yılmaz, Kaya, Kavaklı, Gürbüz ve Yılmaz 2019). Daha önceki birçok çalışma, hastalık ve diyabetten kaynaklanan oksidatif stres ile antioksidan düzeyini azaltan komplikasyonları arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamıştır (Al-Kuraishy, Sami, Hussain and Al-Gareeb 2020, Beyazyıldız et al 2013). Literatürde EA ve diyabet ve antioksidan ilişki konulu çalışmaların yeterince bulunmaması ve konunun öneminin günden güne artması dolayısıyla çalışmamızda Elektro-akupunkturunun hiperglesimi ve oksidatif stres üzerine etkisinin araştırması planlanmıştır. Bu çalışmada Stz ile deneysel diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlarda, Elektroakupunktur uygulamalarının hiperglisemi üzerine etkisinin incelenmesi, irdelenmesi ve elde edilen sonuçlar ile literatüre katkı sunmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI

Diabetes Mellitus: Pankreas bezindeki beta hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonunun sekresyonundaki yetersizlik, insülin etkisindeki veya her ikisindeki yetersizlikten kaynaklanan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile kronik hiperglisemi ile karakterize farklı etiyolojiye sahip bir metabolik bozukluğu tanımlar. Diabetes Mellitusun etkileri arasında uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve çeşitli organların yetersizliği yer alır. Diabetes Mellitus, susuzluk, poliüri, görme bulanıklığı ve kilo kaybı gibi karakteristik semptomlarla ortaya çıkabilir (Alberti and Zimmet 1998). Diyabetle yaşayan insanlar, genel nüfusa göre daha yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir (Ogurtsova ve ark 2017).

2.2. DİYABETİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Yetişkinlerde diyabetin küresel prevalansı devamlı olarak artmaktadır. 2015 Yılında 20-79 yaş arası diyabetli yaklaşık 415 milyon insanın, diyabete bağlı, 5,0 milyon ölümün ve diyabete bağlı toplam küresel sağlık harcamasının 673 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmiştir. 20-79 yaş arası diyabetli insan sayısının 2040 yılına kadar 642 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Ogurtsova ve ark 2017). Türkiye'de ilk diyabet taraması 2000 yılında Türk Diyabet Epidemiyolojisi Araştırma Ekibi (TÜRDEP) tarafından yapılmış ve elde edilen verilere göre erişkin popülasyonunda diyabet prevalansı %7,2 olarak gerçekleşmiştir (Satman ve ark 2002). 2010 yılda yapılan TURDEP-II' taramasında TURDEP-I ile karşılaştırıldığında; diyabette artış oranı yaklaşık 90 % bulmuştur (Satman ve ark 2013, Sen and Chakraborty 2015).

2.3. DİYABETES MELLİTUSUN SINIFLANDIRMASI

Tanı ve tedavi protokolleri açısından diyabetin sınıflandırması büyük bir önem arz etmektedir. Buna göre :

1.Tip 1 Diyabet: Vakaların %90'nı immün aracılı ve %10'unda idiyopatik diyabet şeklindedir.

2.Tip 2 Diyabet: İnsülin direnci, vakaların %90'ında karşılaşılan T2DM'nin ayırt edici özelliğidir, ayrıca B hücre disfonksiyonu, yüksek glukagon (alfa hücre disfonksiyonu) ve inkretinler rol oynamaktadırlar.

3.Diğer Özel Türler Şunları İçerir:

A.İlaça Bağlı Diyabet: Glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksit, b-adrenerjik agonistler, tiazid diüretik, pentamidin vb. Diyabete neden olabilir.

B.Mutasyona Bağlı B-Hücre Fonksiyonu Kusurları: Örnek Monogenetik diyabet sendromları(MODY).

C.İnsülin Etkisindeki Kusurlar: Tip A insülin direnci, lipodistrofi sendromu, leprekonizm ve Rabson Mendenhall sendromudur.

D.Endokrinopatiler: Akromegali, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma ve hipertiroidizm vb. İçerir.

E.Viral Enfeksiyonlar: Konjenital kızamıkçık virüsü enfeksiyonu, Sitomegalo virüs enfeksiyonu, Cocksackie virüsü enfeksiyonu.

F.Ekzokrin Pankreas Hastalıkları: Pankreatit, pankreatektomi, hemokromatoz, kistik fibroz ve neoplazmi içerir.

G.Diyabetle İlişkili Genetik Sendromlar: Örnek Down sendromu.

4.Tip 4 diyabet, gestasyonel diyabeti içerir (Imam 2013, Ahmad 2013).

2.3.1 İnsüline Bağlı Diyabet Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet hastalığı, β hücrenin parçalanması veya tahrip edilmesi neticesinde, insülin salgısının eksikliği ile oluşan ve bu neden ile hayatta kalmak için insüline gerek duyulan bir diyabet türüdür. İnsüline bağımlı diyabet, 25 yaşın altındaki bireylerde görülmesine rağmen, sık olarak 15 yaş altındaki bireylerde akut bir şekilde görülmektedir. Çoğu şeker hastalıkları %10'u insüline bağımlı halindedir. Tip 1 diyabetin immün aracılı ile gelen bir hastalık olduğunu ve beta hücrelerinde oluşan

hasar neticesinde genel olarak bir görüş vardır (Boron, and Boulpaep 2017). Tip 1 DM ikiye ayrılmaktadır.

2.3.2 Otoimmün Tip 1 Diyabet

Genetik olarak etkilenen bireylerde pankreas β hücrelerinin immün aracılı parçalanma neticesi oluşmaktadır. Bu diyabet türünde pankreasın langerhans adacıklarında aktif olarak T lenfositlerin birikmesi söz konusudur. Zamanla ortaya çıkan bu durum otoimmün olarak, β hücrelerinin aşamalı bir şekilde tahrip olması sonucudur. Bunun sonucu olarak β hücrelerinin %80-90' hidrolize olunca belirtileri aniden görünmektedir. Sonuçta pankreasın aldığı glukozu yeterli olarak bir cevap vermemektedir ve sonuçta insülin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (Champe, Harvey and Ferrier 2007, Uygur ve Yavuz 2017).

2.3.3 İdiopatik Kaynaklı Tip 1 Diyabet

Çocukluk çağında oluşan ve immün aracılı semptomlar göstermeyen, insülin yetersizliğinebağlı bir diyabet türüdür. Nedenleri hala tanımlanmamaktadır. β hücreleri için mühim göstergesi olan C peptididir. Şeker hastalığında C peptid seviyeleri hiperglisemi ve glukotoksisite durumlardan negatif bir şekilde etkilenmektedir (Champe , Harvey and Ferrier 2007, Uygur ve Yavuz 2017).

2.3.4. Tip 2 Diyabet

İnsüline bağımlı olmayan diyabet, tip 2 diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetlilerin % 90-95'ini oluşturan bu diyabet şekli, insülin direnci olan ve genellikle göreceli insülin eksikliği olan bireyleri kapsar. En azından başlangıçta ve çoğu zaman yaşamları boyunca, bu bireylerin hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaçları yoktur. Muhtemelen bu diyabet formunun birçok farklı nedeni vardır. Spesifik etiyolojileri bilinmemekle birlikte, β -hücrelerinde otoimmün yıkım meydana gelmez. Bu diyabet formuna sahip hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Hiperglisemi yavaş yavaş geliştiğinden ve erken evrelerde genellikle hastanın diyabetin klasik semptomlarından herhangi birini fark etmesi için yeterince şiddetli olmadığı için diyabetin bu formu genellikle yıllarca teşhis edilmez. Bununla birlikte, bu tür hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar geliştirme riski altındadır.

Bu diyabet formundaki hastalar normal veya yüksek görünen insülin seviyelerine sahip olabilirken, bu diyabetik hastalarda daha yüksek kan şekeri seviyelerinin, β hücresi fonksiyonları normal olsaydı daha da yüksek insülin değerlerine yol açması beklenirdi. Dolayısıyla bu hastalarda insülin salgılanması kusurludur ve insülin direncini kompanse etmek için yetersizdir. Bu diyabet formunun gelişmesinde yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği riski ile artırır. Daha önce gestasyonel diyabetli kadınlarda ve hipertansiyon veya dislipidemili bireylerde daha sık görülür. Genellikle, tip 1 diyabetin otoimmün formundan daha güçlü bir genetik yatkınlıkla ilişkilidir. Bununla birlikte, bu diyabet formunun genetiği karmaşıktır ve tam olarak tanımlanmamıştır (American Diabetes Association 2014).

2.4. DİYABETÜS MELLİTÜS TANI KRİTERLERİ

Klinik olarak diyabetik durum, kan glukoz konsantrasyonunun sürekli yükselmesi ile karakterizedir. Diyabetteki glikoz konsantrasyonları genellikle normal üst sınırı büyük ölçüde aşar. Diyabeti teşhis etmek için tercih edilen yöntem, aşağıda ayrıntılı olarak açıklanan farklı durumlarda kandaki glikoz seviyelerinin ölçülmesine dayanmaktadır:

- I. Rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/ dL (7 mmol/L)
3. Oral glukoz tolerans testi (glukoz oral yoldan verildikten 2 saat sonra plazma glukoz düzeylerinin ölçümü > 200 mg / dL(11.1 mmol/L)
4. HbA1c level of $\geq 6.5\%$

Tip 1 diyabetin semptomları arasında poliüri, polifaji ve susuzluk artışı, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk sayılabilir. Ek olarak, tip 2 diyabetli hastalar bulanık görme, yaraların yavaş iyileşmesi, irritabilite, ellerde veya ayaklarda karıncalanma ve sık sık mesane, vajina ve cilt enfeksiyonları gösterebilir (Giniş ve ark 2012, Mehta and Wolfsdorf 2010, Kaul,Tarr, Ahmad, Kohner and Chibber 2013)

2.5. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Diyabet, hem akut ve hemde kronik komplikasyonlara sahip bir hastalıktır. Hiperglisemi, ketoasidoz, ve laktik asidoz akut metabolik komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Ayrıca makrovasküler ve dejeneratif etki gösteren serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkları kronik komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bununla beraber diyabetik noröpati ,diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati de mikro vasküler hastalığın komplikasyonlarıdır (Yenigün 1995, 1997, Öntürk ve Özbek 2007, Çambay 2011, Forbes ve Cooper 2013).

Diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişiminde en önemli faktörün oksidatif stres olduğu bildirilmiştir (Vural,Sabuncu,Arslan ve Aksoy 2001). Serbest radikallerin ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumundaki artışla birlikte komplikasyonların gelişmesinde çok faktör bulunmaktadır. Örneğin: Protein kinaz C aktivitesi artışı , lipoprotein metabolizmasında değişimi, hücre içi sinyal iletim değişiklikleri ve aldoz redüktaz aktivitesinde artışı gösterilmektedir.

2.6. STREPTOZOTOSİN (STZ)

Deneyisel diyabetin oluşturulmasında kullanılan kimyasal maddeler arasında en etkili ve en çok tercih edilen streptozotosin (STZ) ve alloxan'dır. Bu ajanlar diyabeti oluşturmak için intraperitoneal (ip), intravenöz (IV) parenteral veya subkutan olarak uygulanır. Maddelerin ikisi de pankreasın Langerhans adalarının β hücrelerindeki tahrip yaparak ve DM oluşumuna neden olur (Erbaş 2015). N - (metil nitrosokarbamoil) - α -D-glukozamin bileşimine sahip olan STZ, ilk olarak 1959'da Streptomyces achromogenes'ten izole edilen bir diyabet antibiyotikidir (İrer ve Gülinnaz 2004). DNA alkilasyonu potansiyeline sahip olan STZ, pankreastaki β hücresinin DNA'sını doğrudan parçalayarak insüline bağımlı ve insülden bağımsız diyabet oluşumuna yol açar. STZ'nin toksik etkisi, bileşimindeki glikoz molekülünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte STZ'nin β -hücrelerinde nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'in sentezini azaltarak yıkıma yol açtığı bildirilmektedir (Lenzen 2008, Kılınçarslan 2015). Deneyisel çalışmalarda diyabet oluşturmk amacıyla STZ farklı dozlarda kullanılmaktadır(Chao et al 2018, Öntürk ve Özbek 2007).

2.7. OKSİDATİF STRES

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal hücrel metabolizmanın bir sonucu olarak canlı organizmalar tarafından üretilir. Düşük ve orta konsantrasyonlarda, fizyolojik hücre süreçlerinde işlev görürler, ancak yüksek konsantrasyonlarda, lipitler, proteinler ve DNA gibi hücre bileşenlerinde olumsuz değişiklikler üretirler. Oksidatif stres, RONS üretimi ve bu antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Yani oksidanlar/antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişmesine “oksidatif stres” denir (Liguori et al 2018, Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum ve Kalayci 2012). Serbest radikallerin aşırı üretimi lipidler, proteinler ve DNA gibi biyomolekülleri yok eder. Böylece insanda kanser, diyabet, kalp-damar hastalıkları, yaşlanma ve diğer dejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığa neden olur (Sheikhpour 2012, Uttara, Singh, Zamboni and Mahajan 2009).

2.8. SERBEST RADİKAL

Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla çift olmayan elektron içeren yapılar serbest radikaller olarak adlandırılır. Bu yapı basit bir atom veya karmaşık bir organik molekül olabilir. Dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektronların varlığı serbest radikallerin etkileşimini arttırdığından, serbest radikaller yüksek reaktiviteye sahip kimyasal tiplerdir (Kılınç ve Kılınç, 2002).

2.8.1. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikal iki yoldan endojen ve ekzojen olarak kaynaklanmaktadır. Serbest radikalleri hem hücrede hem de çevrede devamlı bir şekilde üretilmektedir.

A. Endojen Kaynaklar : Hücrede mitokondrial oksijenli solunum esnasında elektron taşıma sistemi tarafından katalize edilen oksijenler, Serbest radikaller yangılarda, sitokinlerin serbest bırakılması sonucunda nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilir, mitokondriyel sitokrom oksidaz , lipit peroksidasyonu, araşidonik asit metabolizması, vücut yorgunluğundan veya zihinsel stres gibi stres koşulları serbest radikallerin üretimine neden olmaktadır, ayrıca kortizol ve katekolaminler gibi stres reaksiyonları sırasında serbest radikal üretim kaynağı olan bazı hormonlar da endojen kaynaklardır (Halliwell and Gutteridge 2015).

B.Eksojen kaynaklar: Bunlar, oksijenin organik bileşiklerle enzimatik olmayan reaksiyonlarını içerir. Serbest radikaller, iyonlaştırıcı radyasyonlarla başlatılan reaksiyonlarda da ortaya çıkar. Sigara dumanı , çevreyi kirleten maddeler, radyasyonlar, ultraviyole ışık, ozon, bazı ilaçlar, ağır metalleri, alkol , böcek ilaçları,temizlik ürünleri, anestezikler ve endüstriyel çözücüler, kloroform gibi ve su kirletici maddelerdir (Karabulut ve Gülay 2016). Serbest radikal oksijenden ve nitrojenden kaynaklanmaktadır.

2.8.2. Reaktif Oksijen Türler

Oksijen, iki eşleşmemiş elektron içerdiğinden radikal bir element olarak kabul edilir. Canlı organizmalardaki en önemli serbest radikallerin oksijeninden oluşur. Reaktif oksijen türleri başta gelen(Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikali, Hidrojen peroksit (H_2O_2), Hidroksil ($OH^{\cdot}$) radikali, Hipokloröz asit ($HOCl$) ve singlet oksijen (O_2)) gibi türler içerir. Serbest oksijen radikallerinin oluşum aşamalarında, moleküler oksijen bir elektronu transfer ederek bir süperoksit radikaline ($O_2^{\cdot-}$) dönüşür. Her ne kadar süperoksit serbest radikal olsa da, tek başına fazla zarar vermez. Süperoksite iki elektron eklenmesiyle yüksek zararlı olan hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Radikal olan ve radikal olmayan oksijen türleri tablo 1 de gösterilmektedir (Taysi, Tascan, Ugur ve Demir 2019).

Tablo 1: Reaktif oksijen türleri

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ	
Radikal olanlar	Radikal omlayanlar
Süperoksit $O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit H_2O_2
Hidroksil $OH^{\cdot}$	Singlet oksijen 1O_2
Peroksil $ROO^{\cdot}$	Ozon O_3
Alkoksil $RO^{\cdot}$	Lipid hidroperoksit $LOOH$
Hidroperoksil $HO_2^{\cdot}$	Hipokloröz asit $HOCl$
Lipidalkoksil $LO^{\cdot}$	Organik peroksit $ROOH$
Ariloksil $ArO^{\cdot}$	Hipobromöz asit $HOBr$

2.8.3. Reaktif Nitrojen Türleri

Nitrik oksit(NO^-) reaktif nitrojen türlerin içersinde yer alan en önemli oksittir. Endotelden türetilen bir gevşeme maddesi yada faktör olarak bilinen NO^- , hücre sinyal iletiminde rol oynayan hem kısa ömürlü ve hem de kısa süreli bir serbest radikal molekülüdür (Taysi, Tascan, Ugur ve Demir 2019). Ortalama olarak yaklaşık (20-30) saniye bir yarı ömrü sahip (20-30) bulunur ve damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentetaz enzimi vasıtasıyla L-arjininden sentezlenir.

Tablo 2: Reaktif nitrojen türleri

REAKTİF NİTROJEN TÜRLERİ	
Radikal omlayanlar	Radikal olanlar
Nitrous asit HNO_2	Nitrik oksid NO^-
Peroksinitrit ONOO^-	Nitrojen dioksid NO_2^-
Peroksinitrous asit ONOOH	
Dinitrojen trioksit N_2O_3	
Dinitrojen tetraoksit N_2O_4	
Nitroksil anyon NO^-	
Azot oksit N_2O	
Nitrosil katyon NO^+	
Nitronyum (nitril) iyonu NO_2^+	
Nitril klorür NO_2Cl	
Alkil peroksinitritler ROONO	

2.8.4. Peroksinitrit (Onoo^-)

1990 Yılında, nitrik oksit ile süperoksit anyonu arasındaki radikal reaksiyonun bir sonucu olarak oluşan güçlü bir oksitleyici(oksidan)madde olan peroksinitrit anyonunun bileşimini tanımlandı (Beckman, Beckman, Chen, Marshall and Freeman 1990). Normal şartlar altında küçük miktarlarda üretilen peroksinitrit, nitrik oksit ve süperoksit difüzyonunu kontrol eden reaksiyonun bir sonucu olarak oluşur (Huie and Padmaja 1993). Peroksinitrit, fizyolojik PH'da nitrik oksit ve süperoksitten daha güçlü bir oksidan olarak kabul edilir (Denicola , Souza and Radi 1998).

Nitrik oksit ve süperoksit konsantrasyonlarının arttığı ve süperoksit dismutaz aktivitesinin azaldığı durumlarda, peroksenitrit seviyesi önemli ölçüde artar (Denicola , Souza and Radi 1998). Peroksenitritin yarı ömrü yaklaşık olarak 10-20 saniyedir ve oksitlenmiş dokuda hasara neden olan oldukça reaktif bir moleküldür (Denicola , Souza and Radi 1998). Birçok hücrenin örneğin: (lökositler, nötrofiller, alveoler makrofajlar, endotel hücreleri, nöronlar ve beyin hücreleri) nitrik oksit ve süperoksiti birlikte üretebileceği ve aynı hücrelerde peroksinitrit oluşturmak üzere birleşebileceği gösterilmiştir. Peroksinitritin oksidan etkisi neden ile , epitelyal ve endotelyal hücrelerine zarar vermenin yanı sıra trombositlerin işlev bozukluğuna ve alyuvarların parçalanmasına neden olur. Peroksinitritin çeşitli zararları vardır örneğin: DNA zincirinin parçalanmasına, kan damar doku hasarı ve aterosklerotik plakların yol oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (Denicola,Rubbo, Rodríguez and Radi 1993).

2.8.5. Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri

Serbest radikaller hücredeki lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asitleri etki ederek hasar meydana getirebilirler. Oluşan hasar derecesi oksidatif stres şiddetine, radikalın türüne ve hedefteki hücreye göre değişir (Cadet and Davies 2017).

2.8.6. Nükleik Asit ve Deoksiribonükleik Asit'e(DNA)Etkileri

Metabolizmada nükleik asitler, ondan türetilen çok sayıda serbest radikallerin yanı sıra patofizyolojik süreçlere ve hücre dışı kaynaklara maruz kalırlar. Nükleik asitlere oksidatif temel hasarın kaynağı ROS dur. Serbest radikallerin, özellikle DNA üzerindeki etkilerine bakan çalışmalar, baz oksidasyonu, tek veya çift iplikli kesintiler, DNA protein çapraz bağlantıları ve zincir içindeki veya arasındaki çapraz bağlantılar gibi DNA hasarını bildirmiştir. DNA daki Oksidatif hasarının onarılamadığı kuşullarda, sonuçların çoğu kromozomal anormallikler ve heterojen zigot kaybı, değişmiş gen ekspresyonu, nihai hücre inhibisyonu, sitotoksiste veya tümör büyümesi ve mutasyonlarla kendini gösterebilir. Serbest radikallerden kaynaklanan DNA hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere bir dizi tümör dışı hastalıkla da ilişkilidir (Evans and Cooke 2004).

2.8.7. Proteinlere Etkileri

Oksidatif stresin bir sonucu olarak oluşan RONS, hücre içi proteinlerin geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyonuna neden olur (Özcan, Erdal, Çakırca veYönden 2015). Hücrelerin içindeki protein yapıları oksitlendiğinde, yan zincirlerinde karbonil grupları oluşur ve bu karbonil protein tipleri protein oksidasyonunun iyi göstergeleri olarak kullanılabilir. Oksidatif stresin bir sonucu olarak protein yapılarının oksidatif modifikasyonları, hücre iskeletini oluşturan protein ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar (Grysczyńska et al 2017).

2.8.8. Karbonhidratlara Etkileri

Glikasyonun ileri son ürünleri (AGEs), fruktoz ve glikoz gibi monosakkaritlerin serbest radikallerinin aracılık ettiği kendiliğinden oksidasyonun bir sonucu olarak oluşur. AGEs'in üretimi hem protein hemd lipid dejenerasyonunu tetiklemektedir (Lawrence, Mavi and Meral 2008). EK olarak AGEs, çeşitli kronik hastalıklar, diyabetik komplikasyonlar ve Alzheimer ilişkilidir (Kobori,Ganesh,Kumano-Kuramochi,Torigoe and Machida 2020).

2.8.9. Lipidlere Etkileri ve Lipid Peroksidasyonu

Doymamış yağ asitleri (çift bağlar içeren)serbest radikallerle daha kolay tepki verir . Bu sebeple, membran lipidleri, hücrenin serbest radikallere karşı en hassas bileşenidir. Membran lipidleri, hücre zarlarının bütünlüğünü korumaktan sorumlu olduğundan, lipidlerin şiddetli oksidasyonu, lipid zarının oluşumunu, yapısını ve dinamiklerini etkiler. Oksidasyonun bir sonucu olarak lipid peroksitler oldukça reaktif bileşikler oluşturur. Oluşan bu bileşikler, DNA ve proteinleri bağlayabilen reaktif bileşiklere indirgenebilir veya reaktif oksijen türlerinde başka bir artışa neden olabilir. Oksidasyon işleminin ilk aşamasında, H atomu, çift bağı bağlayan metilen karbonundan uzaklaştırılır. Oluşan karbon radikali oksijen ile reaksiyona girdiğinde peroksil radikali meydana gelir. Peroksil radikali, H atomunu başka bir lipid molekülünden uzaklaştırır ve bu da lipid hidroperoksil oluşumuna yol açar. Sonucunda, kendi kendini idame ettiren bir zincir reaksiyonu başlar (Gaschler and Stockwell 2017).

2.9. DİYABET VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarında çok önemli bir rol oynar. Kalp, kan damarları ve iskelet kaslarındaki mitokondriyal ROS üretimindeki artış, Diyabet Metabolizmasındaki anormalliklerin artmasına bağlıdır (Giacco and Brownlee 2010). Yukarıda açıklandığı gibi hücreler içindeki antioksidanların aktivitesini aşan oksidanların üretimindeki artışın bir sonucu oksidatif stres isimlendirir. Diyabet komplikasyonlarına zemin hazırlayan ortam, oksidanların üretimindeki artışa ek olarak antioksidan mekanizmanın zayıflaması veya azaltılmasıdır (Jay, Hitomi, and Griending 2006). Diyabette oluşan ve oksidatif ortamlardan sonuçlanan farklı durumlar bulunmaktadır, bunların içerisinde insülin direnci, pankreasdaki B hücrenin işlevinde bozuklukları, glukoz tolerans testi'nde bozulma, mitokondriyal işlevsel bozuklukları ve dislipidemi yer almaktadır (Rochette , Zeller , Cottin and Vergely 2014, Rains and Jain 2011). Diyabet her iki tipinde oluşan ortak nokta olarak hiperglisemi ROS üretiminde artış yaparken yada redox dengesini bozmaya yol açarak oksidatif stres oluşturmaktadır (Rains and Jain 2011). Hiperglisemik doku hasarlarında çeşitli mekanizmaları vardır, hem AGENin reseptörlerinin de ekspresyonunun artması hemde AGE'nin hücre içi artışı, artan glukoz konsantrasyonu polyol yolağının aktivitesini artırması, mitokondriyal elektron transfer zincirinde (ETZ) artmış süperoksit üretimi ve protein kinaz C (PKC) izoformlarının aktivasyonunun artması içinde yer almaktadır. Artan mitokondriyal ROS bu mekanizmalarında temel olarak bulunmaktadır (Giacco and Brownlee 2010, Rains and Jain 2011)

2.9.1 Polyol Yolağı

Polyol yolağında artan ROS üretimi iki tip enzim ile bağlıdır. Birinci bağlantı glukoz metabolizması hızını sınırlamak için enzim aldoz redüktaz glukoz metabolizması hızını azaltmak için ilk adımı kataliz eder. Glukoz substrat aldoz redüktaz tarafından kullandığında NADPH vasıtasıyla sorbitole dönüştürülmektedir. İkinci bağlantılı enzim, sorbitol dehidrogenaz, kofaktör olan (NAD⁺) vasıtasıyla oksidatif koşullar sırasında sorbitolü fruktoza çevirir (Giacco and Brownlee 2010, Jay, Hitomi, and Griending 2006).



Resim 1: Polyol yolağı (Kaneko, Bucciarelli, Hwang, Lee, Yan, Schmidt and Ramasamy 2005).

Periferik sinir, retina, ve böberk glomerülleri gibi insülininden bağımlı olmayan GLUT taşıyıcılarında aldoz redüktaz bulunmaktadır (Memişoğulları 2005). Buna ilişkili bir şekilde hiperglisemi hücre içi glukoz düzeyini de artırır (Giacco and Brownlee 2010). Aldoz redüktazdaki glukoz afinitesi normal koşullar altında düşüktür ve çok küçük bir glukoz yüzdesi sorbitole metabolize edilir. Hiperglisemik bir ortamda enzim aktivitesi artar ve yaklaşık %30-35 bir artış gösterir ve bunun sonucunda sorbitol üretimi artarken NADPH azalır. Ayrıca NADPH azaltma üretiminde rol oynayan GSH hücreleri içindeki önemli antioksidanlardan birini azaltır. Sorbitolün fruktoza çevirilmekteki yükseliş, nikotinamid adenin dinükleotidinin yükseltilmiş duruma (NADH / NAD +) oranını arttırır, gliseraldehit-3 fosfat dehidrojenaz enzimi inhibasyon yapar ve PKC aktivasyonunuda artış olur (Rains and Jain 2011). Poliol yolundaki bir artış redoks dengesizliğine yol açar ve dolaylı olarak reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırır ve oksidatif strese neden olur (Rains and Jain 2011).

2.9.2. Artmış İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Hipergliseminin neden olduğu bir başka oksidatif oksidatif stres mekanizması bulunmaktadır ve bu mekanizması AGE artışı ile oluşmaktadır. Serbest amino protein grupları ile indirgenmiş şekerlerin aldehit veya keton grupları arasında enzimatik olmayan bir reaksiyon AGE oluşumunu başlatır. Aralarında amadori ürünlerini shiff bazı oluşturmada katılan gruplar ve işlemin sonunda AGE'yi oluşturmaktadır (Rains and Jain 2011, Memişoğulları 2005).

Üç temel mekanizma ile AGE üretimindeki artış hücre hasarına yol açar. Birincisi, hücreler içi proteinleri değiştirerek işlevlerini değiştirmektedir. İkinci mekanizma,

AGE göre değiştirilmiş hücre dışı matris bileşenlerinin hücre yüzeyindeki diğer matris bileşenleri ve matris reseptörleri ile anormal etkileşimidir. Üçüncü mekanizma, AGE göre değiştirilmiş plazma proteinleri, makrofajlar, düz vasküler kaslar ve endotel gibi hücreler üzerindeki AGE reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkar (Giaccio and Brownlee 2010). AGE reseptörlerinin stimülasyonu; NADPH oksidasyonu ile ROS üretimini artırarak ve ardından oksidatif ve indirgeyici transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu ve enflamatuar mediatörlerin salınımını artırarak ateroskleroz dahil diyabetin komplikasyonlarında rol oynamaktadır (Rains and Jain 2011, Maritim, Sanders and Watkins 2003).

2.9.3. Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonunun Artması

PKC ailesi, sekonder lipid ileten diasilgliserol (DAG) tarafından aktive edilen birçok PKC izoformu içerir. Hiperglisemik durumlarda, gliserol 3-fosfat ve DAG novo sentezini azaltan dihidroksi aseton miktarı artar. DAG artmasıyla aktive olan PKC, hem AGE hemde AGE reseptörlerinin etkileşimi ve poliol yolunun artmasıyla dolaylı olarak da aktive edilir. Endotel hücrelerinin kontraktilesindeki ve geçirgenliğindeki bozukluklar, hücre dışı matris protein sentezi ve kan akışı PKC aktivasyonu ile ilişkilidir (Tangvarasittichai 2015, Robertson 2004). PKC aktivasyonu ile birçok biyokimyasal etki meydana gelmektedir. PKC aktivasyonu, endotel nitrik oksit sentezini (ENOS) inhibe ederek nitrik oksit sentezini (NO) azaltır ve endotelin-1'i aktive eder. Vazodilatatör olan NO inhibisyonunda ve vazokonstriktör endotelin-1 aktivasyonunda damarlardaki kan akışı bozulma yapmaktadır. Vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) salgılanması artar, kan akışındaki bozukluklar ve vasküler geçirgenlik oluşur. Tip 4 kollajen sekresyonunu artırarak, büyüme faktörü beta-1'i (TGF- β 1) ve fibronektini dönüştürerek NO inhibisyonu ile ilişkili matris proteininin birikmesine neden olur. Nükleer faktör kappa- β (NF- κ β) ve NADPH oksidazın aktivasyonunu artırır ve oksidatif stres durumu oluşturur. Tüm bu değişiklikler diyabetin komplikasyonlarına yatkındır (Giaccio and Brownlee 2010, Evcimen and King 2007).

3.9.4. Glukozun Otooksidasyonu

Glikozun oksidasyonu, hücrenin içindeki şekerin ayrışmasıyla başlar. Şekerin ayrışmasının bir sonucu olarak hem piruvat hemde NADH üretilir. Piruvat, elektron

taransfer zinciri (ETZ) ve adenosin trifosfat (ATP) üretimi için gerekli olan NADH ve Flavin dinükleotit adenin (FADH) oluşturan Krebs döngüsüne girer. Elektron taşıma zincirinde NADH ve FADH azalır. Üretilen enerji, mitokondrinin proton hareketleri ile zarın içinde ve dışında bir voltaj farkı yaratır. Fosfatı adenosin difosfata (ADP) bağlamak için bu enerji kullanılarak ATP elde edilir(Rains and Jain 2011). Hücre içi glikoz arttıkça, glikoz metabolizması da artar, bu da FADH₂ ve NADH üretimine neden olur. ETZ'de yakıt şeklinde kullanılan NADH ve FADH, proton-mitokondriyal farkı artırır. Voltaj belirli bir eşiğe ulaştığında, elektronları oksijene aktararak süperoksit radikalleri oluşur. Kompleks 1'deki NADH hidrojen dehidrojenaz enzimi ve kompleks 2 ve 3'ün arayüzü, süperoksit üretiminin ana alanlarından ikisidir(48). Süperoksit mitokondri üretimi oksidatif strese neden olur. Mitokondride süperoksit üretimi oksidatif stres yaratır. Oksidatif stres, substrat taşınımındaki bozukluklar, glikoz, yağ asitleri, amino asitler gibi enerji kaynaklarının kullanımındaki değişiklikler ve ETZ protein fonksiyonlarındaki değişiklikler gibi enerji üretimindeki diğer diyabet anormallikleri ile birlikte komplikasyonların ana nedenlerinden biridir (Forbes and Cooper 2013).

3.9.5. Lipid Peroksidasyonu ve MDA Üretimi

Vücut lipitleri diyabet sırasında oksidasyona daha duyarlıdır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin yapılarındaki çoklu bağlantılar nedeniyle serbest radikallerle reaksiyona girmesi çok kolay olur. Bu reaksiyonlarda birincil bir şekilde reaktif hidroperoksil oluşmaktadır ve sekonder olarak malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal, izoprostanlar üretilir (Gürol ve Aslan 2013).Hücre zarının bütünlüğünün sorumluluğu lipidlere aittir. Lipid peroksit, hücre zarının bütünlüğünde, yapısında ve işlevlerinde bozulmalara neden olur. Ek olarak, yüksek düzeyde reaktif bileşikler olan hidroperoksil, yeniden serbest radikaller oluşturabilir (Gaschler and Stockwell 2017). Lipid peroksidasyonunun bir sonucu olarak oluşan MDA, tiyobarbitürik asit ile etkileşerek lipid peroksitlerin ölçümümünde kullanılmaktadır (Özcan ve ark. 2015).

2.9.6. Malondialdehit (MDA)

MDA, çoklu doymamış yağ asidi peroksitinden üretilir ve yağ peroksidasyonu işlemi sırasında fazla miktarda üretir ve bu nedenle oksidatif stresin bir ölçüsü olarak yaygın bir şekilde kullanılır (Barrera et al 2018).

Hem hücre zarları hem de organeller, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) sebeple lipid peroksidasyonuna karşı çok fazlaca hassasiyet gösterir. Lipid peroksidasyonunun fosfolipidlere verdiği doğrudan hasara ek olarak, programlanmış hücre ölümünü uyaran bir hücre ölüm sinyali olarak da işlev görür (Su et al 2019).

İki genel mekanizma ile lipid peroksitler toksik etkilerini uygularlar. Yağlar, hücre yapısını ve işlevini koruyan hücre zarlarının temel bileşenleri olarak kabul edilir hücre, ROT saldırısının ana hedefi olarak kabul edilir. Lipid peroksidasyonu, bu membranların yapısının yanı sıra bileşimini ve dinamiklerini de değiştirir. Lipid peroksitler yüksek oranda reaktif bileşikler olduklarından, daha reaktif oksijen türlerine neden olabilirler veya bunlarla geçebilecek reaktif bileşiklerin proteinlerini ve DNA'larını azaltabilirler. Fosfolipid lipidlerin oksidasyonu birçok inflamatuvar hastalıkta önemli bir rol oynayabilir (Pena-Bautista , Vento, Baquero and Chafer-Pericas 2019,Yin, Xu and Porter 2011, Gaschler and Stockwell 2017, Busch and Binder 2017, Su et al 2019).

2.10. ANTİOKSİDANLAR

ROS oluşumunu engellemek yada ROS hasarı yok etmek için detoksifikasyonu sağlayan antioksidan savunma sistemi yada antioksidanlardır. Antioksidanların yetersiz olduğu zaman ve ona karşı serbest radikallerin üretiminde artış bulunurken antioksidan dengesinin bozulması neden olarak oksidatif strese sebep olmaktadır. Antioksidanlar oksidanları etkisiz hale getiren maddelerdir. Bu nedenle ve serbest radikallerin organizmada neden olduğu hasarı önlemek için, serbest radikallerin oluşumunu engellemek veya hasarı azaltmak için çalışan antioksidanlar olarak bilinen çeşitli savunma mekanizmaları geliştirilmiştir(Pham-Huy, He and Pham-Huy 2008, Sayılan 2008). Düşük konsantrasyonlarda oksidanlarla karşılaşıldığında oksidasyon işlemi geciktirilir veya antioksidanlar tarafından önlenir (Gutteridge 1995). Serbest radikallerin aktivitesini azaltmak ve onları bağlayarak veya yeni, daha

zayıf bir moleküle dönüştürerek neden oldukları hasarı onarmak için çalışır (Tabakoğlu ve Durgut 2013). Dört farklı mekanizma ile antioksidanlar oksidanları etkisiz duruma getirebilirler. Bunların içinde Scavenging (temizleme) etkisi, Quencher (baskılama) etkisi, Onarma etkisi, ve Zincir koparma etkisi yer almaktadır. Temizleme etkisi enzimler tarafından yapılmaktadır ve oksidanları zayıf bir moleküle dönüştürerek etkilemektedir. Baskılama etkisi hem vitaminler hemde flavonoidler tarafından yapılmakta birlikte oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz duruma getirebilirler. Hedef moleküllerin temizlenmesi veya onarımı hasardan sonra onarma etkisi ile yapılır. Zincir koparma etkisi: Oksidanlara bağlanarak işlevlerini engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki, hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamininden oluşur. Antioksidanlar yapılış şekline göre enzimatik ve enzimatik olmayan ikiye ayrılmaktadır.

2.10.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.10.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

En önemli enzimatik antioksidanlardan biridir ve oksijeni metabolize ederek hemen hemen bütün canlı hücrelerde bulunmaktadır. Bu enzim memeli dokularında, temel olarak hücre içi bulunmakla birlikte, hepatositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matrikslerinde yer almaktadır. Ayrıca %10 civarında hücre dışı bulunmaktadır. SOD, vücut dokularında değişik aktivite göstermektedir. Örneğin : Karaciğerde kalbe göre yaklaşık 4 kat fazlalık görülmektedir. Serbest radikallere karşı ilk tepkimeye yapan SOD enzimidir. Endojen olarak üretilmektedir ve süperoksit radikalının hücre hasarı oluşturmasını engellemede görev almaktadır.. SOD, süperoksit radikalının hidrojen peroksit (H_2O_2) şekline dönüşümünü, peroksidazlar vasıtasıyla da moleküler oksijene (O_2) indirgenmesini sağlar (Armstrong 1998, Halliwell 2001, Vincent ve ark 2004, Memişoğulları 2005).

2.10.1.2. Katalaz

Katalaz, hemen hemen tüm canlılarda bulunan antioksidatif bir enzimidir. Hem diyabet hemde kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan oksidatif stresin neden olduğu komplikasyonlara karşı önemli bir rol oynamaktadır (Chelikani, Fita, Loewen 2004). Katalaz, hidrojen peroksit metabolizmasında temel bir düzenleyicisi işlev

görür. Katalaz, pankreas hücrelerini hidrojen peroksit yol ile oksidatif hasardan korumaktadır (Tiedge, Lortz, Munday and Lenzen 1998). Hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek nötralize eder. Katalaz yetersizliği bulunan hastalarında yüksek diyabet riski belirlenmiştir. Katalaz yetersizliği, beta hücrelerde oksidatif stresin artmasına ve sonunda bu tip bir hücrenin bozulmasına yol açar (Góth ve Eaton 2000). Katalaz yetersizliği, N-asetil sistein tarafından düzenlenen katalaz veya serbest yağ asitlerinin aşırı ekspresyonuna yanıt olarak mitokondri reaktif oksijen türleri ve fibronektin ekspresyonunu artırmaktadır (Hwang, Lee, Huh, Park, Lee, Ho and Ha 2012). Düşük katalaz aktiviteleri-6-fosfat dehidrogenaz yetersizliği ya da bilinmeyen diğer koşullara ilişkili methemoglobinemi ve hemolitik anemi, neden olabilir, ve aynı zamanda hem protein, hücre ölümüne neden hasar ve oksidatif aktif metal iyonları ile oldukça toksik hidroksil radikalleri oluşturabilir (Góth ve ark. 2005, Góth ve Bigler 2007).

2.10.1.3. Glutasyon Peroksidaz(Gpx)

Alyuvarlarda bulunan en güçlü antioksidan glutasyon peroksidazdır. Selenyum glutasyon peroksidazın ayrılmaz bir parçası olduğundan, bu enzimin eksikliği veya üretilmemesi selenyum eksikliğine bağlı olabilir (Memişoğulları 2005).Yapılan araştırmalarda, diyabetiklerin kandaki glutasyon peroksidaz enziminin düşük seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Hem hidroperoksitlerin hemde hidrojen peroksit indirgenmesini rol alır. Ayrıca fagositik hücrelerde önemli bir işleve sahiptir ve solunum patlaması esnasında serbest radikal hasarı sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önlemiş olur (Brody 1999, Traber 2007).

2.10.1.4. Glutasyon Redüktaz(GR)

Oksitlenmiş glutasyon (GSSG),n, NADPH bulunduğunda glutasyonu (GSH) azaltan bir enzimdir ve aktivitesi düşerse, hücreler açısından oksidatif hasarlara karşı savunması düşmektedir (Aydın, Orhan, Sayal, Özata, Şahin ve Işımer 2001).

2.10.1.5. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

GST, geniş substrat özgüllüğüne ve dağılımına sahip çok fonksiyonlu enzim İnsanlarda birçok dokuda yaygındır. Bu özelliği sayesinde potansiyel olarak toksik kimyasallara maruz kalan organizmalarda savunma fonksiyonuna sahiptir

(Memişoğulları 2005). Sitoplazmada yer alırken dimerik yapıya sahiptir. Birçok benzer enzim(izoenzimi) içerir ve biyotransformasyona katılır. GHS,elektrofilik alanlarını yok etmek için glutatyon-tiyol(- SH) gruplarının alkilleyici ajanlarla etkileşimini kataliz eder. Lipid hidroksiperoksitlere (ROOH), özellikle araşidonik asit ve linoleat hidroksiperoksitlere karşı GST ve GPx aktivitesi gösterirler (Memişoğulları 2005 , Finaud ve ark 2006, Singh , Sharad and Kapur 2004, Finaud , Lac and Filaire 2006).

2.10.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Bunların içinde (flavinoidler , A ve E vitamini, haptoglobulin, albümin, melatonin,transferin, oksipurinol, sistein, laktoferrin,mannitol, bilirubin, ürik asit, lipoik asit hemopeksin ve ubiquinon (koenzim Q10)) yer almakta.

2.10.3. Total Antioksidan Durumu (TAS)

Tüm antioksidanların plazma ve vücut sıvılarındaki toplam etkisini tanımlamak için kullanılan tanım, toplam antioksidan kapasite (TAS) olarak kabul edilir. Plazmada bulunan antioksidanlar bir etkileşim içindedir ve birlikte çalışarak her birinin tek başlarına yaptığı etkiden daha fazla antioksidan etki yaratırlar. Bu aralarında sinerjik bir etki olduğunu gösterir. TAS ölçümü antioksidanların bireysel ölçümünden daha değerli bilgiler sağlar. Antioksidanları tek tek ölçmek karmaşık, zaman alıcı ve pahalı teknikler gerektirir. Bu sebeple TAS ölçümü giderek daha fazla kabul bulmaktadır.

2.10.4. Total oksidan durumu (TOS)

Reaktif oksijen, azot ürünleri üretiminin artması veya antioksidan ürünlerdeki azalmanın bir sonucu olarak antioksidan dengesi bozulduğunda mikroorganizmalar için tehlikelidir. Bu dengenin oksidanlar lehine dönüşümüne oksidatif stres denir. Farklı oksidanları ayrı ayrı ölçmek mümkün olsa da karmaşık,zor ve zaman alan teknikler nedeniyle tercih edilmemektedir. Bu nedenle oksidanların toplam kapasitesi (TOS) formundaki etkisini pratik bir şekilde ölçmek mümkündür (Tarpey, Wink and Grisham 2004).

2.10.5. Oksidatif stres indeksi (OSİ)

Oksidatif stres, artan reaktif oksijen ve azot ürünleri veya azalan antioksidan moleküllerin bir sonucu olarak, oksidatif metabolizma dengesi oksidatif yöndedir. Oksidatif yükün bir göstere olarak oksidatif stres indeksi (OSİ), TOS değerlerinin TAS değerlerine bölünmesiyle elde edilir ve aşağıdaki formülde gösterilmiştir (Aktepe ve ark 2015).

$$OSİ = \frac{TOS \text{ } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv. / L}}{TAS \text{ mmol Trolox equiv. / L}}$$

2.11. AKUPUNKTUR TANIMI VE TARİHÇESİ

Akupunktur Latince “(acus): iğne ve (puncture): batırma” anlamındaki iki kelimeden oluşmaktadır. Genellikle altın, çelik gümüşten yapılan iğneleri akupunktur noktalarına daldırarak uygulanır ve çeşitli hastalığın tedavisinde uzun süre kullanılır (Çabıoğlu ve Ergene 2003). Geleneksel Çin tıbbı veya akupunktur 3000 yıl öncesine dayanmaktadır (Ulet, Han and Han 1998). Uzak Doğu’da, bazı hastalıkların tedavisinde cildin belirli kısımlarında taşların keskinleştirilmesiyle kullanılmıştır.

Bu uygulama “Bian” olarak isimlendirilmiştir. Antik çağ devri kazılarında, taşlardan yapılmış iğneler bulunmuştur, daha sonra bu taşların yerine kemik ve ağaçlardan yapılan çubuklarla değiştirildiği tespit edilmiştir. Shang hanedanlığı döneminde (M. ö. 1000) yapılan kazılarda hem akupunktur iğnelerini hem de tıbbi sorunları tartışan yazıtlar bulunmuştur (Bensky1998).

Han hanedanı döneminde (M. Ö.206-MS 220), Çin tıbbının hem teorik hem de pratik uygulamalarının temelleri belirlenmiştir. O zamanda Ying ve Yang, beş element, kanal teorileri ve farklı iğneleme uygulamaları açıklanmıştır (Bensky1998).

1965'te Kültür Devrimi'nden sonra Çin'de akupunktur üzerine çeşitli araştırmalar başlamıştır. Bugün, Fransa, Almanya, İngiltere ve Avusturya da dahil olmak üzere birçok Batı ülkesinde Tıp Fakültesinde akupunktur eğitimi verilmektedir. Bunlar arasında, Viyana Tıp Fakültesibünyesinde, A. Dr. Johannes Bischof tarafından kurulan akupunktur Enstitüsü en ünlü enstitüdür. Türkiye'de 1991 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından bir Yüksek Komite kurulmuş ve akupunktur ile ilgili araştırma ve çalışmaları incelenmiş, bu tedavi yöntemi akupunktur yönetmeliği kapsamında yasallaştırılmış ve bilimsel bir terapötik yöntem olarak kabul edilmiştir. Bu

yönetmelik 2002 yılında tekrardan düzenlenmiş ve Akupunktur Bilimsel Komitesi bu tedaviyi kimin uygulayacağı, hangi hastalıklarda nasıl uygulanacağı ve nasıl öğretileceği konularını belirlemiştir. Akupunktur, Sağlık Bakanlığı tarafından özellikle ağrı olmak üzere klinik vakalarda etkili bir tedavi olarak kabul edilmiştir ve 27 Ekim 2014'te Resmi Gazete 'de yayınlanmıştır.

2.12. AKUPUNKTURUN ETKİLERİ

2.12.1 Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Akupunkturun, baş ve bel ağrısı ve romatizmada ağrı kesici analjezik etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. İnsanlarda ve sıçanlarda kaslara akupunktur noktalarının akupunktur ile stimülasyonun analjeziye neden olduğu gösterilmiş ancak akupunktur noktalarının dışındaki farklı alanlarda stimülasyon yapıldığında analjezi oluşturmamıştır (Chen-Yu, Hsü-Ling and Lian-Fang 1973, Takeshige, Sato and Komugi 1980). Akupunktur, iğneleri yerleştirilirken ağrı reseptörlerini (sinir uçlarını) uyararak endojen opioidlerin salınmasına yol açarken ağrının kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır (Plotnikoff , and Miller 1983). Akupunktur uygulaması ile plazma ve sinir sistemindeki yüksek seviyedeki enkefalin endojen bir opioid olduğu için zihinsel ve psikolojik durumun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Enkefalinler, antikonvülsif, anksiyolitik ve antidepresan etkilere sahiptir (Li, Tang and Han 1982). Endojen opioidlere ek olarak, akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sisteminde serotonin seviyesinde bir artış gözlenmiştir (Guyton and Hall 2001). Serotonin salgılanmasıyla, bireyin kendi durumundan memnun ve mutlu hisseder, iştaha ve cinsel dürtüleri normal seviyeye gelerek psikomotor denge sağlanmaktadır (Fu 2000). Akupunkturun sinir hücrelerinde potasyum, kalsiyum ve sodyum konsantrasyonlarında, sinir sisteminde enkefalin, lösin, beta-endorfinler gibi nöropeptidlerle nörotransmitterlerin miktarında bir değişikliğe neden olduğu gözlenmiştir (Cabýoglu, Ergene and Tan 2006).

2.12.2 İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Akupunktur, vücudun antikorlara karşı direncini artırır ve gamma globülini artırarak bağışıklık sistemini güçlendirir. Endojen opioidlerin akupunkturun bağışıklık sistemi üzerindeki etkisinin nedeni olduğu düşünülmektedir. Lökositlerin

proopiomelanokortin mRNAya sahip olduğu ve böylece bu öncü moleküllerden ACTH ve beta endorfinleri sentezleyebileceği gösterilmiştir. Ek olarak monositlerde, trombositlerde, granüositlerde, naturel killer hücrelerinde, B, T lenfositlerinde ve komplemanın terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistemdeki opioid reseptörleri ile bağışıklık sistemindeki opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel benzerlik bildirilmiştir (Khansari , Murgo and Faith 1990). Endorfin ve enkefalinlerin, monosit kemotaksisini, interlökin-1, interlökin2, interlökin4, interlökin-6 üretimini, sitotoksik T lenfosit jenerasyonunu ve naturel killer hücre aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaların bir sonucu olarak, endojen opioidlerin immünomodülatör bir etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır. Akupunkturdan sonra bu seviyedeki immünomodülatör etkisi ve plazmada seviyesi artan endojen opioidlere atfedilmektedir (Cabioğlu ve Ergene 2003).

2.11.3 Metabolizma Üzerine Etkileri

Endojen bir opioid olan Beta-endorfinin, akupunkturun metabolizma üzerindeki etkisinde rol oynadığına düşünmektedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan in vivo ve in vitro araştırmalar beta-endorfinlerin lipolitik etkilerini göstermiştir. İzole edilmiş insan yağ dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada, beta-endorfinlerin yağ dokusu üzerinde lipolitik bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Vettor, Pagano, Fabris, Lombardi , Macor and Federspil 1993). Ayrıca,1999'da diyabet sıçan model yapılan çalışmada elektro-akupunkturun Zhongwan akupunktur noktaları uyarım ile insüline bağımlı bir şekilde beta-endorfin salgılanarak hipoglisemik etki göstermiştir (Chang et al. 1999).

2.12.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Akupunktur uygulamasının yemekten sonra mide asidinin salgılanmasını inhibe ettiği gözlenmiştir (Jin, Zhou, Lee , Chang and Chey 1996). Kulak akupunktur uygulandığında, auriküler vagus sinir dalını uyarak, midede düz kas gücünün arttığı bildirilmiştir (Richards and Marley 1998). Vücudun endokrin, sempatik ve parasempatik sistemlerinde bir denge kurarak simetrik bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Beyindeki serotonin ve dopamin düzeyleri akupunktur ile artış

göstermektedir. Bölgesel kan akışını yükselterek kan hücrelerinin yenilenmesini sağlamaktadır (Folkman 1995).

2.13. AKUPUNKTUR VE OKSİDATİF STRES

Akupunkturun oksidatif Stres üzerine olası etkisi farklı araştırmalarda gösterilmiştir. Hiperlipidemili farelerle yapılan çalışmada, bacadaki St-40 (Fenglon) noktasına uygulanan elektro-akupunktur tedavisi, karaciğer, dalak ve akciğer dokularında SOD aktivitesinde bir artış ve MDA seviyesinde bir azalma göstermiştir (Xie et al 2008). Deneysel beyin iskemik sıçanlarda uygulanan Moxa tedavisinin beyin SOD aktivitesini önemli ölçüde azalttığı ve ayrıca MDA seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (Hua, Li and Zhu 2008). Renal arter stenozuna olarak bağlı hipertansiyonlu ratlarda (ST-36, P-6, SP-6 ve KID-1) noktalarında kullanılan akupunktur tedavi yöntemi tansiyonu düşürdüğü, SOD ve lipid peroksidaz düzeyleri arttırdığı göstermiştir (Feng, Xing and Sun 1994). EA'nın ön tedavisi serebral iskemili diyabetik farelerde NADPH oksidaz aracılı oksidatif stresi inhibe etmektedir (Guo, Fan, et al). EA, serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini bastırarak ve antioksidan enzimin aktivitesini düzenleyerek sıçanlarda femur kırık iyileşmesi sürecinde olumlu etkinliğini göstermiştir (Yılmaz, Kaya, Kavaklı, Gürbüz ve Yılmaz 2019).

2.14. AKUPUNKTUR UYGULAMA YÖNTEMLERİ

2.14.1 Vücut Akupunkturu

Akupunkturun uygulanması ve tedavisinde vücudun farklı kısımları (gövde, boyun, baş, kol ve bacaklar, el ve ayaklar gibi) kullanılır. İğneler tarafından verilen uyarılarla insan vücudundaki bazı akupunktur noktaları, organizmanın neredeyse her yerine ulaşabilen haberleri iletir. Bu bağlantı, akupunktur noktasını oluşturan hücrelerden ve son olarak beyne lokal hücrel impulsların sinir uçlarına ulaşır. Beyin bu uyarımı gerekli organlara iletir ve ilgili organlarda ve uzuvlarda enerji dengesini geliştirir. Bu nedenle, mevcut hastalık ortadan kaldırılır. Vücuda yerleştirilen iğnelerin uzunlukları uygulama alanına bağlı olarak değişir ve iğneler 15-30 dakikalık bir seansın sonunda çıkarılır. Ortalamada tedavi, hastanın durumuna

ve hastalığın türüne bağlı olarak 10-15 seansta tamamlanır. Bazen tedavi daha uzun süre yapılır (Çevik 2001, Dökme 2006).

2.14.2. Kulak Akupunkturu

Kulak, vücuda tam bir mikro sistem olarak kabul edilir, yani vücudun herhangi bir bozulan işlevini tespit edebileceği vücudun aynasıdır. Tüm vücut organları için, kulakta bir yansıma alanı vardır. Bu alanda akupunktur noktaları uyararak, organlardaki ağrı, hormonal bozukluklar ve işlev bozukluklarını düzeltmek mümkündür. Kulağa geçici bir iğne ve haftada bir kez değişen kalıcı bir iğne yerleştirilebilir (Önsöz 1990, Oleson 1998).

2.14.3. Elektro-akupunktur

Akupunktur noktalarının elektriksel uyarımı olarak adlandırılır, manuel akupunktur yerine alternatif olarak geliştirilmiş bir yöntemdir. İğneler vücudun veya kulağın akupunktur noktalarına yerleştirildikten sonra, bu iğnelerin ucuna bir elektrik akımı uygulanarak kullanılır (Kavaklı 2010). Elektro-akupunktur daha güçlü stimülasyon sağlayan ve zaman kazandıran bir yöntemdir (Günaydın 2010). Avantajları sırasında daha az ağrı, daha iyi palyasyon, doktor için daha az zaman ve tedavinin daha kolay konsolidasyonu bulunur (Horasanlı, Usta ve Yeşilay 2008). Elektro-akupunktur, 5 mm'lik yarıçapı bir bölge uyarır ve iğneyi yerleştirdikten sonra bir elektrik akımının bağlanmasından oluşur. İğneleri taktıktan ve uçları iğnelerle bağladıktan sonra cihaz açılmalıdır. Ayrıca, özellikle iğnelerden korkan bireylerde ve çocuklarda cilde uygulanabilir. Akım, genellikle düşük frekanslı (1-4 Hz) kısa Kare dalgaların tekrarıdır. Akımın yoğunluğu hastanın dayanıklılığına bağlı olarak kademeli olarak artar ve tedavi süresi yaklaşık 20-30 dakikadır. Seans sayısı hasta ve hastalığa göre değişir. Kronik hastalıklarda, daha uzun tedavi gerekebilir, bazen ilk seanslardan sonra bireyde yorgunluktan şikayet edebilir ve hastalık kötüleşebilir. Bu tür reaksiyonların süresi genellikle 12 Saat ile sınırlıdır, bundan sonra iyileşme hemen başlar (Günaydın 2010).

2.14.4. Laser Akupunktur

Özellikle iğnelerden ve çocuklardan ciddi bir korkusu olanlar için kullanılır. Uygulama, belirli özel olarak yapılmış lazer cihazları kullanılarak tespit edilen

noktalara lazerler göndererek gerçekleştirilir. Akupunktur noktası, tıbbi bir doz ve 830 nm dalga boyuna sahip kırmızı bir lazer ışığı ile 15-20 saniye boyunca uyarılır. Kuru iğne tedavisi ile benzer sonuçlar ortaya çıkar (Gelman 2002, Mann1987, Kavaklı 2010).

2.15. AKUPUNKTURUN UYGULAMA ALANLARI

Akupunktur organizmanın kendi kendini iyileştirme yöntemidir ve akupunkturun en önemli özelliği hiçbir yan etki bırakmamasıdır. Akupunktur tedavi yöntemini üç ana başlık altında toplamak mümkündür.

1. Farklı Hastalıkların Tedavisinde Kullanımı.
2. Hem Analjezi Hem de Anestezi Olarak Kullanımı.
3. Tedavi Amaçlı Alışkanlıklar da Kullanımı.

Günümüzde bu başlıklar altında bazı durumlarda ilk tedavi olarak, bazı durumlarda tedavi edici ve destekleyici olarak, özellikle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen tedavi edilebilir hastalıklar listesine göre uygulanmaktadır (Neslihan Ünsal 2018). Bu listedeki bölüme göre akupunktur ile tedavi edilebilecek hastalıklar dört gruba ayrılmıştır.

Tablo 3: DSÖ göre akupunktur ile tedavi edilebilecek hastalıkları

A. Akupunkturun Tedavi Edilebilir Hastalık Grubu	Kemotreapi veya radioterapi yan etkilerinde, alerjik rinit, minor depresyon, primer dismenore, fasial ağrılar, başağrısı, essensial hipertansiyon, primer hipotansiyon, diz ağrıları, sırt ve bel ağrıları, kusma ve bulantı, boyun ağrıları, postoperative ağrılar, diş ağrıları, siyatik, tenisçi dirseği, burkulma ve stroke (Ulett,Han and Han 1998, Nazlıkul ve Eraltan 2002, Sezen 1994).
B. Kısmen Tedavi Edilebilen Ancak Daha İleri Çalışmalara İhtiyaç Duyan Hastalıklar	Tip 2 diyabet, obesity, abdominal ağrılar, bel paralizi, bronşial astım, kanser ağrıları, kardiyak nöroz, kulak ağrıları, organik olmayan infertilite, fasial spazm, fibromyalgia ve myofasial inflamasyon, gastrokinetik bozukluk, postherpetik nöraljia, insomia, doğum sancıları, nonorganic erkek sexüel disfonksiyonları, meniere hastalığı, nörodermatitis, polikistik over sendromu, premenstrual sendrom, kronik postatit, pruritis, radiküler veya pseudoradiküler ağrılar, primer raynaud sendromu, reflex sempatik distrofi, travmatik üriner retansiyon, akut omurga ağrıları, boyun tutulması, sigara alışkanlığı (Nazlıkul ve Eraltan 2002, Sezen 1994).
C. Bazen Akupunktur Tedavisinden Faydalanabilecek Hastalıklar	Kloazma, renk körlüğü, sağırılık ve irritabil kolon sendromu.
D. Modern Medikal Ekipman Altında Akupunktur ile Uygulanabilecek Hastalıklar	Koma, koroner kalp hastalığı, çocuklarda viral ensefalit, paraliziler vb..

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAVANLARI

Çalışmamızda Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi (SÜDETAM) laboratuvarlarından temin edilen 35 adet 8 haftalık erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Bu çalışma sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 03.03.2021 tarih ve 16 sayılı araştırma başvuru onay belgesi alınarak gerçekleştirildi. Deney gruplarının oluşturulması Tablo 4'te açıklandığı şekilde oluşturulmuştur.



Tablo 4: Deney gruplarının oluşturulması

1. Normal yem kontrol (NY)	n=7	Her hangi bir uygulamanın yapılmadığı, kontrol hayvanlarından oluşturulan gruptur normal sıçan yemi ile beslendi.
2. Yüksek yağlı yem (YY)	n=7	Yüksek enerjili diyet (4057 kal/kg) deney süresince yüksek enerjili diyet ad libutum olarak verildi.
3. Normal Yem + Elektro – akupunktur (N+EA)	n=7	Sadece EA uygulanan gruptur. Diyabet +EA grubuna paralel olarak uygulama yapıldı. Bu gruptaki hayvanlara Zusanli akupunktur noktaları (ST.36) kullanılarak 4 hafta boyunca üç gün de bir her seans 15hz 30 dakika olarak uygulandı.
4. Diyabet (DM)	n=7	Bu grup tedavi almadı ve 4 hafta olarak yüksek yağlı yem ile beslendikten sonra STZ “40 mg/kg” İntraperitoneal(ip) uygulanıp diyabet oluşturuldu. Kan likoz seviyesi 250mg/dl olanlar diyabet kabul edildi (Chao et al 2018, Wu et al 2012, Zhang et al 2008).
5. Diyabet +Elektro-akupunktur(DM+EA)	n=7	Bu gruptaki hayvanlar 4 hafta yüksek yüksek yağlı diyetle besledikten sonrasıip STZ “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturuldu. Diyabet modeli oluşturulduktan sonra EA ile tedaviye alındı. Bu gruptaki hayvanlara bacadaki Zusanli akupunktur noktaları (ST. 36)kullanılarak 4 hafta boyunca her üç gün de bir 15hz 30 dakika EA uygulandı (Chang et al 2005,Chang, Lin, Chi, Liu and Cheng 1999). Hayvanlar anestezi altında alınarak EA uygulaması yapıldı. Deneye başlamadan önce, diyabetin oluşturulduğu hafta, Elektro-akupunkturun ilk haftası ve Deneyin sonunda hem bu gruptaki hayvanlara hemde diğer gruplardaki hayvanlara paralel olarak açılık kan şekeri glikometre ile bakıldı.



Resim 2: Elektro-akupunktur uygulaması

3.2. STREPTOZOTOSİNLE (STZ) DENEYSEL TİP 2 DİYABET OLUŞTURULMASI

Sıçanlar beş gruba ayrıldı ve diyabet oluşturulacak gruplar (Grup 4 ve Grup 5) dört hafta yüksek enerjili diyetle (4057kal/kg) yüksek yağlı diyet ile beslendi. 4. Haftanın sonunda 16 saatlik açlık sonrasında 40 mg/kg dozunda STZ (Cayman Chemical item no, 13104, USA) pH 7,2 PBS içinde tek doz i.p. olarak uygulandı. STZ enjeksiyonundan 72 saat, sonra açlık kan glikoz seviyeleri glukometre (optima) ile ölçüldü. Açlık kan glikozu 250mg/dl üzere olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi ve deneye alındı (Briggs,Nwachuku,Tamuno-Emine , Nsirim ,and Elechi-Amadi 2019, Sreejesh, Thampi and Sreekumaran 2017,Chao et al 2018, Wu et al 2012, Zhang,Lv, Li J, Xu ZG, Chen, 2008).

3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

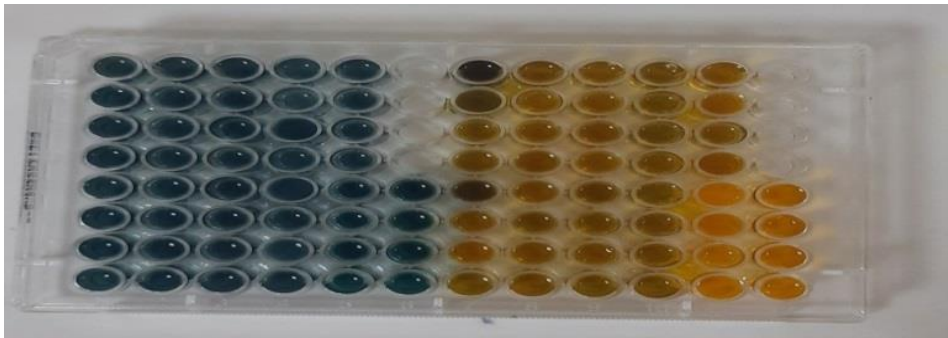
Sıçanlara 10 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul/Türkiye) ve 100 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, İstanbul) i.p. olarak uyguladıktan sonra anestezi altındaki sıçanlardan intrakardiyak olarak biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı ve giyotin ile dekapite edildi. Alınan kan örnekleri (4°C 10 dakika 2500 RPM’de) santrifüj edilerek serumlar çıkarıldı. Serumlar çıkarıldıktan sonra ependorf tüplerine konuldu ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü yapılmaya kadar -20 °C’de uygun bir şekilde saklandı.

3.4. TOTAL ANTİOKSİDAN TAYİNİ (TAS)

Erel yöntemine göre (2004) TAS tayini mikropilaka okuyucu (Varioskan Lux, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde en güçlü radikal olan hidroksil radikali Fenton reaksiyonu ile üretilir. Klasik Fenton reaksiyonunda, hidroksil radikali, demir iyonu çözeltisi ve hidrojen peroksit çözeltisinin karıştırılmasıyla üretilir. Testte, reaktif-1'de bulunan demir iyon çözeltisi, reaktif-2'de bulunan hidrojen peroksit ile karıştırılır. Sıralı işlem, hidroksil radikali tarafından üretilen kahverengi renkli dianisidinil radikal katyonu gibi radikaller üretti. Bu tahlilde, üretilen hidroksil radikali tarafından başlatılan güçlü serbest radikal reaksiyonlara karşı numunenin antioksidatif etkisi ölçülür ve sonuçlar mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edilmiştir.

3.5. TOTAL OKSİDAN TAYİNİ (TOS)

Erel yöntemine göre (2005), TOS tayini mikropilaka okuyucu (Varioskan Lux, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak yapıldı. Kısaca, numunede bulunan oksidanlar, demir iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından güçlendirilir. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol turuncu ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalen /L olarak ifade edilmiştir.



Resim 3: TAS ve TOS tayini

3.6. OSİ HESAPLANMASI

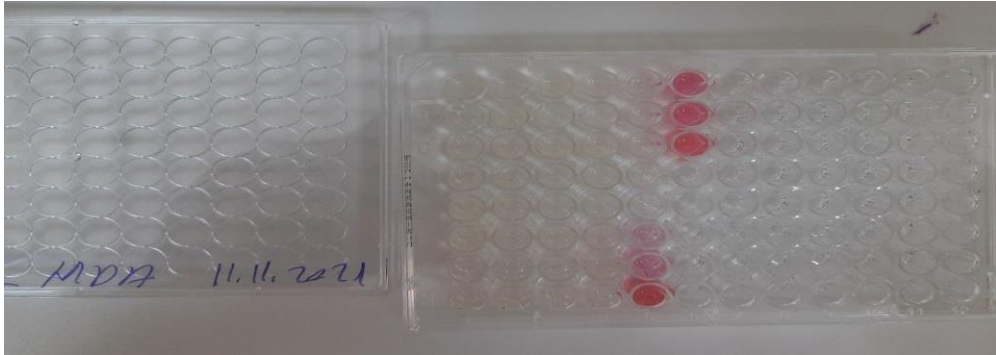
Oksidatif stresin önemli bir göstergesi olan OSI'nin hesaplanması için öncelikle TOS ve TAS birimleri hesaplanmıştır. Sonra Oksidatif stres indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{OSI} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100$$

(Aktepe ve ark. 2015).

3.7. MALONDİALDEHİD (MDA) TAYİNİ

MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) reaktivitesi ile ölçümü, lipid peroksidasyonunu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Serum MDA düzeyleri, Deaper ve Hadley'in geliştirmiş oldukları yöntem minör düzeyde modifiye edilerek ölçüldü. Kısaca, serum ve doymuş bir TBA reaktifi çözeltisi, kaynar su banyosunda 15 dakika boyunca pH 1.5'te ısıtıldı. Soğutulduktan sonra süpernatantın absorbansı 532 nm'de spektrofotometrik (Thermo Scientific Varioscan Lux, ABD) ölçüldü. MDA-TBA kompleksinin bu dalga boyundaki molar ekstinksiyon katsayısından ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) faydalanılarak, nmol/ ml cinsinden MDA konsantrasyonları hesaplandı (Draper and Hadley 1990).



Resim 4: MDA TAYİNİ

3.8. KULLANILAN ALETLER, MALZEMELER ve CİHAZLAR

- ❖ Elektro -Akupunktur Cihazı (Hwato,China)
- ❖ Elektro-akupunktur iğneleri

- ❖ Kan Şekeri Ölçüm Cihazı (Optima)
- ❖ Streptozotosin (Cayman)
- ❖ İnsülin Enjektörü(1ml)
- ❖ Yüksek Yağlı Yem (4057 kcal/kg)
- ❖ Derin dondurucu (-20 °C (Uğur)
- ❖ Santrifüj (Nüve-Universal 30 RF)
- ❖ Spektrofotometre (Shimadzu UV-160A)
- ❖ Hassas Terazı (Danver –TP-214)
- ❖ Otomatik mikro pipetler (Capp)
- ❖ Giyotin
- ❖ Biyokimya tüpleri

3.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 24,0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı değerlendirirken Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki den fazla değişkenin karşılaştırmasında normal dağılım gösteren verilerde one-way ANOVA, normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Hangi grubun diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için varyansların homojen olduğu değişkenlerde TUKEY HSD, homojen olmayan verilerde Tamhen'T2 testi, parametrik olmayan testlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ SD, medyan (min-max) olarak sunuldu. $P<0,05$ olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneyssel diyabet oluşturulan sıçanlarda hiperglisemi ve oksidatif stres üzerine Elektro-akupunkturun etkisini araştırmayı amaçlayan çalışmamızda beş grupta toplam 35 adet (Sprague Dawley) ırkı erkek sıçan kullanılmıştır. Toplam iki ay süren deneyssel kısmın, deney başlamadan önce, diyabet oluşturulduktan sonra, elektroakupunkturun ilk haftası , ve deneyin sonunda vücut ağırlıkları ile açlık kan glikoz seviyeleri, Ayrıca deney sonunda intrakardiyak alınan kan örneklerinde ölçülen Total antioksidan seviyeleri (TAS), Toplam oksidan seviyeleri(TOS), Oksidatif stres indeksi (OSİ), ve Malondialdehit (MDA) seviyeleri ile Elde edilen verilerin ortalaması ve standart sapmaları (Ort $\pm$ SS) Tablo 5, 6ve 7 de gösterilmiştir.

4.1. VÜCUT AĞIRLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

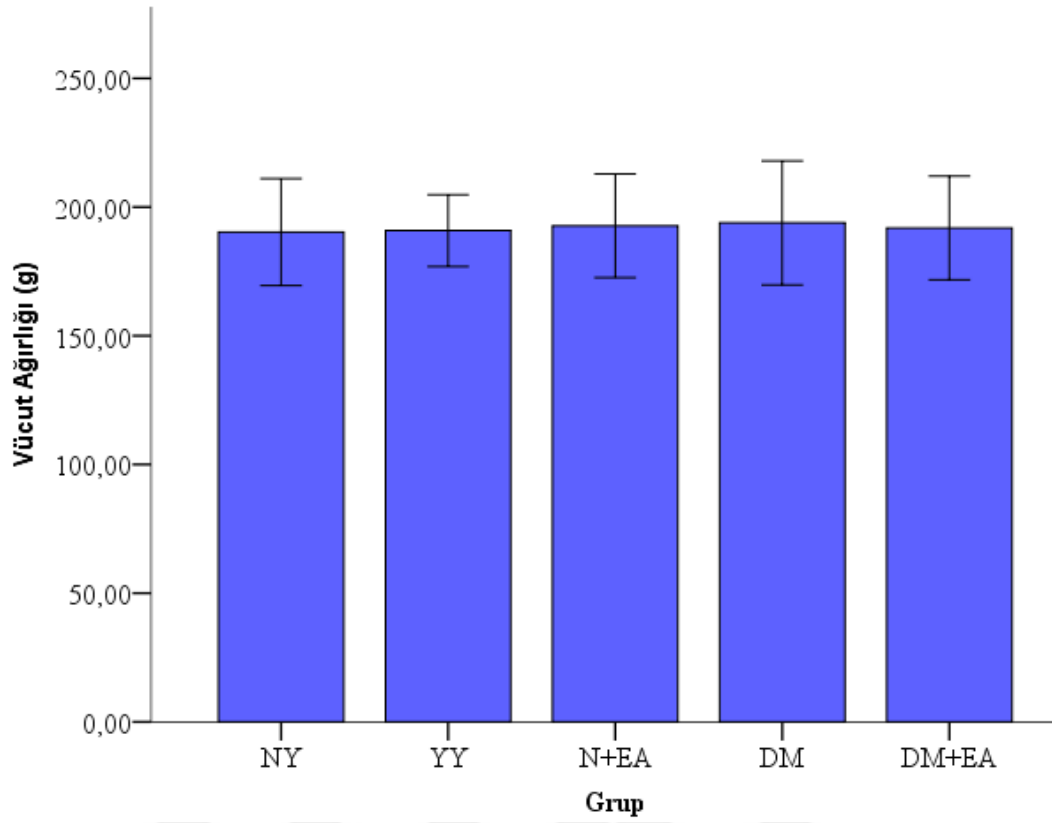
Deney gruplarına ait vücut ağırlıkları (ort $\pm$ ss) değerleri Tablo 5, Şekil 1 ve Şekil 2’de verilmiştir. Deneyin başlangıcında vücut ağırlıkları açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Yapılan gruplar arası karşılaştırmada deneyin 5. Haftasında (VA2) NY grubu ile karşılaştırıldığında DM ve DM+EA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (her ikisi için $p=0,014$). N+EA grubu ile yapılan karşılaştırmada YY, DM ve DM+EA grupları arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p=0,025$, $p=0,004$, $p=0,011$). Elektro-akupunktur ile tedaviye başladıktan sonraki ilk haftanın sonunda ölçülen (VA3) vücut ağırlıklarının karşılaştırması yapıldığında; NY grubu ile karşılaştırıldığında DM ve DM+EA grupları arasında (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,001$) anlamlı farklılık ve N+EA grubu ile karşılaştırıldığında ise DM ve D+EA grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,001$, $p=0,002$). Deney sonunda ölçülen vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında (VA4) ise sadece NY grubuna kıyasla DM grubu arasında istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0,006$). Deney suresince grupların kendi içerisinde vücut ağırlıklarının karşılaştırılması Tablo 5’te verilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda tüm grupların vücut ağırlıklarında diyabet modeli oluşturuncaya kadar artışın olduğu ve bu artışların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu bulundu ($p<0,05$). Diyabetik gruplarda ise STZ enjeksiyonundan sonra ilk haftalarda vücut ağırlığında azalma olduğu görüldü.

Yapılan grup içi değerlendirmelerde NY, YY, DM ve DM+EA gruplarında VA1 ile VA2, VA3, VA4 arasında, N+EA grubunda VA1 ile VA2, VA3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğu bulundu. Ayrıca YY grubunda VA4 ile VA2, VA3 arasında ve DM+E grubunda VA3 ile VA2 ve VA4 arasında da anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur.

Tablo 5: Deney gruplarına ait canlı vücut ağırlıkları

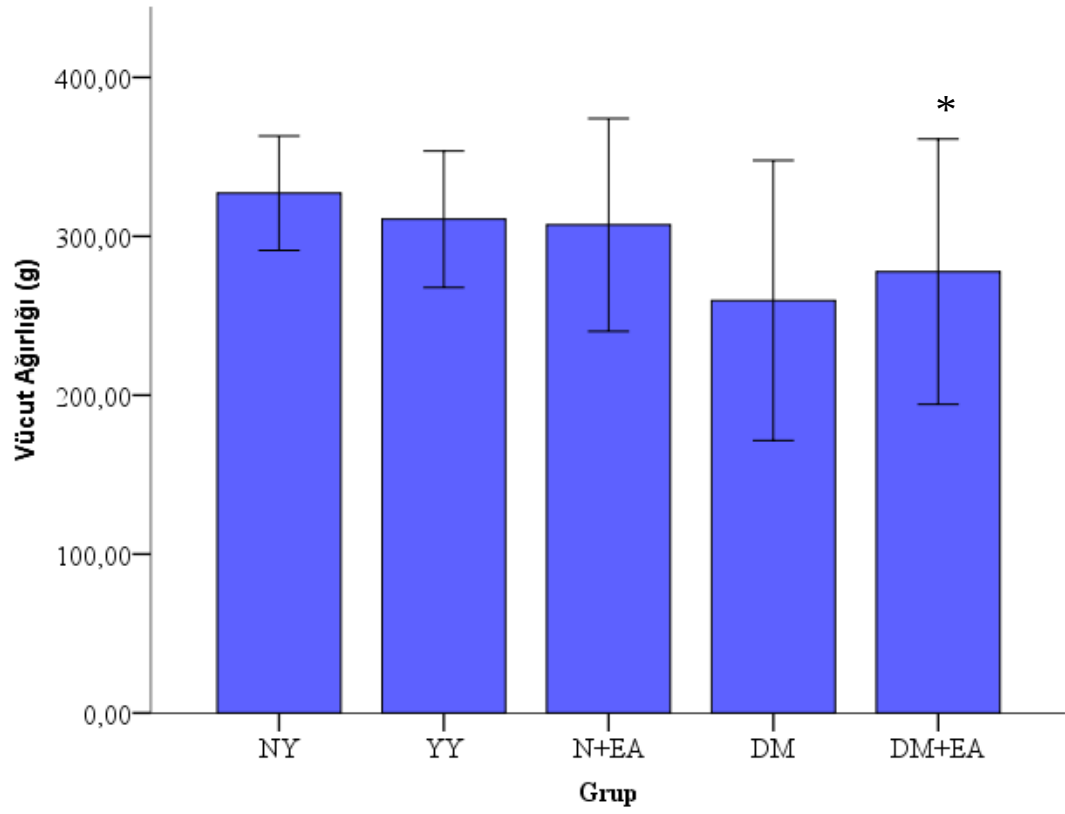
Vücut ağırlığı	NY Ort ±SS	YY Ort ±SS	N+EA Ort ±SS	DM Ort ±SS	DM +EA Ort ±SS	P değeri
VA1	190,28±10,8	190,85±9,98	192,71±107	193,85±123	191,84±10,7	0,965
VA2	300,57±22,4*	263,71±19,3	307,00±36**	254,29±20,77	259,29±23,64	0,001
VA3	304,71±31,7*	265,14±17,5	301,29±33,58 [#]	232,58±25,89	239,14±29,48	0,000
VA4	327,14±17,98	310,71±21,46	307,14±33,9	259,57±44,07 ^{##}	277,71±41,73	0,005
P değeri Grup içi	p=0,000;1-3,4 p=0,001=1-2	p=0,001; 1- 2,3,4 p=0,000; 4-2,3	p=0,000;1-2,3	p=0,000;1-2 p=0,021;1-3 p=0,022;1-4	p=0,001;1-2 p=0,027;1-3 p=0,011;1-4 p=0,024;3-2 p=0,005;3-4	

*p<0,05 NY ile DM ve DM+EA arasında anlamlı fark; **p<0,05 N+EA ile YY, DM ve DM+EA arasında anlamlı fark; [#]p<0,05 N+EA ile DM ve DM+EA arasında anlamlı fark; ^{##}p<0,05 NY ile DM arasında anlamlı fark. VA1: Deneye başlamadan önce, VA2: Diyabetin oluşturulduğu hafta, VA3: Elektro-akupunkturun ilk haftası, VA4: Deneyin sonunda ölçülen değerler, NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabe+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort ±SS)



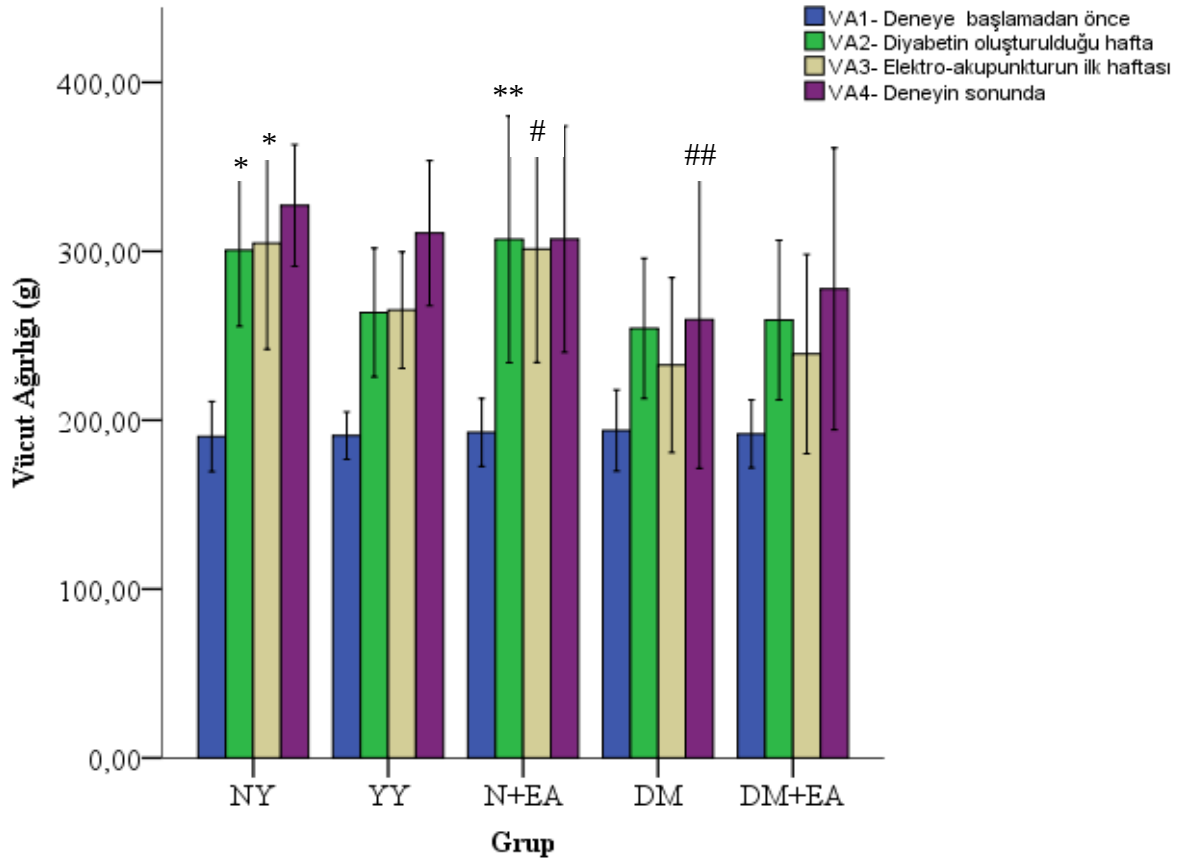
Şekil 1: Deney başlangıcında deney gruplarına ait vücut ağırlıkları.

P >0,05.VA1: Deneye başlamadan önce, VA2: Diyabetin oluşturulduğu hafta, VA3: Elektro-akupunkturun ilk haftası, VA4: Deneyin sonunda ölçülen değerler, NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort $\pm$ SS)



Şekil 2: Deney sonunda deney gruplarına ait vücut ağırlıkları.

* $p < 0,05$ NY ile anlamlı fark. VA1: Deneye başlamadan önce, VA2: Diyabetin oluşturulduğu hafta, VA3: Elektro-akupunkturun ilk haftası, VA4: Deneyin sonunda ölçülen değerler, NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort $\pm$ SS)



Şekil 3: Deney başlangıcından deney sonuna kadar gruplara ait vücut ağırlıkları.

NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort $\pm$ SS). * $p < 0,05$ NY ile DM ve DM+EA arasında anlamlı fark; ** $p < 0,05$ N+EA ile YY, DM ve DM+EA arasında anlamlı fark; # $p < 0,05$ N+EA ile DM ve DM+EA arasında anlamlı fark; ## $p < 0,05$ NY ile DM arasında anlamlı fark.

4.2. AÇLIK KAN ŞEKERİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Deney gruplarına ait açlık kan şekeri ort $\pm$ ss değerleri Tablo 6 Şekil 3 ve Şekil 4'te verilmiştir. Deneyin başlangıcında kan şekeri ortalama değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Deneyin 5. haftasında STZ enjeksiyonundan sonra (K2) DM ve DM+EA gruplarının ortalama K düzeyleri YY, NY ve N+EA gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Elektro-akupunktur ile tedaviye başladıktan sonraki ilk haftanın sonunda ölçülen kan şekeri (K3) ortalama değerleri; YY grubu ile karşılaştırıldığında NY, N+EA grupları arasında (sırasıyla $p = 0,011$ ve $p = 0,010$)

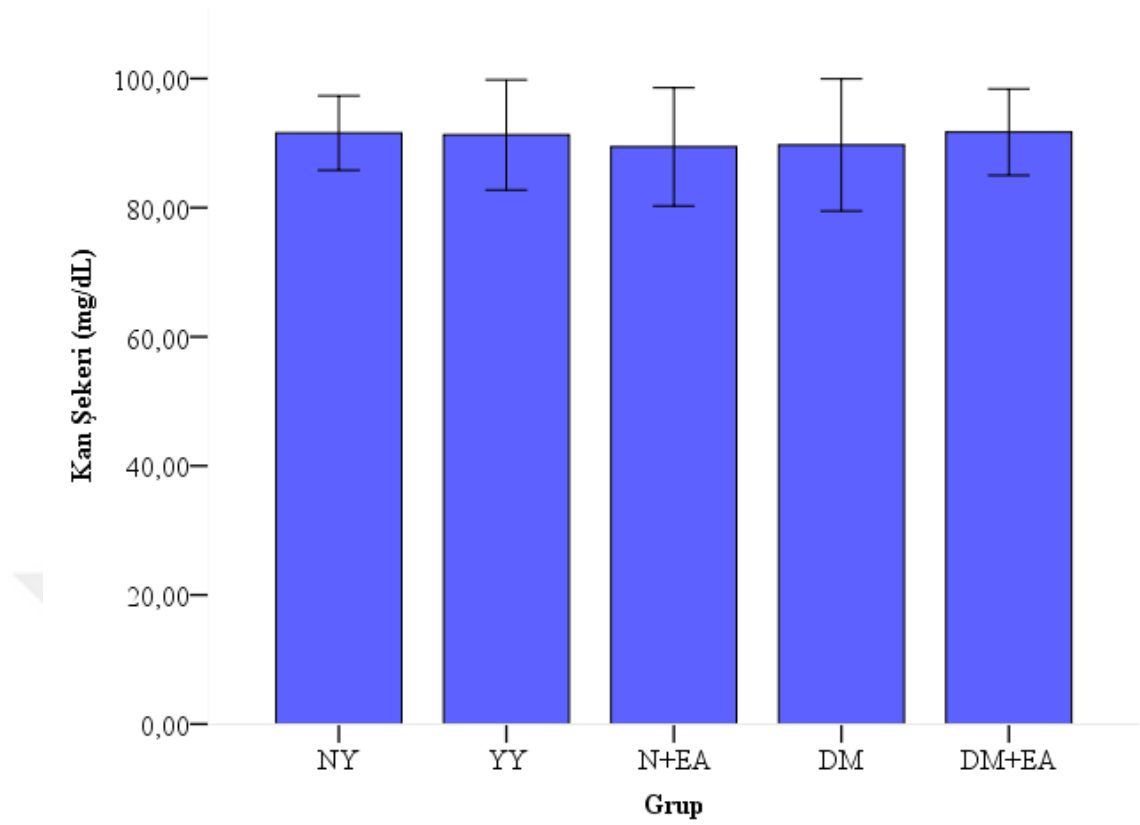
anlamli farklılık olduğu ve DM grubu ile karşılaştırıldığında ise NY, YY ve N+EA ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamli farklılık olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,0049$ ve $p=0,032$). Deney sonunda yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda (K4) DM grubunda ortalama kan şekeri düzeyleri NY, YY ve N+NA gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamli farklılık gösterdiği bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,005$, $p=0,003$).

Grup içi karşılaştırmalarda hem NY grubu hem de N+EA grubunda istatistiksel bir anlamlilik görülmemektedir p değeri ($P>0,05$). Ancak Tablo da da görüldüğü üzere YY grubundaki grup içi karşılaştırma da K1 ile K3, K4 ve K2 ile K3, K4 ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlilik görülmektedir (P değeri: K1-K3, K4 ve K2-K3 için $0,003$, K2-K4 için $0,017$). DM grubunda K1 ile K2, K3 ve K4 arasında istatistiksel bir anlam görülmemektedir (P değeri sırasıyla $0,001$, $0,040$, $0,003$). Ayrıca DM gelişen ve bir ay içinde 10 seans olarak EA uygulanan DM+EA grubuna ait ortalama değeri arasında grup içi karşılaştırma yapıldığında K1 ile K2 arasında istatistiksel olarak bir anlamlilik olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Tablo 6: Deney gruplarına ait açlık kan şekeri değerleri

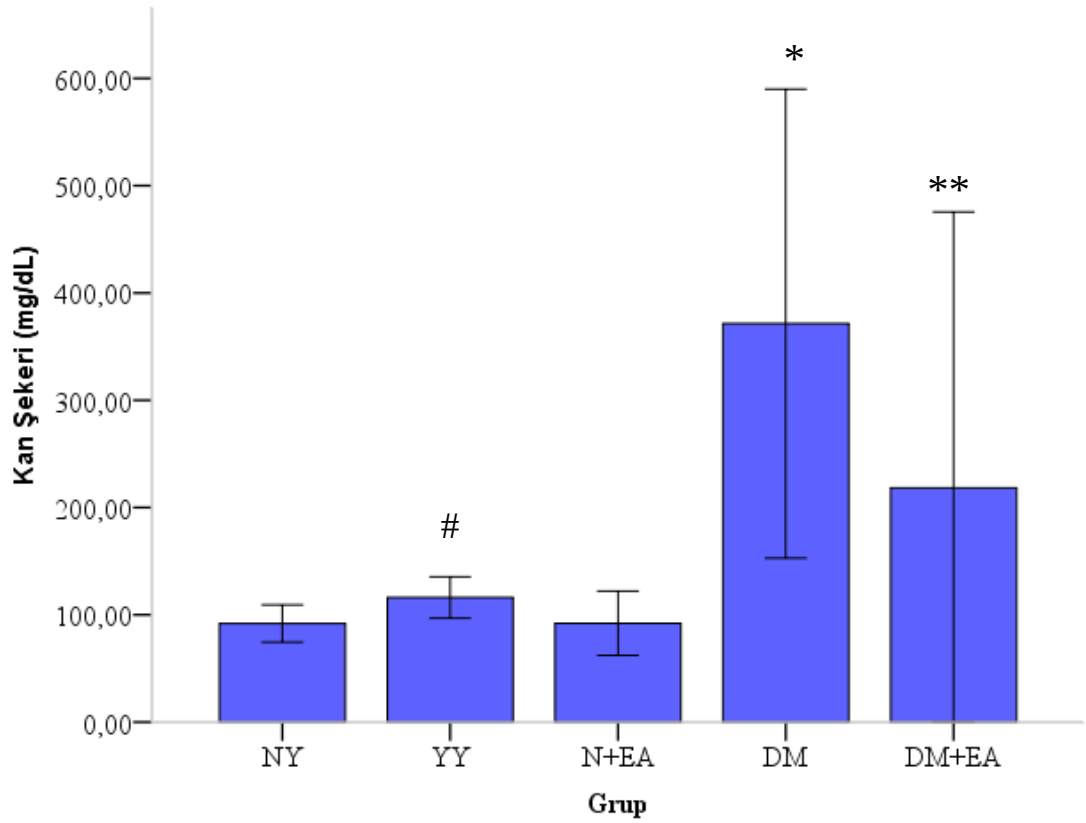
Kan şekeri	NY Ort ±SS	YY Ort ±SS	N+EA Ort ±SS	DM Ort ±SS	DM +EA Ort ±SS	P değeri
K1	91,57±2,88	91,29±4,27	89,43±4,58	89,71±5,12	91,71±3,35	0,794
K2	88,29±3,68	88,71±12,3	84,86±8,45	331,00±78,80*	336,00±41,77**	0,000
K3	87,57±2,51	104,71±8,94 [#]	81,00±11,94	336,00±162,03*	202,71±95,31	0,000
K4	91,86±8,69	116,1429±9,62	92,14±14,98	371,43±109,30*	218,43±128,56	0,000
P değeri Grup içi	P>0,05	p=0,003;1-3,4 p=0,003;2-3 p=0,017;2-4	P>0,05	p=0,001;1-2 p=0,040;1-3 p=0,003;1-4	p=0,001;1-2	

*p<0,05 DM ile NY, YY ve N+EA ile karşılaştırıldığında anlamlı fark, **p<0,001 DM+EA ile NY, YY, ve N+EA karşılaştırıldığında anlamlı fark, [#]p<0,05 YY ile NY ve N+EA arasında anlamlı fark. K1: Deneye başlamadan önce, K2: Diyabetin oluşturulduğu hafta, K3: Elektro-akupunkturun ilk haftası, K4: Deneyin sonunda ölçülen değerler. NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort ±SS).



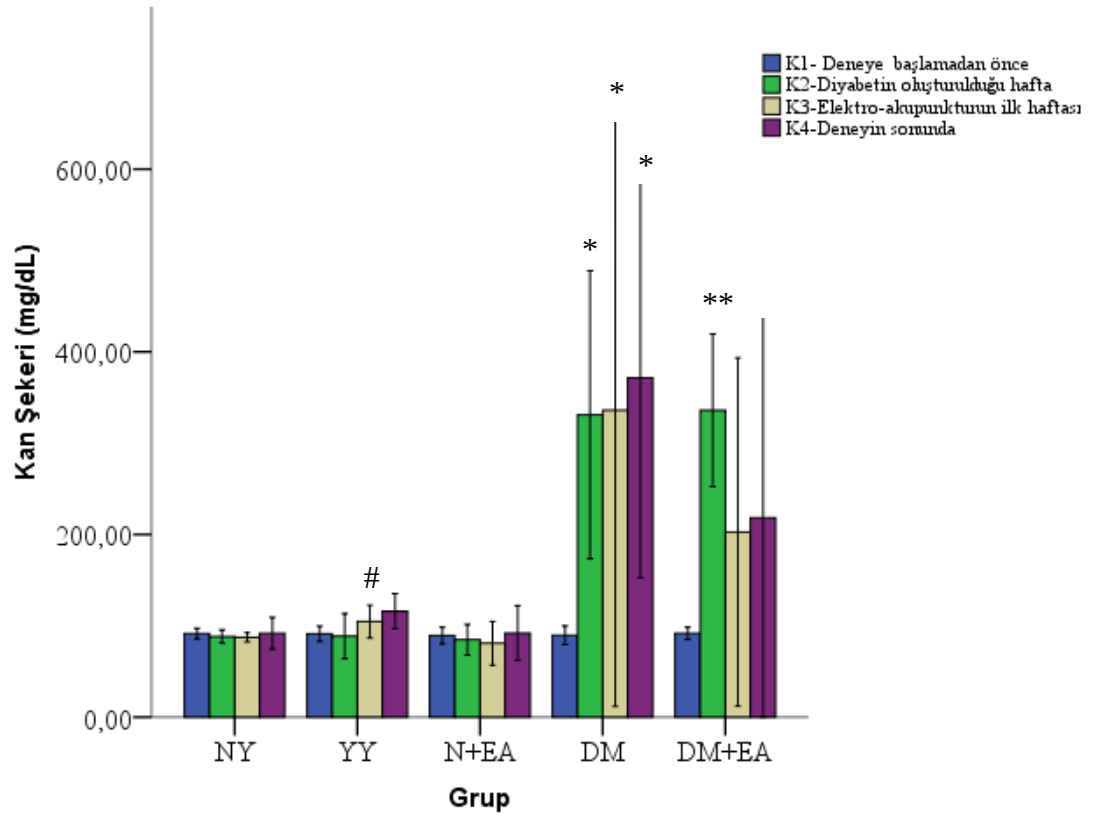
Şekil 4: Deney başlangıcında deney gruplarına ait açlık kan şekeri düzeyleri.

P >0,05. K1: Deneye başlamadan önce, K2: Diyabetin oluşturulduğu hafta, K3: Elektro-akupunkturun ilk haftası, K4: Deneyin sonunda ölçülen değerler. NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort ±SS).



Şekil 5: Deney sonunda deney gruplarına ait açlık kan şekeri düzeyleri.

* $p < 0,05$ NY, YY ve N+EA ile fark. ** $p < 0,001$ NY, YY, ve N+EA ile fark, # $p < 0,05$ NY ve N+EA ile fark, K1: Deneye başlamadan önce, K2: Diyabetin oluşturulduğu hafta, K3: Elektro-akupunkturun ilk haftası, K4: Deneyin sonunda ölçülen değerler. NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort $\pm$ SS).



Şekil 6: Deney başlangıcından deney sonuna kadar gruplara ait açlık kan şekeri düzeyleri.

* $p < 0,05$ DM ile NY, YY ve N+EA ile karşılaştırıldığında anlamlı fark, ** $p < 0,001$ DM+EA ile NY, YY, ve N+EA karşılaştırıldığında anlamlı fark, # $p < 0,05$ YY ile NY ve N+EA arasında anlamlı fark. NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi (Ort $\pm$ SS).

4.3. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma sonuçlarına ait TAS ort $\pm$ ss değerleri Tablo 7 ve Şekil 7 de verilmiştir. Ortalama TAS seviyeleri DM ile DM +EA, DM + EA ile NY ve DM ile YY grupları arasında ikili karşılaştırma yaparken istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir. DM+EA grubundaki ortalama değerleri DM grubu ve NY grubu değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. TAS ortalama değerlerinde NY +EA ile NY istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. Tablo 7 ve şekil 8’de verilen TOS ortalama değerlerine baktığımızda DM+EA grubunda DM grubuna göre, N+EA ve NY grubuna göre düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel

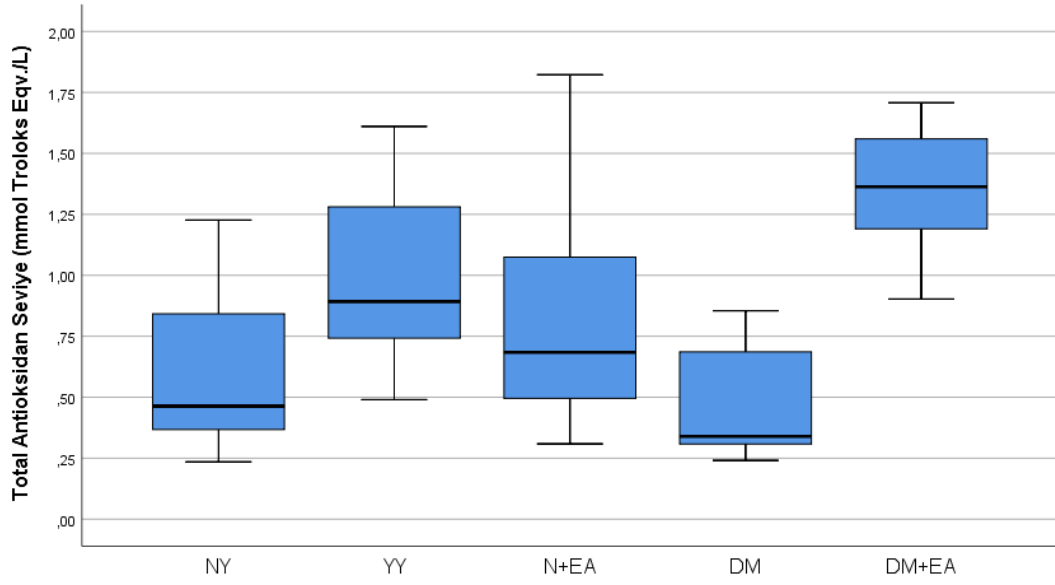
olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ayrıca DM grubuna kıyasla kontrol grubunun TOS değerlerinde hafif bir artış görülmektedir. Tablo 7 ve şekil 9’de verilen OSİ ortalama değerlerine baktığımızda DM+EA ile DM, DM+EA ile NY ve DM ile YY grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir. OSİ ortalama değeri DM+EA grubunda hem DM grubuna hem de NY grubuna kıyasladığımızda daha düşük görülmektedir. Yine tablo 7 ve şekil 10’de verilen MDA ortalama değerleri DM+EA grubunda DM grubu ve NY grubu göre daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.



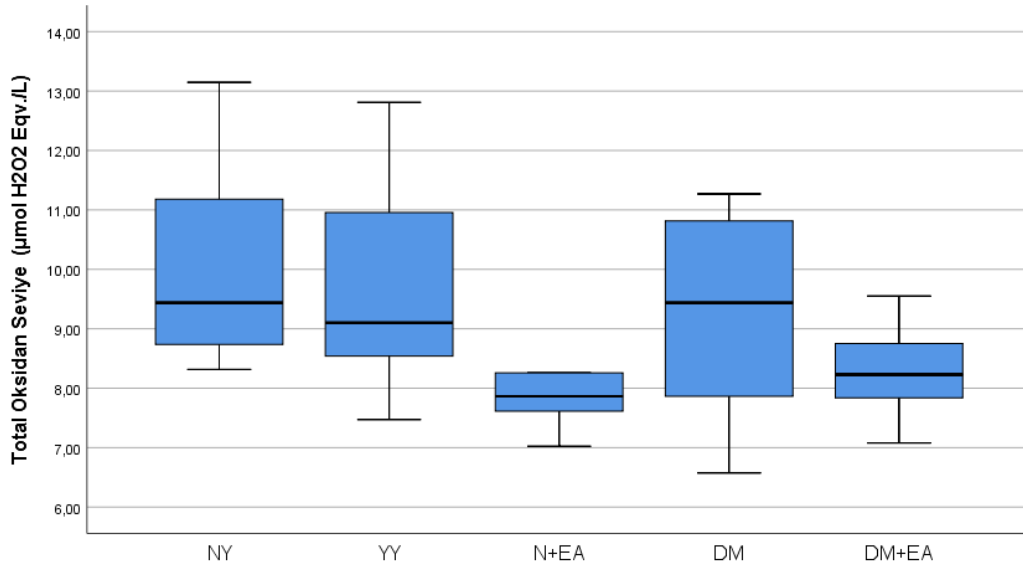
Tablo 7: Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametreler

Parametre	NY	YY	N+EA	DM	DM +EA	P değeri
	Ort ±SS	Ort ±SS	Ort ±SS	Ort ±SS	Ort ±SS	
	Min-Max	Min-Max	Min-Max	Min-Max	Min-Max	
	(Median)	(Median)	(Median)	(Median)	(Median)	
TAS	0,62±0,40 0,24-1,23 (0,46)	1,00±0,40 0,49-1,61 (0,89)	0,85± 0,56 0,31-1,82 (0,68)	0,49±0,26 ** 0,24-,85 (0,34)	1,35±0,26 *,# 0,90-1,71 (1,36)	0,004
TOS	10,10±1,94 8,31-13,14 (9,43)	9,77±1,86 7,47-12,81 (9,10)	8,04±0,84 7,02-9,66 (7,87)	9,23±1,91 6,57-11,27 (9,44)	8,28±0,76 7,08-9,56 (8,23)	0,064
OSİ	2,27±1,36 0,81-4,44 (1,91)	1,13±0,55 0,519-2,24 (1,01)	1,36±0,86 0,453-2,65 (1,150)	2,20±0,77 ** 1,31-3,11 (2,33)	0,63±0,11 #,*** 0,510-,784 (,595)	0,001
MDA	21,05±4,05 14,94-26,90 (21,46)	17,81±4,09 12,23-22,42 (19,83)	21,69±4,37 15,35-27,77 (21,46)	25,61±8,61 15,22-37,49 (21,87)	15,39±5,78 9,78-24,59 (12,84)	0,070

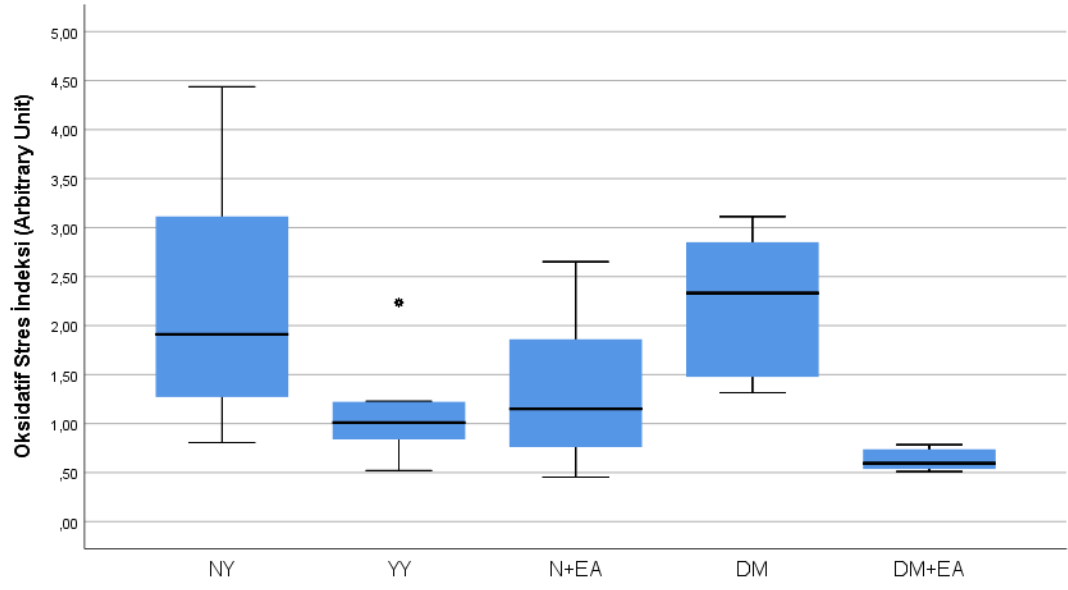
*p<0,05; DM ile DM+EA, #p<0,05: DM+EA ile NY **p<0,05: DM ile YY ***p<0,05: DM+EA ile DM anlamlı fark. TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidan seviye, OSİ: Oksidatif stres indeksi, MDA:Malondialdehit, NY: Normal yem kontrol grubu, YY: Yüksek yağlı yem, N+EA: Normal yem ile beslenen+elektro-akupunktur uygulanan grup, DM: Diyabet grubu, DM+EA: Diyabet+elektro-akupunktur uygulanan grup. Değerler ortalama ve standart sapma (Ort±SS), minimum, maksimum ve medyan (Min-Max (Median)) olarak verildi.



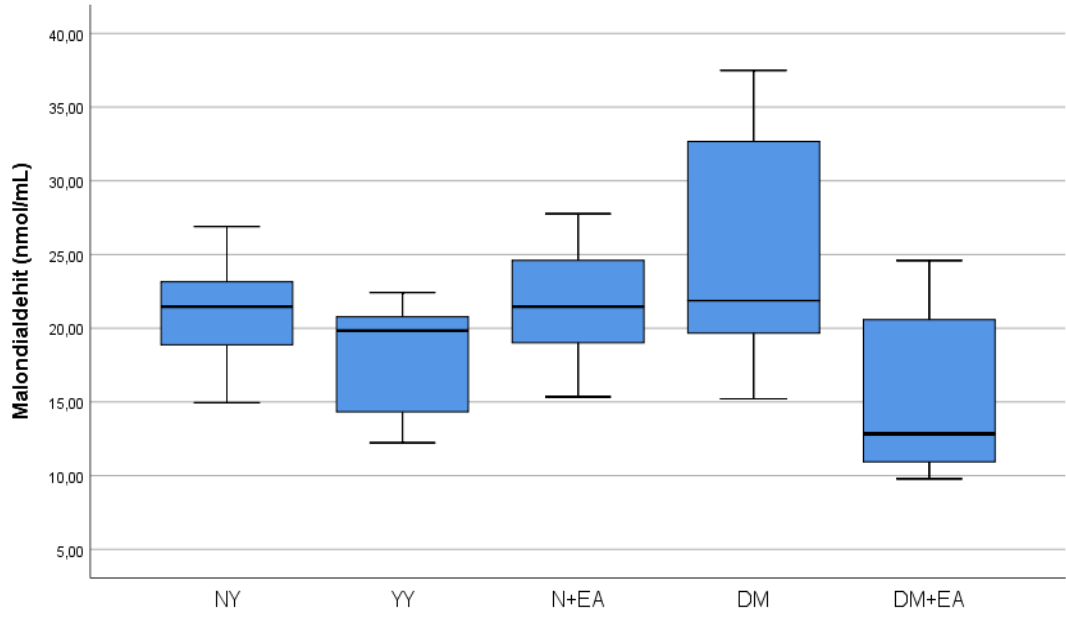
Şekil 7: Çalışma gruplarına ait total antioksidan değerleri. * $p < 0,05$: DM ile DM+EA, ** $p < 0,05$: DM ile YY, # $p < 0,05$: DM+EA ile NY arasında anlamlı fark.



Şekil 8: Çalışma gruplarına ait total oksidan değerleri.



Şekil 9: Çalışma gruplarına oksidatif stres indeksi değerleri. ** $p < 0,05$: DM ile YY, *** $p < 0,05$: DM+EA ile DM, # $p < 0,05$: DM+EA ile NY arasında anlamlı fark.



Şekil 10: Çalışma gruplarına ait Malondialdehit değerleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda deneye başlamadan önceki canlı ağırlıklar arasında her hangi bir fark bulunmamaktadır. Diyabetin oluşturulduğu hafta NY grubuna göre DM grubunda vücut ağırlıklarında azalma görülmektedir. Bu STZ ile oluşturduğumuz diyabet modelinin başarılı olarak gerçekleştiğinin bir göstergesidir. Çünkü vücut ağırlığındaki azalma diyabetin klasik semptomlarından biridir. Vücut ağırlığında yapısal proteinler büyük önem taşımaktadır. Diyabet sırasında vücut ağırlığındaki azalma, vücuttaki yapısal proteinlerin genel olarak bozulması sonucu meydana gelmektedir (Hakim , Patel and Goyal 1997, Ramesh , Viswanathan and Pugalendi 2007). EA'nın ilk 3 seans yapıldıktan sonra ve deneyin sonunda DM+EA grubunda bakıldığında, EA'nın vücut ağırlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmedi. Çalışmamızın ve önceki çalışmaların sonuçları benzerlik göstermektedir(Shapira et al 2000, Nakamura et al 2014) Yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kan şekeri kontrolünü hedef alan tedavi stratejileri diyabetin kontrolünde temel yöntemlerinden biridir (Bansal et al 2007, American Diabetic Association 2008). Literatürde belirtildiği gibi, beta-endorfinler insülin sekresyonunu artırır (Curry , Bennett and Li 1987). EA sırasında meydana gelen kas kasılmaları bir tür egzersiz görevi görmektedir ve endojen opioid peptidleri beta-endorfinin salınmasını teşvik etmektedir (Chang et al 2006). Yapılan bir deneysel çalışma sonucuna göre, EA'nın endojen opioid peptitler ve insülin sekresyonunu artırarak hipoglisemik bir tepkiye neden olduğu gösterilmiştir (Chang et al 1999, Lin JG. 2018).

Zhongwan akupunktur noktası kullanımının, β -endorfin salınımının bir sonucu olarak plazma glukoz seviyelerini önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir. EA'nın farklı frekansları uygulanarak plazma glukozunu düşürme mekanizmasının araştırılmasıyla, deneysel diyabet araştırmaları için plazma glukoz seviyelerindeki en önemli azalma, 15 Hz'lik bir frekansta EA tarafından sağlanmıştır (Chang et al 1999). Bu nedenle biz de çalışmamızda da 15 Hz frekans uygulandı. Zusanli akupunktur noktası kullanmasında, β -endorfin salınımı ilave olarak serotonin salınmıştır ve Zusanli akupunkturu Zhongwan'a kıyasla daha iyi glikoz düşürücü

etkiler göstermiştir (Chang et al 2005). Çalışmamızda EA, Zusanli akupunktur noktası üzerine uygulanmıştır.

Çalışmamızda deneyin başlangıcında kan şekeri ortalama değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Elektro-akupunktur ile tedaviye başladıktan sonraki ilk haftanın sonunda ölçülen kan şekeri (K3) ortalama değerleri; YY grubu ile karşılaştırıldığında NY, N+EA grupları arasında anlamlı farklılık olduğu ve DM grubu ile karşılaştırıldığında ise NY, YY ve N+EA ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu bulundu. Elektro-akupunkturun normal sıçanlarda kan şekerini düşürdüğü daha önceki literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızla da gösterilmiştir (Peplow and Baxter 2012). Deney sonunda yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda (K4) DM grubunda ortalama kan şekeri düzeyleri NY, YY ve N+EA gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu. Ancak DM ile DM+EA grubunda karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. DM Grubu ile DM+EA grubu arasında istatistiksel anlamlılık bulunmasa da, DM +EA grubunda DM grubuna göre ortalama kan glikoz düzeyinin düştüğü görülmektedir. EA uygulama seanslarının sayısının artırılması önceki çalışmalarda gösterildiği gibi en azından haftada 5 seans yapılmasının kan şekeri düşmesinde daha etkili olacağını düşünmekteyiz (Bingyan et al 2016, JIA et al 2017).

Artan kanıtlar, oksidatif stresin diabetes mellitus patogeneğinde ana rol oynadığını ortaya koymuştur. Diyabette serbest radikaller aşırı derecede glikoz oksidasyonu ve enzimatik olmayan protein glikasyonu ile oluşur. Anormal derecede yüksek serbest radikal seviyeleri ve antioksidan savunma mekanizmalarının eşzamanlı olarak azalması, hücresel organellerin ve enzimlerin hasar görmesine, lipid peroksidasyonunun artmasına ve insülin direncinin gelişmesine neden olabilir. Oksidatif stresin bu sonuçları, diabetes mellitus komplikasyonlarının gelişimini teşvik edebilir(Khan, Khan, Ahmad and Mushtaq 2015). Önemli oksidatif parametreler, TOS ve TASolarak bilinen tüm serum antioksidanları, hem deneysel hem de klinik çalışmalarda kan serumunda oksidatif strese kaynaklanan hasarın ilerlemesini ve aralığını izlemek için kullanılmaktadır (Turkez , Togar ve Polat 2012, Al-Kuraishy ,Sami, Hussain and Al-Gareeb 2020). Çalışmamızda diyabetik

grupta TAS düzeyleri düşerken, TOS düzeyleri yükselmiştir. Bu sonuçlar, diyabetik komplikasyonun ilerlemesinde önemli bir rolü olan antioksidan savunma ile serbest radikal üretimi arasında bir dengesizlik olduğunu göstermektedir (Beyazyıldız et al., 2013). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması, diyabette artan glikoz konsantrasyonlarından kaynaklanır ve bu nedenle oksidatif stresin artmasına neden olur (Gumieniczek, Hopkala, Wojtowicz and Nieradko 2001). Diyabetin başlangıcında serbest radikalleri artıran birçok ajan da hastalığın devam etmesinde etkilidir ve bu nedenle tedaviye antioksidanların eklenmesi önerilmektedir (Gumieniczek et al 2001). Çeşitli çalışmalar, akupunktur veya EA tedavisinin antioksidanlar içerdiğini göstermiştir. Obez diyabetik sıçan modelinde Zusanli (ST36) ve Sanyinjiao (SP6) akupunktur noktaları üzerine 4 hafta boyunca günlük uygulanan EA'nın serum süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir ($P<0.05$, $P<0.01$) (Yin, Shen, Jiang and Li.2021). Yapılan bir çalışmada Fengchi' akupunktur noktasına uygulanan EA tedavisinin, İskemi reperfüzyon oluşturmuş sıçanlarda antioksidan enzimler SOD ve GSH-Px'in aktivitelerini arttırdığı bulunmuştur (Siu , Lo, and Leung. 2004). Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürdeki elektro-akupunktur uygulamalarına ait çalışmalarda antioksidanların birçoğu incelenmiş olmasına rağmen, TAS ve TOS incelemesine değinilmemiştir. Bizim çalışmamızda TAS,TOS,OSi ve MDA değerlerine bakıldı.

Çalışma sonuçlarımızda, antioksidanlar için önemli göstergesi olan TAS ortalama değerleri DM grubunda NY grubuna göre düşük görülmektedir ve bu önceki deneysel ve klinik çalışmalarla da uyumluluk içindedir (Duman, Öztürk, Yilmazer ve Hatemi 2003, Turkez , Togar ve Polat 2012, Beyazyıldız et al 2013, Rani and Mythili 2014 , Al-Kuraishy ,Sami, Hussain and Al-Gareeb 2020). Ayrıca TAS ortalama değerli DM ile DM+EA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. TAS ortalama değeri DM+EA grubunda DM grubuna göre daha yüksektir. Diğer gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda DM ile YY, DM+EA ile NY grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu farklılığın elektro-akupunkturun antioksidanlar üzerindeki etkilerinden kaynaklanabilir ve önceki çalışmalarla uyumludur(Siu, Lo and Leung 2004, Li et al 2014, Ghaemi et al 2021).

TAS total antioksidan kapasiteyi gösterirken TOS total oksidan kapasiteyi göstermektedir. Hem deneysel hem de klinik olarak birçok çalışmada diyabette TOS düzeyleri normal gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. (Duman,Öztürk,Yilmazer ve Hatemi 2003, Beyazyildiz et al 2013, Rani and Mythili 2014)

TOS ortalama değerlerine baktığımızda DM+EA grubunda DM grubuna göre, NY ve N+EA grubuna göre düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ayrıca NY grubu TOS ortalama değerlerinin diğer gruplara göre azda olsa yükselmiş olduğu görülmekte olup bu da sıçanların, diğer laboratuvar hayvanlarına göre koku alma duyusu daha gelişmiş hayvanlar arasında sayıldığından, kafeslerin birbirine yakın olması nedeniyle deney süresince verilen yiyeceklerin konforundan etkilendiklerini düşündürmektedir (Wallace, Gorny and Whishaw 2002, Küçük, Çevik ve Kalaycı)

Antioksidanlar ve oksidatif stres arasındaki denge oksidanlar lehine olduğunda oksidatif stres indeksi (OSİ) ile ifade edilir. OSİ ortalama değerlerine baktığımızda DM+EA ile DM, DM+EA ile NY ve DM ile YY istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir($p=0,001$). OSİ ortalama değer DM+EA grubunda DM ve NY gruplarına göre daha düşük görülmektedir. Ayrıca OSİ ortalama değerleri DM grubunda YY göre daha yüksek bulundu, istatistiksel olarak bir değeri olmasa da NY grubunda OSİ değerlerinde hafif bir artış görülmektedir.

Birçok araştırmada MDA, lipid peroksidasyon belirteci olarak kabul edilmiştir ve bu nedenle çeşitli hastalıklardan etkilenen deneklerden alınan biyolojik numunelerdeki MDA düzeylerinin ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır (Del Rio, Stewart and Pellegrini 2005). Yapılan deneysel çalışmalarda diyabetik gruplarda kontrol gruplarına göre artan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna paralel olarak MDA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir(Akkaya ve Çelik 2010, Lim ve ark 2012, Kumar,Vasudeva ve Sharma 2012, Zhou ve ark 2013).

Bizim çalışmada MDA ortalama değerleri DM ile NY grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunmasa da matematiksel olarak MDA ortalama değerleri DM grubunda NY grubuna göre daha yüksektir.

Akupunktur veya EA ile ilgili çalışmalarda akupunkturun MDA seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Bacak üzerindeki St-40 noktasına (Fenglong) uygulanan EA tedavisi, hiperlipidemili sıçanlarda dalak, akciğer ve karaciğer dokularında SOD aktivitesini arttırdığı ve MDA seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir(Xie et al 2008) Diğer bir çalışma deneysel iskemi de EA uygulaması, SOD ve GSH artırarak ve MDA ekspresyonunu azaltarak iskemik alanda oksidatif strese karşı koruma sağlamıştır(Zhang,Wu, Nie, Jia and Yu 2014). Yapılan klinik bir çalışmada 40 obez bayan hasta katılmıştır. 40 hastanın 20 'sine sham akupunkturu diğer 20 hastaya farklı noktalar üzerinde akupunktur (her bir sean 20 dk olmaz üzere haftada 2 seans, toplam 10 seans) uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarında hem akupunktur grubunda hem de sham akupunktur grubunda serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Şebnem Setenay 2011) Çalışmamızda MDA ortalama değerleri gruplar arsında değişiklik göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. MDA değerleride istatistiksel anlamlılık bulunmasa da matematiksel olarak DM+EA grubunda hem DM hem de diğer gruplara göre daha düşük seviyede olduğu görülmüştür.

Özetle:

- 8 haftalık sıçanlara dört hafta boyunca yüksek enerjili diyet verildikten sonra diyabet modeli başarı ile gerçekleşti.
- Sıçanlara her üç günde bir seans olmak üzere bir ay içinde 10 seans Elektro-akupunktur uygulanmasının total antioksidan seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu gözlendi.
- Oksidanların toplam değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.
- Elektro-akupunktur tedavisi sonrası kan şekeri değerlerinde düşüş gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- DM+EA grubunda MDA düzeyi düşmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bütün bu sonuçlar ışığında elektro-akupunkturun her ne kadar ön görülen düzeyde hiperglisemi tablosunu düşürmese de; gerek TAS seviyelerini yükseltmesi gerek se MDA seviyelerini bir miktar düşürmüş olması ümit verici gibi görülmektedir. Konunun daha kapsamlı ve daha ileri (hayvan sayısı ve elektro- akupunkturun seans sayısını artırarak) çalışmalarla desteklenmesinin yararlı olacağı kanısındayız.



KAYNAKLAR

- Ahmad SI. (2013). *Diabetes: an old disease, a new insight* (Vol. 771). Springer Science & Business Media.
- Akkaya H, Çelik S. (2010). Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. *FU Sag. Bil. Vet. Derg*, 24(1), 5-10.
- Aktepe N, Kocyigit A, Yukselten Y, Taskin A, Keskin C, Celik H. (2015). Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers. *Biological trace element research*, 164(2), 185-191.
- Aktepe N, Kocyigit A, Yukselten Y, Taskin A, Keskin C, Celik H. (2015). Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers. *Biological trace element research*, 164(2), 185-191.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.
- Al-Kuraishy, H. M., Sami, O. M., Hussain, N. R., & Al-Gareeb, A. I. (2020). Metformin and/or vildagliptin mitigate type II diabetes mellitus induced-oxidative stress: the intriguing effect. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 11(3), 142.
- Al-Nimer MS, Al-Ani FS, Ali FS. (2012). Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of neurosciences in rural practice*, 3(01), 41-44.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S81-S90.
- American Diabetic Association. (2008); Standards of medical care in
- Anonim, (2020¹). International diabetes atlas 9th edition 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>. International Diabetes Federation (IDF). Erişim tarihi: 12.02.2020.
- Anonim, (2020²). İstatistiksel tablolar-15 yaş ve üstü bireylerin son 12 ay içerisinde yaşadığı başlıca hastalık/sağlık sorunlarının cinsiyete göre dağılımı. <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=saglik-ve-sosyal->

koruma101&dil=1. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Ankara. Erişim tarihi: 15.11.2021

- Armstrong DA. (1998). *Methods in molecular biology*, Toronto: Humana Press, s.78-82.
- Aydın A, Orhan H, Sayal A, Özata M, Şahin G, Işimer A. (2001). Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clinical biochemistry*, 34(1), 65-70.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. (2007). Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *Jama*, 298(3), 309-316.
- Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo G. P, Gentile F. (2018). Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants*, 7(8), 102.
- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. (1990). Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(4), 1620-1624.
- Bensky D. (1988). Introduction to Chinese Medicine. In: O'Connor J and Bensky D, editors. *Acupuncture*. Washington: Easland, s.1-30.
- Beyazyıldız, E, Çankaya, AB, Ergan, E, Anayol, MA, Özdamar, Y, Sezer S, Öztürk F. (2013). Changes of total antioxidant capacity and total oxidant status of aqueous humor in diabetes patients and correlations with diabetic retinopathy. *International journal of ophthalmology*, 6(4), 531.
- Bingyan C, Rui L, Huanhuan T, Yanjia M, Xiaogang H, Ning J, Yueying W. (2016). Effect on glycemia in rats with type 2 diabetes induced by streptozotocin: low-frequency electro-pulse needling stimulated Weiwanxiashu (EX-B 3) and Zusanli (ST 36). *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 36(6), 768-778.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- Boron WF, Boulpaep EL. (2017). *Medical physiology E-book*. Elsevier Health Sciences.

- Briggs ON, Nwachuku EO, Tamuno-Emine D, Nsirim N, Elechi-Amadi KN. (2019). Biochemical and oxidative changes in high fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats treated with metformin and the polyherbal diawell. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 1-11.
- Brody T. (1999). Classification of biological structure. *Nutritional Biochemistry, Second Edition. San Diego*, 1-56.
- Busch CJ, Binder CJ. (2017). Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 1862(4): 398-406.
- Cabioğlu M T, Ergene N. (2003). Akupunkturun etki mekanizmaları ve klinik uygulamaları. *Genel Tıp Dergisi*, 13(1), 35-40.
- Cabýoğlu MT, Ergene N, Tan U. (2006). The mechanism of acupuncture and clinical applications. *International journal of neuroscience*, 116(2), 115-125.
- Cadet J, Davies KJ. (2017). Oxidative DNA damage & repair: an introduction. *Free Radical Biology and Medicine*, 107, 2-12.
- Chang S L, Lin KJ, Lin RT, Hung PH, Lin JG, Cheng JT. (2006). Enhanced insulin sensitivity using electroacupuncture on bilateral Zusanli acupoints (ST 36) in rats. *Life sciences*, 79(10), 967-971.
- Chang SL, Lin, J. G., Chi, T. C., Liu, I. M., & Cheng, J. T. (1999). An insulin-dependent hypoglycaemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats. *Diabetologia*, 42(2), 250-255.
- Chang SL, Tsai CC, Lin JG, Hsieh CL, Lin RT, Cheng JT. (2005). Involvement of serotonin in the hypoglycemic response to 2 Hz electroacupuncture of zusanli acupoint (ST36) in rats. *Neuroscience letters*, 379(1), 69-73.
- Chao PC, Li Y, Chang CH, Shieh JP, Cheng JT, Cheng KC. (2018). Investigation of insulin resistance in the popularly used four rat models of type-2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 155-161.
- Chelikani P, Fita I, Loewen PC. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61(2), 192-208.

- Chen AF, Chen DD, Daiber A, Faraci FM, Li H, Rembold C. M, Laher I. (2012). Free radical biology of the cardiovascular system. *Clinical science*, 123(2), 73-91.
- Chen-Yu C, Hsü-Ling Cc. , Lian-Fang Y. (1973). Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *中国科学A 辑(英文版)*, 02.
- Champe P C, Harvey RA, Ferrier DR. (2007). From the series of Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. *Ankara: Nobel Tıp Kitabevi*.
- Curry DL, Bennett LL, Li CH. (1987). Stimulation of insulin secretion by beta-endorphins (I-27 & I-31). *Life sciences*, 40(21), 2053-2058.
- Çambay Z. (2011). Diyabetik Sıçanlarda Nar (Punica Granatum) Çiçeğinin Serumdaki Aspartat Aminotransferaz Ve Alanin Aminotransferaz Düzeylerine Etkilerinin Araştırılması. *Ecological Life Sciences*, 6(4), 124-133.
- Çevik C. (2001) Medikal Akupunktur. 1.Baskı, Ankara, Promat AŞ: 19-41. 2.
- Del Rio D, Stewart A J, Pellegrini N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 15(4), 316-328.
- Denicola A, Rubbo H, Rodríguez D, Radi R. (1993). Peroxynitrite-mediated cytotoxicity to Trypanosoma cruzi. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 304(1), 279-286.
- Denicola A, Souza JM, Radi R. (1998). Diffusion of peroxynitrite across erythrocyte membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(7), 3566-3571.
- Del Rio D, Stewart A J, Pellegrini N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 15(4), 316-328.
- Dökme B. (2006). Akupunktur ve Akuenerji. 1.baskı, İstanbul, Veli Yayınları: 7-33. 3.
- Duman BS, Öztürk M, Yilmazer S, Hatemi H. (2003). Thiols, malonaldehyde and total antioxidant status in the Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 201(3), 147-155.

- Erbaş O. (2015). Deneyisel diyabet modelleri. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 1(1).
- Erel O, Erdoğan S. (2020). Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-2), 1728-1738.
- Erel O, Neselioglu S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 47(18), 326-332.
- Erel O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*, 37(2), 112-119.
- Erel O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
- Evans MD, Cooke MS. (2004). Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays*, 26(5), 533-542.
- Evcimen ND, King GL. (2007). The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacological research*, 55(6), 498-510.
- Feng GM, Xing DJ, Sun Q X. (1994). Effects of acupuncture on blood pressure, SOD, LPO and five kinds of trace elements to stenosis of renal artery caused hypertension in rats. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 14(12), 739-741.
- Feng Y, Fang Y, Wang Y, Hao Y. (2018). Acupoint therapy on diabetes mellitus and its common chronic complications: a review of its mechanisms. *BioMed Research International*, 2018.
- Finaud J, Lac G, Filaire E. (2006). Oxidative stress. *Sports medicine*, 36(4), 327-358.
- Folkman J. (1995). Clinical applications of research on angiogenesis. *New England Journal of Medicine*, 333(26), 1757-1763.
- Forbes MJ, Cooper ME. (2013). Mechanism of diabetic complications. *Physiol Rev*, 93:137-188.
- Fu H. (2000). What is the material base of acupuncture? The nerves!. *Medical hypotheses*, 54(3), 358-359.

- Gaschler MM, Stockwell BR. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(3), 419-425.
- Gellman H. (2002) Acupuncture Treatment for Musculoskeletal Pain. New York, Taylor and Francis, 3-28.
- Ghaemi F, Azizi H, Sahebkar MS, Mehraban Moghadam S, Jarahi L, Safarian M, Zahedi Avval F. (2021). The Effects of Acupuncture on the Glutathione System of Overweight and Obese Subjects. *Journal of Nutrition, Fasting and Health*.
- Giniş Z, Öztürk G, Sirmali R, Yalçındağ A, Dülgeroğlu Y, Delibaşı T, Delibaş N. (2012). The role of HbA1c as a screening and diagnostic test for diabetes mellitus in Ankara. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(Sup. 2), 1430-1436.
- Góth L, Bigler NW. (2007). Catalase deficiency may complicate urate oxidase (rasburicase) therapy. *Free radical research*, 41(9), 953-955.
- Goth L, Eaton JW. (2000). Hereditary catalase deficiencies and increased risk of diabetes. *The Lancet*, 356(9244), 1820-1821.
- Goth L, Tóth Z, Tarnai I, Berces M, Torok P, Bigler WN. (2005). Blood catalase activity in gestational diabetes is decreased but not associated with pregnancy complications. *Clinical chemistry*, 51(12), 2401-2404.
- Gryszczyńska B, Formanowicz D, Budzyń M, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Formanowicz P, Iskra M. (2017). Advanced oxidation protein products and carbonylated proteins as biomarkers of oxidative stress in selected atherosclerosis-mediated diseases. *BioMed Research International*, 2017.
- Gumieniczek A, Hopkała H, Wojtowicz Z, Nieradko M. (2001). Differences in antioxidant status in skeletal muscle tissue in experimental diabetes. *Clinica chimica acta*, 314(1-2), 39-45.
- Guo F, Song W, Jiang T, Liu L, Wang F, Zhong H, Xiong L. (2014). Electroacupuncture pretreatment inhibits NADPH oxidase-mediated oxidative stress in diabetic mice with cerebral ischemia. *Brain research*, 1573, 84-91.
- Giacco F, Brownle M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058-1070.

- Gutteridge JM. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 41(12), 1819-1828.
- Guyton AC, Hall JE. (2001) Textbook of medical physiology. Philadelphia. WB Saunders ;689-96.
- Günaydın Ş, Çağlar N, Tütün Ş, Çetin E, Özgönel L, Altın F. (2010). Servikal disk hernisine bağlı kronik boyun ağrısında elektroakupunktur ve TENS yöntemlerinin terapötik etkinliğinin karşılaştırılması. *İstanbul Tıp Dergisi*, 11(3), 104-108.
- Gürol G, Aslan A. Lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler. *Sakarya Tıp Dergisi*, 3(1), 5-7.
- Hakim ZS, Patel BK, Goyal RK. (1997). Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 41(4), 353-360.
- Halliwell B. (1991). Drug antioxidant effects. *Drugs*, 42(4), 569-605.
- Halliwell B. (2001). Free radicals and other reactive species in disease. *e LS*.
- Halliwell B, Gutteridge JM. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA.
- Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 993-999.
- Horasanlı E, Usta B, Yeşilay A. (2008). Medikal akupunktur. *Yeni Tıp Dergisi*, 25, 70-75.
- Hua JS, Li LP, Zhu XM. (2008). Effects of moxibustion pretreating on SOD and MDA in the rat of global brain ischemia. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 28(4), 289-292.
- Huie RE, Padmaja S. (1993). The reaction of NO with superoxide. *Free radical research communications*, 18(4), 195-199.
- Hwang I, Lee J, Huh JY, Park J, Lee H B, Ho YS, Ha H. (2012). Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction. *Diabetes*, 61(3), 728-738.
- Imam K. (2013). Clinical features, diagnostic criteria and pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes*, 340-355.

- İrer SV, Alper G. (2004). Experimental models of diabetes mellitus. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2(3), 127-136.
- Jay D, Hitomi H, & Griendling KK. (2006). Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(2), 183-192.
- JIA N, HU XG, WANG YY, TIAN HH, ZHANG S J. (2017). Effect of Electroacupuncture on Oxidative Stress and Glucose Metabolism in Rats with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 03.
- Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. (1996). Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta-endorphin and somatostatin. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 271(3), G524-G530.
- Jones DP, Go YM, Anderson CL, Ziegler TR, Kinkade Jr, Kirilin WG. (2004). Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control. *The FASEB journal*, 18(11), 1246-1248.
- Kaneko M, Bucciarelli L, Hwang YC, Lee L, Yan SF, Schmidt AM, Ramasamy R. (2005). Aldose Reductase and AGE-RAGE Pathways: Key Players in Myocardial Ischemic Injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043(1), 702-709.
- Karabulut H, Gülay MŞ. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(1).
- Kaul K, Tarr J M, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. (2013). Introduction to diabetes mellitus. *Diabetes*, 1-11.
- KAVAKLI A. (2010). Akupunktur. *Fırat Tıp Dergisi*, 15(1), 1-4.
- Khan AN, Khan R A, Ahmad M, Mushtaq N. (2015). Role of antioxidant in oxidative stress and diabetes mellitus. *Journal of pharmacognosy and phytochemistry*, 3(6), 217-220.
- Khansari DN, Murgo AJ, Faith RE. (1990). Effects of stress on the immune system. *Immunology today*, 11, 170-175.
- Kılınç K, Kılınç A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2), 110-8.

- Kılınçarslan G. (2015). Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin'in antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kobori T, Ganesh D, Kumano-Kuramochi M, Torigoe K, Machida, S. (2020). Assay for advanced glycation end products generating intracellular oxidative stress through binding to its receptor. *Analytical Biochemistry*, 611, 114018.
- Kumar S, Vasudeva N, Sharma S. (2012). GC-MS analysis and screening of antidiabetic, antioxidant and hypolipidemic potential of Cinnamomum tamala oil in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. *Cardiovascular diabetology*, 11(1), 1-11.
- Kuyvenhoven JP, Meinders AE. (1999). Oxidative stress and diabetes mellitus: pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine*, 10(1), 9-19.
- KÜÇÜK M, ÇEVİK A, KALAYCI R. Deney Hayvanlarında Temel Uygulamalar. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2(4), 39-47.
- Lawrence GD, Mavi A, Meral K. (2008). Promotion by phosphate of Fe (III)-and Cu (II)-catalyzed autoxidation of fructose. *Carbohydrate Research*, 343(4), 626-635.
- Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Stadtman ER. (1990). [49] Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, 186, 464-478.
- Li SJ, Tang JI, Han J S. (1982). The implication of central serotonin in electroacupuncture tolerance in the rat. *Scientia Sinica. Series B, Chemical, biological, agricultural, medical & earth sciences*, 25(6), 620-629.
- Li, J, Wang, LN, Xiao, HL, Li, X, Yang, JJ. (2014). Effect of electroacupuncture intervention on levels of SOD, GSH, GSH-Px, MDA, and apoptosis of dopaminergic neurons in substantia Nigra in rats with Parkinson's disease. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 39(3), 185-191.

- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Abete P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757.
- Lim K H, Han J H, Lee JY, Park YS, Cho YS, Kang KD, Kim JH. (2012). Assessment of antidiabetogenic potential of fermented soybean extracts in streptozotocin-induced diabetic rat. *Food and chemical toxicology*, 50(11), 3941-3948.
- Lin JG, Chang SL, Cheng JT. (2002). Release of β -endorphin from adrenal gland to lower plasma glucose by the electroacupuncture at Zhongwan acupoint in rats. *Neuroscience letters*, 326(1), 17-20.
- Lin, J. G. (Ed.). (2018). *Experimental acupuncturology*. Springer.
- Mann F. (1987). *Textbook of acupuncture*. William Heinemann Medical Books.
- Maritim AC, Sanders A, Watkins Iii JB. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 17(1), 24-38.
- Martinez B, Peplow PV (2016). Treatment of insulin resistance by acupuncture: a review of human and animal studies. *Acupuncture in Medicine*, 34(4), 310-319.
- Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. (2012). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12(1), 5.
- Mehta SN, Wolfsdorf JI. (2010). Contemporary management of patients with type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 39(3), 573-593.
- Memişoğulları R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Duzce medical journal*, 7(3), 30-39.
- Nakamura H, Ishigami T, Kawase Y, Yamada A, Minagawa M, Fukuta H, Suzuki H. (2014). Effects of acupuncture stimulation on blood glucose concentration in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rat, an animal model for type-2 diabetes mellitus. *Medical science monitor basic research*, 20, 70.
- Nazlıkul H, Eraltan EH. (2002) Tamamlayıcı Tıp Akupunktur. İstanbul, Nobel, 719.

- Neslihan Ünsal 2018, Lazer Akupunktur Uygulamasının Laparoskopik Kolesistektomi Operasyonu Sonrası Bulantı Kusma Üzerine Etkisinin Araştırılması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri enstitüsü (Tez Danışmanı Doç.Dr.Zeynep Nur Akçaboy)
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Makaroff LE. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.
- Oleson T. (1998). Auriculotherapy manual: Chinese and western systems of ear acupuncture. Los Angeles: Health Care Alternatives. Inc., Chicago, USA.
- Önsöz EA. (1990). İçinde: Erengül A, editör. *Akupunktur Skriptumu. İstanbul: Nobel*, 6.
- Öntürk H, Özbek H. (2007). Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Derg*, 17(4), 231-236.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*, 6(3), 331-336.
- Pena-Bautista C, Vento M, Baquero M, Chafer-Pericas C. (2019). Lipid peroxidation in neurodegeneration. *Clin Chim Acta*, 497: 178-188.
- Peplow PV, Baxter GD. (2012). Electroacupuncture for control of blood glucose in diabetes: literature review. *Journal of Acupuncture and Meridian studies*, 5(1), 1-10.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.
- Plotnikoff NP, Miller GC. (1983). Enkephalins as immunomodulators. *International journal of immunopharmacology*, 5(5), 437-441.
- Rains JL, Jain SK. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(5), 567-575.
- Ramesh B, Viswanathan P, Pugalendi KV. (2007). Protective effect of Umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-

- induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 566(1-3), 231-239.
- Rani AJ, Mythili S. (2014). Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(3), 108.
- Richards D, Marley J. (1998). Stimulation of auricular acupuncture points in weight loss. *Australian family physician*, 27, S73-7.
- Robertson RP. (2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *Journal of Biological Chemistry*, 279(41), 42351-42354.
- Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. (2014). Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840(9), 2709-2729.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Tuomilehto J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169-180.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, King H. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.
- Sayılan G. (2008). *Streptozotosin ile diyabet geliştirilmiş sıçanlarda L-karnitin protein oksidasyonu üzerine etkisi* (Master's thesis, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü).
- Sen S, Chakraborty R. (2015). EDITORIAL (thematic issue: treatment and diagnosis of diabetes mellitus and its complication: advanced approaches). *Mini reviews in medicinal chemistry*, 15(14), 1132-1133.
- Sezen A. (1994). Modern Kulak Akupunktur. *Ankara, Başar Ofset*, 15-21.
- Shapira MY, Appelbaum EY, Hirshberg B, Mizrahi Y, Bar-On H, Ziv E. (2000). A sustained, non-insulin related, hypoglycaemic effect of electroacupuncture in diabetic Psammomys obesus. *Diabetologia*, 43(6), 809-813.

- Sheikhpour R. (2012). *Incretins, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and diabetes: New medicines for diabetes*. LAP Lambert Academic Publishing.
- Singh RP, Sharad S Kapur S. (2004). Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*, 5(3), 218-225.
- Siu FK, Lo SC, Leung MC. (2004). Electroacupuncture reduces the extent of lipid peroxidation by increasing superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in ischemic-reperfused rat brains. *Neuroscience letters*, 354(2), 158-162.
- Siu FK, Lo SC, Leung MC. (2005). Electro-acupuncture potentiates the disulphide-reducing activities of thioredoxin system by increasing thioredoxin expression in ischemia-reperfused rat brains. *Life Sciences*, 77(4), 386-399.
- Sreejesh PG, Thampi BH, Sreekumaran E. (2017). Hypoglycaemic effect of glibenclamide: A critical study on the basis of creatinine and lipid peroxidation status of streptozotocin-induced diabetic rat. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 79(5), 768-777.
- Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, Jiang F, Peng ZY. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 5080843.
- Şebnem Setenay MİT (2011) Obez Kişilerde Akupunkturun Oksidan Stres Üzerine Etkis, doktora tezi ,Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü , s 46 (Tez Danışmanı Prof. Dr. Cemal ÇEVĞK)
- Tabakoğlu E, Durgut R. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Derg*, 3(1), 69-75.
- Takeshige C, Sato T, Komugi H. (1980). Role of periaqueductal central gray in acupuncture analgesia. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Research*, 5(3-4), 323-337.
- Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. (2004). Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286(3), R431-R444.

- Taysi S, Tascan AS., Ugur MG, Demir M. (2019). Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 19(3), 178-193.
- Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S. (1998). Complementary action of antioxidant enzymes in the protection of bioengineered insulin-producing RINm5F cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes*, 47(10), 1578-1585.
- Traber MG. (2007). Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu. Rev. Nutr.*, 27, 347-362.
- Tangvarasittichai S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 6(3), 456.
- Turkez H, Togar B, Polat E. (2012). Olive leaf extract modulates permethrin induced genetic and oxidative damage in rats. *Cytotechnology*, 64(4), 459-464.
- Ulett GA, Han S, Han JS. (1998). Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biological psychiatry*, 44(2), 129-138.
- Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan R. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current neuropharmacology*, 7(1), 65-74.
- Uygur MM, Yavuz D G. (2017). Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*, 3(3), 120-129.
- Vanuffelen EB, Van Der ZEE J, De KOSTER MB, Vansteveninck J, ELFERINK GJ. (1998). Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochemical Journal*, 330(2), 719-722.
- Vettor R, Pagano C, Fabris R, Lombardi AM, Macor C, Federspil G. (1993). Lipolytic effect of beta-endorphin in human fat cells. *Life Sciences*, 52(7), 657-661.
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*, 25(4), 612-628.
- Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, Aksoy N. (2001). Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *Journal of pineal research*, 31(3), 193-198.

- Wallace DG, Gorny B, Whishaw IQ. (2002). Rats can track odors, other rats, and themselves: implications for the study of spatial behavior. *Behavioural brain research*, 131(1-2), 185-192.
- Winterbourn CC. (2008). Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nature chemical biology*, 4(5), 278-286.
- Wu D, Wen W, Qi CL, Zhao RX, Lü JH, Zhong CY, Chen YY. (2012). Ameliorative effect of berberine on renal damage in rats with diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Phytomedicine*, 19(8-9), 712-718.
- Xie JP, Li W, Nong Y, Jia JJ, Li XH, Chen X, Gao Y. (2008). Effects of electroacupuncture at Fenglong (ST 40) on SOD and MDA in different organs of the hyperlipemia rat. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 28(4), 293-296.
- Yenigün M. (1995). *Her yönü ile diabetes mellitus*. Haseki Hastanesi Vakfı yayını.
- Yenigün M. (1997). *Kardiyovasküler diyabet*. İstanbul Üniversitesi Basımevi.
- Yılmaz S, Kaya E, Kavaklı A, Gürbüz S, Yılmaz E. (2019). The Effect of Acupuncture on Oxidative Stress in Rats with Femur Fractured. *Van Veterinary Journal*, 30(1).
- Yin G, Shen GM, Jiang AJ, Li JY. (2021). Acupuncture intervention induced improvement of oxidative stress by regulating PKC β /P66shc signaling in obese diabetic rats. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture Research*, 46(8), 642-648.
- Yin H, Xu L, Porter NA. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev*, 111(10), 5944-5972.
- Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen, L. (2008). The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Experimental diabetes research*, 2008.
- Zhang X, Wu B, Nie K, Jia Y, Yu J. (2014). Effects of acupuncture on declined cerebral blood flow, impaired mitochondrial respiratory function and oxidative stress in multi-infarct dementia rats. *Neurochemistry International*, 65, 23-29.

Zhong-ren L, Mei-hong S, Yong-jun P. (2005). Progress in researches on the effect of acupuncture in antagonizing oxygen stress. *Chinese journal of integrative medicine*, 11(2), 156-160.

Zhou QX, Feng LI, Zhang JS, Lu JG, Gu ZL, Gu GX. (2013). Effects of triterpenic acid from *Prunella vulgaris* L. on glycemia and pancreas in rat model of streptozotocin diabetes. *Chinese medical journal*, 126(9), 1647-1653

