



**STREPTOZOTOCİN İLE DİYABET
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA LİNALOOLÜN
ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**2023
YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA**

Sezer BAR

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA**

**STREPTOZOTOCİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
LİNALOOLÜN ANTIOKSİDAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sezer BAR

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA

T.C.

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında

Yüksek Lisans Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

KARABÜK

Mayıs 2023

Sezer BAR tarafından hazırlanan “STREPTOZOTOCİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA LİNALOOLÜN ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA

.....

Tez Danışmanı, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 22/05/2023

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN (KBÜ)

.....

Üye : Doç. Dr. Mehmet BERKÖZ (YYÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA (KBÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Müslüm KUZU

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Sezer BAR

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STREPTOZOTOCİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA LİNALOOLÜN ANTIOKSİDAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sezer BAR

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA

Mayıs 2023, 71 sayfa

Diyabet yönetiminde antioksidan etkinin önemi giderek artmaktadır ve son yıllarda yapılan araştırmalar, bitkilerin uçucu bileşenlerinin kullanımının diyabetli bireylerde antioksidan aktivitenin artırılması için potansiyel bir strateji olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, diyabette antioksidan etkinin değerlendirilmesi amacıyla bitki ekstraktlarının kullanımı üzerine yapılan araştırmalar, önemli bir alan oluşturmaktadır. Bu çalışma STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan ve birçok bitkide uçucu bileşen olarak bulunan linaloolün antioksidan potansiyelini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Karabük Üniversitesi DETUM'dan alınan 40 adet erişkin erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar; kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabet + linalool ve linalool grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmadı. Diyabet ve diyabet + linalool grubundaki sıçanlara 65 mg/kg tek doz streptozotocin (STZ) çözeltisi intraperitoneal

olarak uygulanarak deneysel diyabet modeli geliştirildi. Diyabet + linalool ve linalool grubundaki diyabetik sıçanlara 21 gün boyunca 100 mg/kg linalool intragastrik olarak uygulandı. Sıçanlardan alınan serum ve karaciğer dokusundan CAT, SOD, GSH ve MDA parametreleri için kolorimetrik ölçüm testleriyle çalışmalar yapıldı. Sıçanların kuyruk venlerinden alınan kanlardan glukoz değerleri ölçüldü. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre linaloolün kan glukoz düzeyleri üzerinde düşürücü bir etki göstermediği görüldü. Linaloolün antioksidan parametlerin serum ve doku düzeyleri üzerindeki etkileri ise farklılık göstermiştir. Linaloolün diyabet sürecinden bağımsız olarak hasta olmayan sıçanlarda antioksidan mekanizmayı desteklediği görülmüştür. Bu durum linaloolün protektif etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler : Antioksidan, Diyabet, Linalool, Oksidatif stres

Bilim Kodu : 1090

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT EFFECTS OF LINALOOL IN STREPOZOTOCIN-INDUCED RATS WITH DIABETES

Sezer BAR

**Karabuk University
Institute of Graduate Programs
Department of Medical Biochemistry**

Thesis Advisor:

Assist. Prof. Dr. Mehmet KARA

May 2023, 71 pages

The importance of antioxidant effect in diabetes management is increasing and recent studies show that the use of volatile components of plants may be a potential strategy for increasing antioxidant activity in individuals with diabetes. In this context, research on the use of plant extracts to evaluate the antioxidant effect in diabetes constitutes an important field. In this study, we aimed to evaluate the antioxidant potential of linalool, which is widely used in food, cosmetics and pharmaceutical industries and found as a volatile component in many plants, in rats with STZ-induced diabetes mellitus. In the study, 40 adult male Wistar Albino rats obtained from Karabuk University DETUM were used. Rats were divided into 4 groups as control group, diabetes group, diabetes + linalool and linalool group. No treatment was applied to the rats in the control group. An experimental diabetes model was developed by intraperitoneal administration of 65 mg/kg single dose streptozotocin (STZ) solution to rats in diabetes and diabetes + linalool groups. Diabetic rats in the

diabetes + linalool and linalool groups were administered 100 mg/kg linalool intragastric for 21 days. CAT, SOD, GSH and MDA parameters were measured in serum and liver tissue obtained from rats by colourimetric measurement tests. Glucose levels were measured from blood samples obtained from the tail veins of rats. According to the results obtained from the study, linalool did not show a lowering effect on blood glucose levels. The effects of linalool on serum and tissue levels of antioxidant parameters were different. Linalool was found to support the antioxidant mechanism in non-patient rats independent of the diabetes process. This suggests that linalool may have a protective effect.

Key Word(s) : Antioxidant, Diabetes, Linalool, Oxidative stress.

Science Code : 1090

TEŞEKKÜR

Bu tez alışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesi ile bana yön veren danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA'ya,

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarına ve yüksek lisans eğitimim boyunca tavsiyelerini esirgemeyen Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN'a,

Yüksek lisans tez çalışmalarım esnasında maddi destek sağlayan Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: KBÜBAP-22-YL-076),

Deneysel çalışmaların gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Karabük Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi alışanlarına,

Hayatımın her anında benden desteğini esirgemeyen ve benim için hiçbir fedakrlıktan kaçınmayan sevgili annem, babam, eşim, abim ve kardeşime tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. PANKREAS	3
2.2. İNSÜLİN HORMONU VE BİYOSENTEZİ	4
2.3. DİABETES MELLİTUS (DM)	5
2.3.1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması	6
2.3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	8
2.3.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)	9
2.3.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	9
2.3.1.4. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri	10
2.3.2. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	10
2.4. LİNALOOL (LIN)	11
2.4.1. Linalool Metabolizması	12
2.4.2. Linaloolün Biyolojik Özellikleri	13
2.5. OKSİDATİF STRES VE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ	15
2.6. LİPİD PEROKSİDASYONU VE MALONDİALDEHİT (MDA)	17

	<u>Sayfa</u>
2.7. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	19
2.7.1. Glutasyon (GSH).....	19
2.7.2. Katalaz (CAT).....	21
2.7.3. Süperoksit Dismutaz (SOD)	22
BÖLÜM 3	25
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. GEREÇLER	25
3.1.1. Deney Hayvanlarının Temin ve Bakımı	25
3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler.....	25
3.1.3. Cihazlar.....	27
3.2. YÖNTEMLER	27
3.2.1. Streptozotocin ile Deneysel Diyabet Oluşturulması.....	27
3.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	28
3.2.3. Deney Hayvanlarından Numune Alınması	29
3.2.4. Kanda ve Dokuda Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Analizi.....	29
3.2.4.1. Katalaz (CAT) Tayini	29
3.2.4.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini	31
3.2.4.3. Glutasyon (GSH) Tayini	33
3.2.4.4. Malondialdehit (MDA) – TBARS Tayini	36
3.2.5. İstatistiksel Analiz.....	38
BÖLÜM 4	39
BULGULAR VE TARTIŞMA.....	39
4.1. BULGULAR	39
4.1.1. Kan Glukozu Ölçüm Bulguları	39
4.1.2. Canlı Ağırlık Bulguları	40
4.1.3. Oksidatif Stres Belirteçlerinin Bulguları	41
4.1.3.1. Serum ve Karaciğer Katalaz (CAT) Bulguları	41
4.1.3.2. Serum ve Karaciğer Süperoksit Dismutaz (SOD) Bulguları	44
4.1.3.3. Serum ve Karaciğer Glutasyon (GSH) Bulguları	46

	<u>Sayfa</u>
4.1.3.4. Serum ve Karaciğer Malondialdehit (MDA) Bulguları	47
4.2. TARTIŞMA	50
KAYNAKLAR.....	57
EK AÇIKLAMALAR A.	69
ÖZGEÇMİŞ	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2. 1. İnsan pankreasının temel anatomik özellikleri	3
Şekil 2. 2. Granül salgı yolu boyunca insülin olgunlaşması	4
Şekil 2. 3. Linaloolün kimyasal yapısı	12
Şekil 2. 4. Linalool enantiyomerleri.....	12
Şekil 2. 5. Lipit peroksidasyonu yoluyla malondialdehit oluşumu.....	18
Şekil 2. 6. Glutasyon sentezi ve metabolizması	20
Şekil 2. 7. Hücresel GSH'nin antioksidan rolü.....	21
Şekil 2. 8. Katalaz reaksiyonundaki adımlar: (a) birinci adım; (b) ikinci adım.....	22
Şekil 2. 9. SOD mekanizması. $M(n+1)^+$ metalin oksitlenmiş halini ve Mn^+ metalin indirgenmiş halini temsil eder	23
Şekil 2. 10. Süperoksit anyonunun reaksiyonları ve dönüşümleri	23
Şekil 3. 1. Deneyde çizilen CAT standart grafiği	31
Şekil 3. 2. Deneyde çizilen SOD standart grafiği	33
Şekil 3. 3. Deneyde çizilen GSH konsantrasyonuna (μM) karşı standart absorbans grafiği	36
Şekil 3. 4. Deneyde çizilen MDA konsantrasyonuna (μM) karşı standart absorbans grafiği	38
Şekil 4. 1. Linaloolün kan şekeri üzerindeki etkileri	39
Şekil 4. 2. Gruplardaki sıçanların deney süresince canlı ağırlık ölçüm değerleri.....	41
Şekil 4. 3. Serum CAT değerleri	42
Şekil 4. 4. Karaciğer dokusu CAT değerleri	43
Şekil 4. 5. Serum SOD değerleri.....	44
Şekil 4. 6. Karaciğer dokusu SOD değerleri	45
Şekil 4. 7. Serum GSH değerleri.....	46
Şekil 4. 8. Karaciğer dokusu GSH değerleri	47
Şekil 4. 9. Serum MDA değerleri.....	48
Şekil 4. 10. Karaciğer dokusu MDA değerleri	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2. 1. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması	6
Çizelge 2. 2. Diabetes Mellitus tanı kriterleri	11
Çizelge 3. 1. Kullanılan kimyasal maddeler ve kitler.	26
Çizelge 3. 2. Kullanılan laboratuvar araç ve gereçleri	27
Çizelge 3. 3. Formaldehit stok ve örnek tamponu miktarları.....	30
Çizelge 3. 4. SOD stok ve örnek tamponu miktarları.	32
Çizelge 3. 5. GSSG standardı ve MES tamponu miktarları.....	35
Çizelge 3. 6. MDA stok çözeltisi ve su miktarları	37
Çizelge 4. 1. Sıçanların kan glukoz düzeyleri (ortalama \pm SD, mg/dl)	40
Çizelge 4. 2. Sıçanların ağırlık düzeyleri (ortalama \pm SD, gram).....	41
Çizelge 4. 3. CAT serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama \pm SD)	43
Çizelge 4. 4. SOD serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama \pm SD)	45
Çizelge 4. 5. GSH serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama \pm SD)	47
Çizelge 4. 6. MDA serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama \pm SD)	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

μ	: Mikro
$^1\text{O}_2$: Singlet oksijen
Cu	: Bakır
Fe	: Demir
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
HO_2^\bullet	: Hidro peroksil radikali
HOCl	: Hipokloröz asit
kg	: Kilogram
LOO^\bullet	: Lipit peroksil radikali
M	: Molar
mg	: Miligram
mM	: Milimolar
Mn	: Manganez
Ni	: Nikel
NO^\bullet	: Nitrik oksit radikali
O_2	: Oksijen
$\text{O}_2^{\bullet-}$: Süperoksit radikali
O_3	: Ozon
OH^\bullet	: Hidroksil radikali
RO^\bullet	: Alkoksil radikali
ROO^\bullet	: Peroksil radikali
S	: Kükürt
Zn	: Çinko
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama

KISALTMALAR

AA	: Araşidonik asit
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ALX	: Alloksan
APG	: Açlık plazma glukozu
ATP	: Adenozin trifosfat
BM	: Birleşmiş Milletler
CAT	: Katalaz
DETUM	: Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EcSOD	: Hücre dışı süperoksit dismutaz
ER	: Endoplazmik retikulum
GDM	: Gestasyonel Diabetes mellitus
GLUT	: Kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcısı
GSH	: İndirgenmiş glutatyon
GSSG	: Yükseltgenmiş glutatyon
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin A1c
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijenleri
HNE	: 4-Hidroksi-2-nonenal
HO-1	: Hem oksijenaz-1
IDF	: Uluslararası Diyabet Çalışma Birliği
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İP	: İntraperitoneal
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDA	: Malondialdehit

NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OS	: Oksidatif stres
PARP	: Poli (ADP-riboz) polimeraz
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SF	: Serum fizyolojik
SOD	: Süperoksit dismutaz
STZ	: Streptozotocin
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TB	: Tüberküloz
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin etkisinin ya da insülin sekresyonunun eksikliğinden kaynaklanan kronik hiperglisemi ve diğer metabolik anormallikler ile karakterize bir hastalıktır [1]. Tip 1 diyabet, eksojen insüline ömür boyu bağımlılıkla sonuçlanan, bağışıklık aracılı β -hücrelerinin tükenmesi ile karakterize bir durumdur [2]. Tip 2 diyabet ise, kronik hiperglisemi ve periferik dokuların dolaşımdaki insüline yetersiz cevap vermesi ve bunun sonucunda insülin direnci ile karakterize metabolik bozukluk olarak tanımlanır [3]. Yıkıcı makrovasküler (kardiyovasküler hastalık) ve mikrovasküler (diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati) diyabet komplikasyonları artan mortaliteye, körlüğe, böbrek yetmezliğine neden olabilir ve genel olarak diyabetli bireylerin yaşam kalitesinde azalma görülmektedir [4].

Pro-antioksidan dengedeki bozukluklar olarak tanımlanan oksidatif stresin (OS), yüksek oranda reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (RNS) türlerinin aşırı oluşumu sebebiyle hücrelere zararlı olduğu bilinmektedir. Denge bozulmadığında OS fizyolojik adaptasyonlarda ve sinyal iletiminde görev alır. Bununla beraber, aşırı miktarda ROS ve RNS; lipitler, proteinler ve DNA gibi biyolojik moleküllerin oksidasyonuna yol açar [5]. Hareketsiz yaşam, aşırı kilo ve yetersiz beslenme, kronik oksidatif stres durumuna neden olan reaktif oksijen türlerinin üretiminde bir artışa yol açar. Tip 2 diyabetli hastalarda oksidatif stres, pankreatik insülin sekresyonunu ve hormonun hedef hücreler üzerindeki etkilerini değiştirerek mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olur [6]. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmaların hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hayvanlarda ve insanlarda oksidatif belirteçlerinin ölçümü yoluyla oksidatif stres ile diyabet arasındaki doğrudan bağlantıyı desteklediği ve oksidatif stresin kronik hiperglisemik kaynaklı insülin direncinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. İnflamatuar mediatörlerin salınımı hiperglisemi tarafından tetiklenir. Diyabet, oksidatif stres ve inflamasyon arasında

bağlantı olduğu görülmektedir [7].

Linalool (LIN), birçok tıbbi ve aromatik bitkinin uçucu yağlarında bulunan bir monoterpen alkoldür. Antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antiviral ve antitümör özellikler dahil olmak üzere birçok biyolojik aktivitesi bulunmaktadır. Linaloolün özellikle şampuan, tuvalet sabunları ve deterjanlarda kozmetik kokulu ürünlerin imalatında kullanıldığı bilinmektedir [8]. Linaloolün oksidatif stres koşullarında mitokondriyal ROS ve mitokondriyal kalsiyum seviyelerini azalttığı ve mitokondriyal membran potansiyelini koruduğu ve böylece potansiyel bir nöroprotektif etkisi olduğu ortaya konulmuştur [9]. Linaloolün H₂O₂ enjekte edilen kobay beyinlerinde bir antioksidan olarak aktivitesi incelenmiş ve etkisi görülmüştür [10]. Antioksidan çalışmalarında kullanılan linaloolün, erkek Wistar sıçanlarında lipid peroksidasyonu için bir belirteç olan malondialdehit (MDA) ve artmış glutatyon (GSH) içeriğini modüle ederek oksidatif stresi azalttığı görülmüştür [11].

Antioksidanların, diyabet üzerindeki etkinliğine ilişkin çok sayıda çalışma, antioksidanların terapötik sürecin bir parçası olması gerektiğini ciddi bir şekilde göstermiştir. Diyabet tedavisindeki modern terapötik stratejiler, antioksidan tedavinin yeni yolları ile birleştirilmiş ROS kaynaklarını hedefleme dahil olmak üzere, kişiselleştirilmiş antioksidan terapi için yeni yöntemler geliştirmeyi hedeflemektedir [12]. Diyabetin geç komplikasyonlarından ve buna bağlı maliyetlerden kaçınmak için birincil koruma ve erken tedavi önemlidir. Kronik semptomları ve mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz eder [13]. Deneysel diyabetik modellerde antioksidanların kullanıldığı birçok çalışma vardır. Antioksidanların oksidatif stres üzerindeki etkileri, bazı biyobelirteçler ölçülerek değerlendirilebilir. Birçok çalışma bu amaçla yapılmış ve oksidatif stres göstergelerinde diyabetin yol açtığı değişikliklerin, çeşitli antioksidanlarla tedavi edildiğinde deney hayvanlarında daha iyi seviyelere dönebileceği görülmüştür [14].

Çalışmada, sıçanlarda streptozotocin (STZ) ile oluşturulan diyabet modelinde linaloolün antioksidan etkileri incelendi. Diyabetik sıçanların serum ve karaciğer dokularında katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), indirgenmiş glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri analiz edildi.

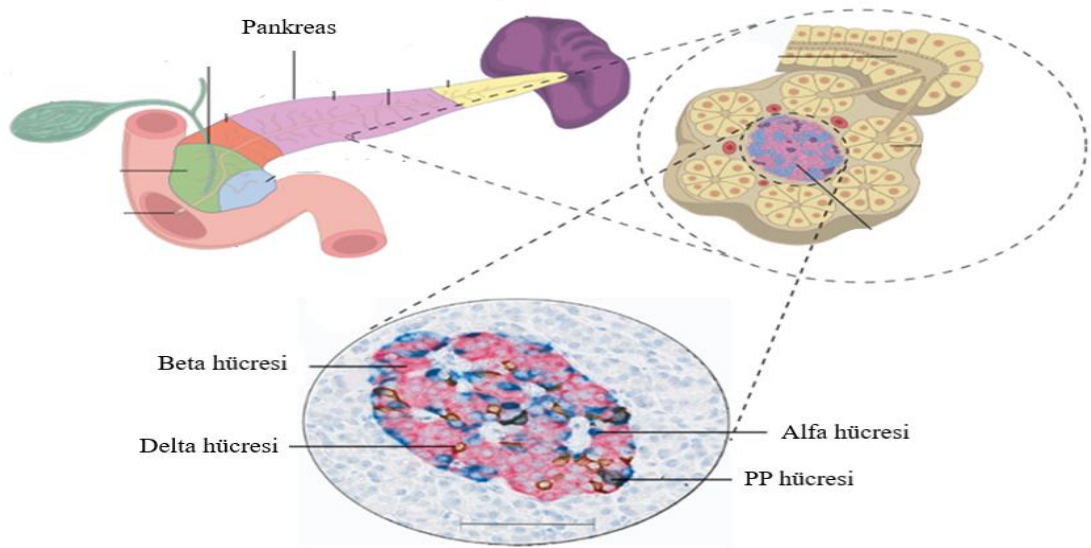
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS

Pankreas, arka karın duvarında L1 ve L2 omurlarının gövdelerini çaprazlayan, retroperitoneal olarak bulunan genişlemiş, yardımcı bir sindirim bezi olarak bilinir. Pankreas, sağda duodenum ve solda dalak arasında üst karın bölgesinde enine uzanan bir organdır. Pankreas baş, boyun, gövde ve kuyruk olarak 4 ayrı bölüme sahiptir [15].

Pankreasın, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları vardır. Endokrin kısım, glukagon, insülin, somatostatin, ghrelin ve pankreatik polipeptit dahil olmak üzere en az beş hormon salgılayan beş farklı endokrin hücre tipinden (alfa, beta, delta, epsilon ve upsilon) oluşan ayrı Langerhans adacıkları olmak üzere fonksiyonlanmıştır [16].

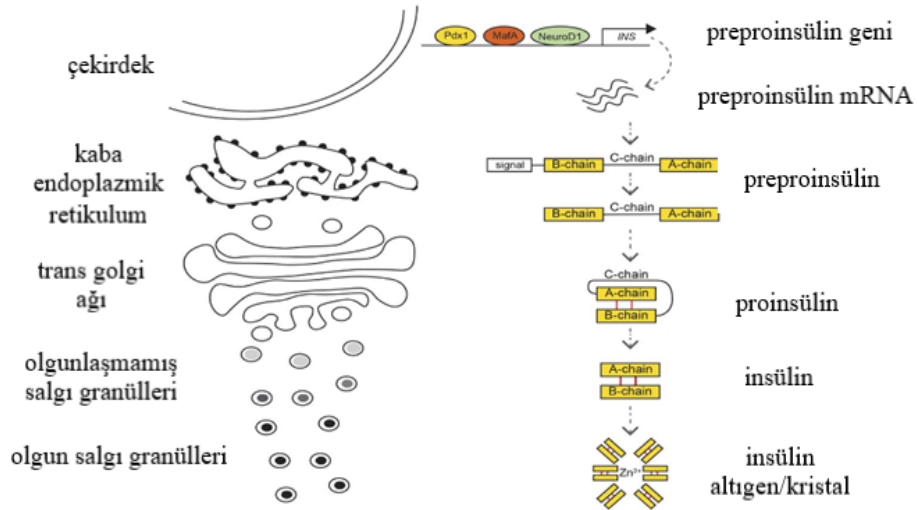


Şekil 2. 1. İnsan pankreasının temel anatomik özellikleri [17].

Pankreasın büyük bir kısmı (yaklaşık %80'i) ekzokrin pankreas salgısıdır. Bu pankreatik asinüslerden (uçları lümene doğru yönlendirilmiş piramidal asiner hücreler) oluşmuştur. Bunlar apikal bölgede yoğun zimojen granülleri içerirken, bazal bölge çekirdeği ve endoplazmik retikulumu (sindirim enzimlerinin sentezlenmesine yardımcı olan) barındırır. Pankreas ek olarak endokrin hücreleri içeren Langerhans adacıklarını da barındırmaktadır. Ekzositoz tarafından salgılanan ekzokrin enzimlerden farklı olarak, endokrin salgılar pankreatik kan akışı içinde karmaşık bir kılcak ağ yoluyla kan dolaşımına katılırlar [15].

2.2. İNSÜLİN HORMONU VE BİYOSENTEZİ

Pankreatik β -hücreleri tarafından üretilen bir hormon olan insülin, glukoz homeostazını sürdürmek gibi birincil aktivitesi bulunur. β hücreli insülin sekresyonundaki eksiklikler, yüksek kan glukozu seviyeleri ile karakterize edilen metabolik bozukluklar olan tip 1 ve tip 2 diyabetin ortaya çıkmasına yol açar. İnsülin ve IGF-1 sinyal yolları, β -hücrelerinin farklılaşmış fenotipinin korunmasında önemli görev almaktadır [18].



Şekil 2. 2. Granül salgı yolu boyunca insülin olgunlaşması [19].

İnsülin peptid bir hormon olarak bilinir. İnsülin mRNA'sı, preproinsülin adı verilen tek zincirli bir öncü olarak dönüştürülür ve endoplazmik retikuluma alınımı sırasında

sinyal peptidinin çıkarılması proinsülin üretimine yol açar. Endoplazmik retikulum içinde proinsülin, C peptidi (proinsülinin üç alanından biri) çıkararak ve böylece insülinin olgun formunu meydana getiren birkaç spesifik endopeptidaza maruz bırakılır. İnsülinin ekzositoz ile hücreden salgılanması gerçekleşir ve adacık kılcal kanına karışır. C-Peptid ayrıca insülin ile 1:1 mol oranında kana salınımı gerçekleşir [16].

İnsülin çok sayıda hücre sel yanıtı uyaran bir anabolik hormon olarak bilinir. Sadece çok düşük değil, aynı zamanda aşırı insülin konsantrasyonları da fizyolojik denge için zararlı olmaktadır [20].

İnsülinin, plazma zarı üzerindeki spesifik bir reseptör tirozin kinaza bağlandığı ve çeşitli düzenleyici enzimleri ve diğer protein substratlarını fosforile etmek için aktivitesini arttırdığı bilinir. İnsülin, plazma glukoz değerini belirli bir düzeyde tutar (glukoz homeostazi). İnsülinin ana görevleri şunlardır: (1) İnsülin, karaciğerde glikolizi ve glukozun glikojen olarak depolanmasını (glikojenez) ve ayrıca glukozun trigliseritlere dönüştürülmesini sağlar, (2) Kasta insülin, glukozun alınmasını ve glikojen olarak depolanmasını sağlar ve (3) adipoz dokuda insülin, glukoz alımını ve depolama için trigliseritlere dönüşmesini sağlar [16].

2.3. DİABETES MELLİTUS (DM)

Diyabet, insülin sekresyonundaki veya etkisindeki kusurların hiperglisemiye yol açmasıyla tanımlanan bir metabolik hastalıktır. Bu durum, uzun süreli hasar ve işlev bozukluğuna neden olabilen birçok organı etkiler. Özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi organlar diyabetik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır [21].

Dünya çapında yaklaşık 1,6 milyon insanı öldüren ilk 10 ölüm nedeni olarak görülmektedir. Hiperglisemi ve hiperglisemik kaynaklı oksidatif stres ve inflamasyon nedeniyle dünya çapında erken ölüm için üçüncü en yüksek risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diyabet, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yoksul, zengin, eğitimli, eğitimsiz olmakla birlikte kentsel veya kırsal kesimde yaşayan

insanları etkileyen küresel bir halk sağlığı problemidir [7]. Birleşmiş Milletler (BM) dünya nüfusuna göre standartlaştırılmış 20-79 yaş arası yetişkinlerde 2021 küresel diyabet prevalansının %10,5, erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %10,2 olduğunu rapor etmiştir. 2021 yılında, 215 ülke ve bölgede 20-79 yaş arası yetişkinler arasında diyabetli 536,6 milyon insan olduğu düşünülmektedir. 2045 yılı için 783,2 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir [22].

2.3.1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2. 1. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması [21].

1. Tip 1 Diabetes Mellitus (Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan β -hücre yıkımı vardır)	
a. İmmünolojik tip	
b. İdiyopatik tip	
2. Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)	
4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri:	
a) β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	e) İlaç ve kimyasal ajanlar
• 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1)	• β -adrenerjik agonistler
• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)	• Diazoksid
• 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)	• Glukokortikoidler
• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)	• α -İnterferon
	• Nikotinik asit
	• Pentamidin
	• Tiyazid grubu diüretikler
	• Tiroid hormonu

Çizelge 2.1. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması [21].(devam ediyor)

<ul style="list-style-type: none">• 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• Mitokondriyal DNA <p>b) İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci <p>c) Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi <p>d) Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma	<ul style="list-style-type: none">• Vacor• Dilantin <p>f) İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptör antikorları• “Stiff-man” sendromu <p>g) Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiria• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu <p>h) Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

İnsülin üreten pankreas beta hücrelerinin yıkımına yol açan otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İnsülin, glukoz, lipid, protein ve mineral metabolizmasının yanında büyüme üzerinde birden fazla etki yapan temel bir anabolik hormondur. İnsülinin temel görevleri arasında glukozun kas ve yağ hücrelerine girmesine izin vermek, karaciğeri glukozu glikojen olarak depolaması ve yağ asitlerini sentezlemesi için uyararak, amino asitlerin alımını uyararak, yağ dokusunda yağın parçalanmasını engellemek ve potasyumun hücrelere alınmasını uyararak bulunur. Tip 1 diyabetli olan kişilerin, ömür boyu insülin replasman tedavisine ihtiyacı bulunur. İnsülin olmadan diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişir ve yaşam tehlikeye girer [23–25].

Diyabetin bu formunda, hücre kaybının hızı kişiden kişiye farklılık gösterir ve bazı bireylerde (özellikle bebekler ve çocuklar) hızlı bir şekilde gerçekleşirken, diğerlerinde (esas olarak yetişkinler) daha yavaş seyreder. Bazı hastaların, özellikle çocuklar ve ergenlerin, hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz görülür. Diğerlerinde enfeksiyon veya stres varlığında hızla şiddetli hiperglisemiye veya ketoasidoza dönüşebilen orta düzeyde açlık hiperglisemisi görülür. Bazı yetişkinler ve diğer bireyler, uzun yıllar boyunca yeterli beta hücre fonksiyonunu koruyarak ketoasidoz riskini azaltabilirler. Ancak, zaman içinde çoğu kişi, hayatta kalmak için insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski altında kalır. Bu ilerleyici diyabet durumunda, C-Peptid seviyeleri düşük veya ölçülemeyecek kadar azdır ve bazı bireylerde neredeyse hiç insülin sekresyonu mevcut değildir [21].

İmmünomodülasyonlu diyabet genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır ancak yaşamın 8. ve 9. dekatlarında bile her yaşta görülebilir. B-hücrelerin otoimmün yıkımı, çoklu genetik yatkınlığa sahip olabilir ve aynı zamanda hala tam olarak tanımlanamayan çevresel faktörlerle de bağlantılıdır. Hastalar bu tip diyabetle başvurduklarında nadiren obez olsalar da obezitenin varlığı tanı ile bağlantılı olabilir. Bu hastaların ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkınlığı bulunmaktadır [21].

2.3.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Tip 2 diyabet, diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Bu tür diyabette, insülin yanıtı azalır ve insülin direnci gelişir. Bu durumda insülin etkili olamaz ve başlangıçta glukoz homeostazını korumak için insülin üretimi artar; ancak zamanla insülin üretimi düşer ve tip 2 diyabet oluşur. Tip 2 diyabet, genellikle 45 yaşından büyük bireylerde daha yaygın olarak görülür. Bununla birlikte, obezitenin artması, fiziksel hareketsizlik ve enerji yoğun diyetler nedeniyle, çocuklar, ergenler ve genç erişkinler arasında tip 2 diyabet görülme sıklığı giderek artmaktadır [26].

Tip 2 diyabet, tüm dünyada pandemik boyutlara ulaşan metabolik bir hastalıktır. Patolojinin çok faktörlü olması nedeniyle yaşam boyu ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişikliğini içeren hasta yönetimini zorlaştıran bir durum olarak ortaya çıkmaktadır [27].

En yaygın metabolik bozukluklardan biri olan Tip 2 diyabet, pankreas β -hücreleri tarafından kusurlu insülin sekresyonu ve insüline duyarlı dokuların insüline uygun şekilde yanıt verememesi olarak iki ana faktörün kombinasyonundan oluşur. İnsülin salınımı ve aktivitesi, glukoz homeostazı için gerekli süreçler olduğundan, insülinin sentezi ve salınımında yer alan moleküler mekanizmalar önemlidir. Bu süreçlerde yer alan mekanizmaların herhangi birindeki kusurlar, hastalığın gelişiminden sorumlu olan metabolik bir dengesizliğe neden olabilir [28].

2.3.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Hamilelik sırasında yüksek kan şekeri düzeylerinin tespit edilmesi, gestasyonel diyabet veya gebelik diyabeti olarak adlandırılır. Gestasyonel diyabet herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde görülür. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından yapılan çalışmalara göre, gestasyonel diyabet, tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Gestasyonel diyabeti olan kadınlar ve çocukları, ileride tip 2 diyabet geliştirme riski altındadır [26].

2.3.1.4. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri

Büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin gibi hormonların insülin etkisini antagonize edebileceği bilinmektedir. Bu hormonların aşırı miktarları (örneğin, sırasıyla akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma) diyabete yol açabilir. Pankreasa yaygın olarak zarar veren herhangi bir süreç diyabete yol açabilir. Bunlar arasında pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomu olabilir. Kistik fibroz ve hemokromatoz da hücrelere zarar verir ve insülin sekresyonunu bozduğu görülmektedir [21].

Birçok ilaç insülin sekresyonunun bozulmasına neden olabilir. Bu ilaçlar direkt olarak diyabete neden olmayabilirler ancak insülin direnci olan kişilerde diyabeti tetiklemeye neden olabilir. Çoğu genetik sendroma artmış diyabet insidansı eşlik ettiği bilinmektedir. Anti-insülin reseptör antikoları, insülin reseptörüne bağlanarak diyabet oluşturabilir ve böylece hedef dokularda insülinin reseptörüne bağlanmasını bloke ettiği görülmektedir [21].

Beta hücre yıkımı bazı virüslerden kaynaklanabilir. Diyabet, doğuştan kızamıkçık hastalarında olmaktadır ancak bu hastaların genelinde tip 1 diyabetin özelliği olan HLA ve immün belirteçler vardır. İlave olarak, coxsackievirus B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak, hastalığın belirli vakalarının indüklenmesinde rolü bulunmaktadır [21].

2.3.2. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Diyabet teşhisi için, açlık plazma glukozu (APG) düzeyleri veya 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2 saatlik plazma glukozu (2 saatlik PG) düzeyi veya A1C kriterleri gibi plazma glukoz düzeylerine bakılmaktadır. Diyabet tanısı için gerekli kriterler Çizelge 2.2'de yer almaktadır [29,30].

Diyabet tanısı için kullanılan açlık plazma glukoz (APG) düzeyini ölçmenin veya 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamasının zorluğu ve glukozdaki sürekli değişkenlik sebebiyle, uzun zamandır bu ölçümlere bir alternatif yöntem

bulmaya çalışılmıştır. Diyabet için tanı testlerini ve özellikle HbA1c'nin faktörlerini Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği Uluslararası Uzman Komitesi araştırmaktadır. Diyabet teşhisi için HbA1c, Uluslararası Uzman Komitesi ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından alternatif yöntem olarak tavsiye edilmiştir [30,31].

Çizelge 2. 2. Diabetes Mellitus tanı kriterleri [29].

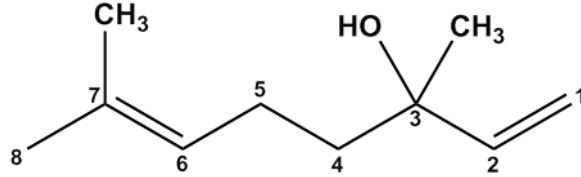
Açlık Plazma Glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). En az 8 saat olmak üzere hiçbir enerji alımı olmamalıdır.
VEYA
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında 2 saatlik plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Bu test DSÖ' nün belirlediği şekilde, su içinde çözülmüş 75 g toz glukoz çözeltisinin hastaya oral yolla yüklenmesi şeklinde uygulanmalıdır. *
VEYA
Hipergliseminin genel semptomları veya hiperglisemi krizi geçiren bir hastada, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ise tanı konulabilir.
VEYA
HbA1c $\geq 6,5$ Bu test, bir laboratuvarında, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı sertifikalı ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına göre standardize edilmiş bir metot kullanılmalıdır. *

* Hipergliseminin kesin yokluğunda sonuçlar, tekrar testleriyle doğrulanmalıdır.

2.4. LİNALOOL (LIN)

Linalool (3,7-dimetil-1,6-oktadien-3-ol) asiklik monoterpen tersiyer bir alkoldür (Şekil 2.3) ve aynı zamanda doğadaki başlıca çiçek kokularından biridir. Çiçek kokularının terpenoidlerinin yaklaşık %70'i linalool ile karakterize edilir. Özellikle, Lamiaceae, Lauraceae ve Rutaceae familyalarına ait birçok bitki önemli miktarda (R)-(-)- veya (S)-(+)-linalool üretir [32].

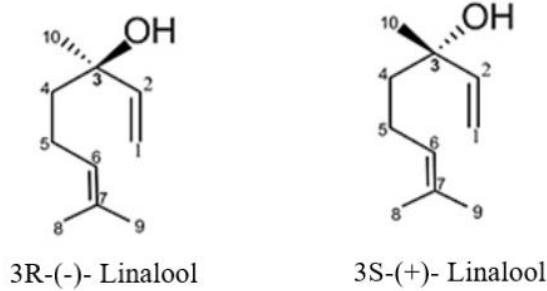
Linalool hafif uçucudur, lavanta ve defne kokusuyla ilişkilendirilen hoş bir aroması vardır. Kendine özgü aroması nedeniyle linalool parfüm, ev temizleyicileri ve kozmetik ürünlerde (şampuan, banyo ürünleri, duş jeli, sabun, losyon, yüz kremi, ter önleyici ve saç spreyi) yaygın olarak kullanılır [32,33].



3,7-dimetilokta-1,6-dien-3-ol

Şekil 2. 3. Linaloolün kimyasal yapısı [34].

Hidroksillenmiş üçüncü karbonunun kiral özellikleri nedeniyle bitkilerde iki linalool enantiyomeri oluşur: (3S)-(+)-Linalool (koriandrol) ve (3R)-(-)-Linalool (licareol) [32]. Bu enantiyomerler farklı koku profillerine sahiptir: koriandrol narenciye ve meyvemsi notalarla tatlı, çiçeksi, otsu ve petitgrain benzeri olarak algılanırken, licareol odunsu, lavanta benzeri bir aromaya sahiptir.



Şekil 2. 4. Linalool enantiyomerleri [32].

2.4.1. Linalool Metabolizması

Linalool yutulduğunda veya solunduğunda, ksenobiyotik metabolizma üzerinden atılımı kolaylaştırmak için daha polar ve suda çözünür bileşiklere metabolize olur.

Genel olarak, çoğu organ metabolik biyotransformasyon yeteneğine sahip olmasına rağmen, karaciğer metabolizmanın birincil bölgesidir. Linalool ile yapılan tedavi aynı zamanda karaciğer mikrozomal sitokrom P-450'nin ~%50 indüksiyonu ile sonuçlanmıştır [35].

¹⁴C işaretli 500 mg/kg linalool ile sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, linaloolün oral yolla verildikten sonra bağırsaklardan hızla emildiğini göstermiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda, emilimden sonra, linaloolün çoğu karaciğerde hızlı bir şekilde polar bileşiklere metabolize olur ve bunlar başlıca serbest form veya konjugatlar şeklinde idrarla atılır; daha az oranda dışkı ile atılır [36]. Glukuronik asit konjugasyonu ve atılımı linaloolün birincil metabolizma yoludur. Tekrarlı dozlamalardan sonra allilik oksidasyon daha önemli bir yol haline gelir [37]. Erkek IISc türü sıçanlara 20 gün boyunca günlük 800 mg/kg linalool oral uygulamasından sonra sıçan idrarından izole edilen metabolitler 8-hidroksilinalol ve 8-karboksilinaloldür [37]. Oral linaloolün önemli bir kısmı ara metabolizma yollarını izledikten sonra solunan havada yaklaşık %23 oranında CO₂ olarak atılır [38].

Parke ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, sıçanlara 500 mg/kg ¹⁴C-işaretli linalool uygulamasından 72 saat sonra, dozun %0,5'inin karaciğerde, %0,6'sının bağırsakta, %0,8'inin deride ve %1,2'sinin iskelet kasında bulunduğu ve bunun da orijinal dozun yaklaşık %3'üne karşılık geldiği bulunmuştur [39].

2.4.2. Linaloolün Biyolojik Özellikleri

Linalool, bir hidroksil grubu ile fonksiyonel hale getirilmiş küçük molekül ağırlığına (M_A= 154.25 g/mol, Yoğunluk= 0.87 g/ml) sahip bir moleküldür. Linaloolün kimyasal yapısında bulunan fonksiyonel alkol grubu, bileşiğe polarite kazandırarak onu kimyasal olarak reaktif hale getirir. İn vitro ve in vivo modeller kullanılarak, linaloolün bitkisel bazlı sağlık ürünlerinin üretiminde ilaç endüstrisi tarafından kullanılabilir geniş bir biyoaktif özellik yelpazesine sahip olduğu gösterilmiştir [40].

Linalool, anksiyolitik, sedatif, antiinflamatuvar, antikonvülsan, antiproliferatif ve analjezik etkiler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik özelliklere sahiptir [32,33]. Linaloolün hepatokarsinom, lösemi, meme kanseri, akciğer adenokarsinomu, epidermoid karsinom ve prostat kanseri hücreleri gibi çeşitli kanser hücre hatları üzerinde antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [33]. Linaloolün, hücre döngüsünün durdurulması yoluyla çeşitli kanserli hücre hatlarının çoğalmasını engellediği bildirilmiştir. Siklin A, siklin E, CDK4 ve p53 ekspresyonunun aşağı regülasyonu ve G₁ sürecinin negatif düzenleyicileri olan p21 ve p27 ekspresyonunun yukarı regülasyonu ile G₀/G₁ hücre döngüsünün linalool ile durdurularak anti-kanser etkisi öne sürülmüştür [41–43].

Meme kanserli hücre hatlarında yapılan çalışmada linaloolün membran patlaması ve bozulmasına, komşu hücrelerle temas kaybına ve lizozom vakuollerinin oluşumuna neden olduğu [44], insan hepatokarsinoma HepG2 hücrelerinde, 48 saat boyunca linaloolle maruz kaldıktan sonra kaspaz-3 aktivitesi arttırdığı [42] ve bu şekilde apoptozu indüklediği belirtilmiştir. Linalool normal hücreler üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir. Gu ve arkadaşları, linaloolün lösemi hücrelerinin büyümesini baskıladığını, normal hematopoetik hücrelerin çoğalmasının ise linaloolden neredeyse hiç etkilenmediğini bulmuşlardır [41]. Bununla birlikte, linaloolün yüksek hemolize ve insan kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasına neden olduğu, bunun da hücre zarına nüfuz etme kabiliyetinden kaynaklandığı bildirilmiştir. İntraperitoneal linalool enjeksiyonundan sonra, BALB/c farelerinin vücut ağırlığı ve toplam kan hücresi sayısı etkilenmediği, karaciğer dokularında, hepatic kordlarda, orta vakuollerde ve hepatic lobüllerde önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir [44].

Linaloolün *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* [45], *Acinetobacter baumannii* [46], *Pseudomonas aeruginosa* [47], *Proteus mirabilis* [48], *Candida albicans* [49], *Microsporium canis* ve *Microsporium gypseum* [50] gibi geniş bir bakteri ve mantar spektrumunu inhibe edebilme işlevi gösterdiği bildirilmektedir.

Linalool, merkezi sinir sistemi üzerinde koruyucu etkiler göstererek, nörotoksik kimyasalların neden olduğu hasarı azaltma dahil olmak üzere farklı etkilere sahip

olduğu rapor edilmiştir. [9,11,51]. Linaloolün Wistar sıçanlarda akrilamide karşı koruyucu etkileri Mehri ve arkadaşlarının çalışmasında incelenmiştir. Sonuçlar, sıçanların akrilamid kaynaklı yürüme anormalliklerinin linalool ile önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Artan glutasyon seviyeleri de linalool enjeksiyonu ile azaltılmıştır. Malondialdehit (MDA), oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonunun ürünlerinden biridir. MDA'nın azaltılması, linaloolün sıçanların beyin dokusundaki lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermiştir [11].

Linaloolün karbon tetraklorür (CCl₄), benzen, lipopolisakkarit (LPS) ve D-galaktozamin (GalN) gibi çeşitli toksik kimyasalların neden olduğu hepatik hasarı azalttığı bildirilmiştir. Linalool, nükleer faktör-κB'nin (NF-κB) inhibisyonu yoluyla TNF-α, IL-6, iNOS ve COX-2 seviyelerini azaltır. Linalool uygulaması hepatik MDA seviyelerini azaltmış ve Nrf2'yi aktive etmiştir [52].

Linalool esas olarak anti-lipoperoksidan bir ajan olarak hareket eder. Antioksidan aktivite, büyük olasılıkla bileşenler arasındaki sinerji nedeniyle, Linalool içeren uçucu yağlarda daha belirgindir. Bu nedenle, lavanta esansiyel yağı, özellikle serbest radikal temizleme yetenekleriyle açıklanan güçlü antioksidan aktivite sergiler [8,53]. Yüksek konsantrasyonlarda (120 mg/kg) ve uzun süre maruz kalındığında, linalool kobay beyin dokusunu hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif strese karşı korur, etkileri lipoik asit ve E vitamini tarafından sergilenenlere benzerdir [10].

2.5. OKSİDATİF STRES VE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Oksidatif stres, antioksidanların etkisiyle karşı çıkılamayan reaktif oksijenli türlerinin aşırı üretimi ya da hücre redoks dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Endojen değişiklik veya dengeyi serbest radikaller lehine eviren eksojen yetersizlik nedeniyle kusurlu antioksidan savunma sisteminin varlığında, oksidatif stres geliştiği bilinmektedir [7,54].

Oksijen, aeroblar için yaşamın sürdürülmesi bakımından çok önemlidir. Serbest radikaller veya reaktif oksijen türlerinin, oksidan oluşum hızı ve oksidan eliminasyon hızı ile dengelenen oksijen metabolizması tarafından üretildiği bilinmektedir. Bu

oksidanlar, etraflarında bulunan biyolojik makromolekülleri oksitler ve bu şekilde hücre fonksiyonlarına zarar verir [55,56].

B hücre disfonksiyonu, inflamatuvar yanıtlar, GLUT-4 aşağı regülasyonu ve/veya lokalizasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve normal insülin sinyal yollarının bozulması yoluyla en az beş ana moleküler mekanizma yoluyla periferik insülin duyarlılığına zarar verebilir. Oksidatif stres, periferik dokularda daha düşük bir insülin duyarlılığı oranına yol açan inflamatuvar yanıtları ve beta hücre işlev bozukluğunu indükleyen bir durumdur. Hiperglisemiye bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin aşırı üretilmesinin çeşitli dokularda oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir [3,57].

Reaktif oksijen türleri (ROS), moleküler oksijenin çeşitli moleküllere ve serbest radikallere dönüştüğü zararlı reaktif moleküllerdir [58]. Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil (OH^{\bullet}), peroksil (ROO^{\bullet}), alkoksil (RO^{\bullet}), lipid peroksil (LOO^{\bullet}), ve hidroperoksil (HO_2^{\bullet}) radikalleri bulunmaktadır. Radikal olmayan reaktif oksijen türleri arasında bulunan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen (1O_2), hipokloröz asit ($HOCl$) oksidanlar olarak isimlendirilmektedir [59,60]. Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$), oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşur. Süperoksit anyon radikalinin ($O_2^{\bullet-}$), üretimi, aerobik organizmaların yaşamı için gereklidir. Apoptoz, yaşlanma dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreci düzenleyen bir sinyal molekülü işlevi görmektedir. Aşırı süperoksit radikalinin üretimi oluşur ve antioksidan savunmalar yetersiz durumda ise, önemli biyomoleküllere zarar verir ve fizyolojik fonksiyonlarını değiştirerek oksidatif stres meydana getirebilir [60,61].

Hidroksil radikali (OH^{\bullet}), oksijenin üçüncü elektronu alarak indirgenmesi ile oluşmaktadır. Hidroksil radikali (OH^{\bullet}), aerobik organizmalarda hücre metabolizmalar tarafından üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) arasında en reaktif ancak kısa ömürlü olanıdır [60,62,63].

Singlet oksijen (1O_2), moleküler oksijenin en düşük uyarılmış elektronik durumunu ifade eden ve biyolojik molekülleri rahatlıkla oksitleyebilen, bu nedenle de sitotoksik etkisi olan bir radikal olmayan reaktif oksijen türüdür [64].

Hidrojen peroksit (H_2O_2) ise oksijenin iki elektron alarak indirgenmesi ile oluşmaktadır. Hücre çoğalması, farklılaşması ve göçü gibi birçok fizyolojik süreç üzerinde belirli bir düzenleyici etkiye sahiptir [60,65].

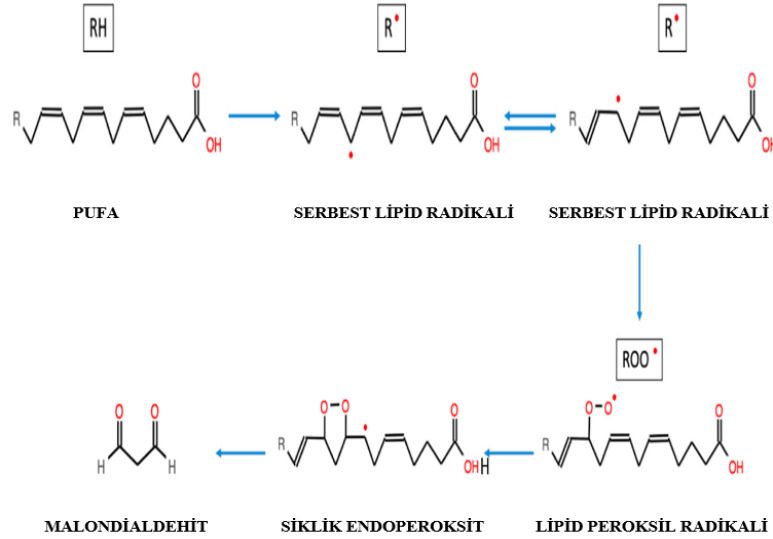
2.6. LİPİD PEROKSİDASYONU VE MALONDİALDEHİT (MDA)

Hücrelerin temel yapı taşlarından biri olan lipitler, hücrel membranların yapısal bütünlüğünü korumak ve hücrelerin fonksiyonlarını sürdürmek için kritik öneme sahiptir. Ancak, lipitlerin aşırı oksidasyonu ve serbest radikallerle etkileşimi, hücrel membranların yapısını ve fonksiyonlarını bozabilir. Bu oksidasyon süreci, membran proteinlerinin ve nükleik asitlerin kimyasal modifikasyonlarına da yol açabilir. Bu nedenle, lipitlerin oksidasyonu ve etkileşimleri, hücrelerin fizyolojik durumunu etkileyen önemli biyokimyasal süreçlerdir [66]. Lipid peroksidasyonu, tipik olarak serbest radikallerin karbon-karbon çift bağları içeren lipitlere, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA'lar) saldırdığı bir süreçtir. Bu süreçte, serbest radikaller, lipitlerin membran özelliklerini bozarak hücrelerde kovalent modifikasyonlara neden olabilirler [67].

Lipit peroksidasyonu, hücre zarlarının lipid bileşenlerinde seçici olarak serbest radikal üretiminin ortaya çıktığı bir dizi reaksiyon meydana getirir. Çoklu doymamış yağ asitleri kolaylıkla lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarına girmektedir. Bu durum yüksek oranda reaktif elektrofilik aldehitlerin oluşumuna neden olur. Bunlar arasında en fazla bulunan aldehitler 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) iken en reaktif olan akrolein olarak bilinir [68].

Lipitlerin oksidan saldırılarına karşı hassasiyeti çoktur. MDA, HNE ve 15(S)-8-iso-PGF_{2α} oksidatif stresin, yani lipid peroksidasyonunun en sık ölçülen biyobelirteçleri olduğu görülür. Bunlar ya enzim katalizli reaksiyonlar ile ya da enzim olmayan reaksiyonlarla fizyolojik veya patolojik olarak çoklu doymamış yağ asitlerinden

(PUFA'lar) türetilir. 15(S)-8-iso-PGF_{2α} ve diğer F₂- izoprostanlar, sadece araşidonik asitten (AA) türetilirken MDA ve HNE'ye katkıda bulunabilecek PUFA'ların sayısı çoktur. MDA, tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin (TBARS) prototipi olmaktadır [69,70].



Şekil 2. 5. Lipit peroksidasyonu yoluyla malondialdehit oluşumu [69].

Lipid peroksidasyon ürünlerinin hücreleri etkileme mekanizmalarından biri de enzimler ve sinyal molekülleri dahil olmak üzere proteinlerle adüktlerin oluşumu olmaktadır. Lipit peroksidasyon ürünleri ile protein eklentilerinin oluşumu, aynı zamanda proinflatuar veya proapoptotik etkileri bulunan antioksidan sistemi uyarabileceği düşünülür [71].

Reaktif oksijen türleri (ROS) oldukça reaktif türlerdir ve neredeyse tüm hüresel bileşenler, lipit peroksidasyonunun sonucunda oluşan ROS'un etkisiyle kimyasal olarak değişime uğrar. Lipid peroksidasyonu, Tip 1 diyabet ve buna bağlı mikro ve makro-vasküler komplikasyonlara neden olan oksidatif stresin gelişimi için önemli bir etkindir [72]. Reaktif oksijen türleri ile indüklenen lipit peroksidasyonu, apoptoz, otofaji ve ferroptoz dahil olmak üzere hücre ölümünde önemli bir role sahiptir. Bu temel ve korunmuş mekanizma, biyomembranlara saldıran, lipit peroksidasyon zinciri reaksiyonlarını yayan ve daha sonra farklı hücre ölümünü indükleyen yüksek miktardaki reaktif oksijen türlerinden kaynaklanmaktadır.

Hücreleri oksidatif hasardan korumak amacıyla hareket eden çok gelişmiş sofistike bir antioksidan sistem bulunmaktadır [73].

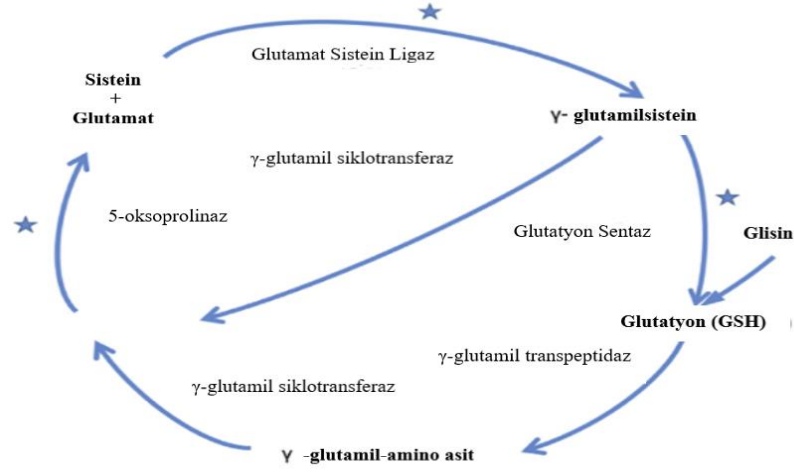
2.7. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

2.7.1. Glutasyon (GSH)

Genellikle "ana antioksidan" olarak adlandırılan Glutasyon (GSH), sadece antioksidan savunma sistemlerine değil, birçok metabolik sürece de katılır ve bu nedenle rolü çok önemlidir. GSH eksikliği oksidatif hasar için hücresel riske yol açar ve bundan dolayı beklendiği gibi, tüberküloz (TB), HIV, diyabet, kanser ve yaşlanma dahil olmak üzere çok çeşitli patolojik durumlarda GSH dengesizliği görülmektedir [74].

Glutasyon (γ -l-glutamil-l-sisteinilglisin), neredeyse tüm ökaryotlarda ve birçok prokaryotik hücrede milimolar konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Glutasyon sentezi, hayvanlarda ve mantarlarda sitozol ve bitkilerde sitozol ve plastitlerle sınırlı olmaktadır. Bununla beraber, glutasyon hemen hemen tüm hücre altı bölmelerde görülür [75].

Hücrelerde ve dokularda en çok bulunan hücre içi düşük moleküler ağırlıklı tiol olan glutasyonun; antioksidan savunma, protein fonksiyonunun düzenlenmesi, protein lokalizasyonu ve stabilitesi, DNA sentezi, gen ekspresyonu, hücre proliferasyonu ve hücre sinyalizasyonu dahil olmak üzere çok sayıda hücresel süreçte önemli rolü bulunmaktadır [76].

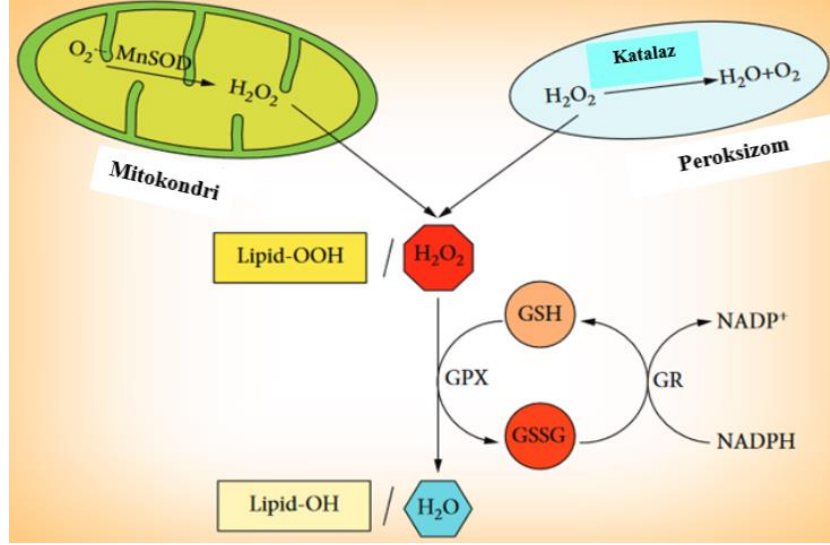


Şekil 2. 6. Glutasyon sentezi ve metabolizması [76].

Glutasyon (GSH), hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesinde görev alan, ksenubiyotik metabolizmasını düzenleyen ve sistein deposu olarak işlev gören çok yönlü bir antioksidandır [77].

Glutasyon, oksidatif strese karşı başlıca hücre içi antioksidan tampon olarak görülür ve esas olarak indirgenmiş glutasyon (GSH) ve yükseltgenmiş glutasyon (GSSG) formlarındadır. Glutasyon sentezi, taşınması, kullanımı ve metabolizma süreçleri, hücre içi glutasyon homeostazını ve redoks dengesini korumak için sıkı bir şekilde denetlenir [78].

Oksidatif stres koşullarında glutasyon (GSH) ve indirgenmiş/yükseltgenmiş glutasyon (GSH/GSSG) oranı düşer ve bu durum oksidatif toksisitenin artmasına yol açabilir. Oksidatif stres sonrası azalmış GSH metabolizması ve düşük GSH/GSSG oranı mitokondriyal disfonksiyonlarla bağlantılıdır [79].



Şekil 2. 7. Hüresel GSH'nin antioksidan rolü [78].

2.7.2. Katalaz (CAT)

Katalaz, CAT gen ailesi tarafından eksprese edilen bir antioksidan enzimdir. Hemen hemen tüm aerobik organizmalarda görülmektedir. CAT enzimi, hidrojen peroksiti (H₂O₂) suya (H₂O) çevirir ve hücrelerin ölümünü korumak için ROS seviyelerini azaltır [80].

Hidrojen peroksit endojen olarak üretilmektedir. Oksidatif stres ve hücre hasarını indükleyerek canlı organizmalar için toksik risk oluşturur. Bununla beraber, bir sinyal iletim molekülü olarak da ifade edilmiştir. Katalaz, hidrojen peroksiti metabolize ederek hücreleri ve dokuları oksidatif hasara karşı korur ve ayrıca sinyal iletim mekanizmalarını etkileyerek önemli bir rol alır. Yapılan çalışmalar, akatalasemik bireylerin (yani, çok düşük katalaz aktivitesine sahip olanların) diyabet gelişimi için daha yüksek risk taşıdığını ortaya koymaktadır. Katalazdan yoksun farelerin obez, prediyabetik bir fenotip geliştirdiğini ve katalazın metabolik düzenlemede önemli olduğu kanıtlarla birlikte görülmüştür [81].

Obezite veya insülin direnci nedeniyle karaciğerde yükselen serbest yağ asitleri mitokondri, peroksizom ve mikrozoamlarda eksik oksidasyona yol açarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine neden olur. Üretilen ROS arasında bulunan H₂O₂ esas olarak peroksizomlarda üretilir ve katalaz tarafından ayrışarak zararsız forma

dönüştürülür. Katalaz ekspresyonunun veya aktivitesinin azalmasından dolayı H₂O₂ konsantrasyonu artar, sitozol ve diğer organellere göç eder, hücre hasarına yol açar. Fenton reaksiyonuna katılarak ciddi oksidatif strese neden olur [82].

Katalaz, su ve oksijen üretmek için hücrel hidrojen peroksiti parçalayarak oksidatif stresi önemli ölçüde azaltan bir antioksidan enzimdir. Katalaz eksikliğinin diyabet, hipertansiyon, anemi, vitiligo, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, bipolar bozukluk, kanser ve şizofreni gibi yaşa bağlı birçok dejeneratif hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [83].



Şekil 2. 8. Katalaz reaksiyonundaki adımlar: (a) birinci adım; (b) ikinci adım [83].

Katalaz aktivitesi veya ekspresyonundaki bir değişiklik; Zellweger sendromu, akatalazemi veya WAGR sendromu gibi patolojik süreçlere neden olmaktadır. Katalazın hücre altı lokalizasyonu esas olarak peroksizomaldır, ancak bu organel ile sitoplazma arasında bir mekik vardır ve proteinler, kromozomlar gibi temel hücrel elementlerin oksidatif bir hasara karşı korunmasında rolü bulunur [84].

2.7.3. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit anyon radikali, aerobik metabolizmanın doğal bir yan ürünü olarak ya da oksidatif patlamasının bir parçası olarak da üretilmektedir. Canlı sistemlerde, süperoksit büyük ölçüde, süperoksidin oksijen ve hidrojen peroksit oranısızlığını katalize etmek için Fe, Mn, Ni veya Cu kofaktörlerini kullanan metalloenzim aileleri olan süperoksit dismutazlar (SOD'lar) tarafından ayarlanmaktadır [85].

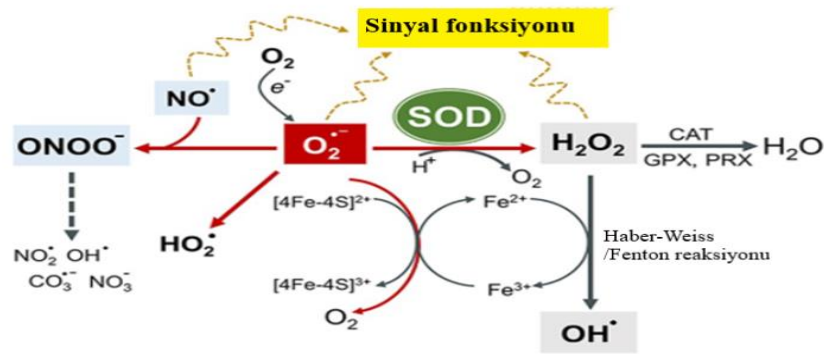
Süperoksit dismutazlar, süperoksit radikallerinin (O₂^{•-}) hidrojen peroksit (H₂O₂) ve oksijene (O₂) dismutasyonunu katalize eden bir grup metaloenzim olarak bilinir.

Reaktif oksijen türleri (ROS) aracılı hasara karşı ilk savunma hattı olan Süperoksitlerin oksidatif stresle ilişkili hastalıkların tedavisinde rolü önemlidir [86].



Şekil 2. 9. SOD mekanizması. $M^{(n+1)+}$ metalin oksitlenmiş halini ve M^{n+} metalin indirgenmiş halini temsil eder [86].

Oksijenli ortamlarda yaşayan tüm organizmalar için evrensel olan süperoksit dismutaz enzimleri, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Süperoksit dismutaz aktivitesi sayesinde, bu zararlı moleküllerin seviyeleri kontrol altına alınarak hücrelerin oksidatif hasarına karşı koruma sağlanır. Böylece hem bu moleküllerin potansiyel toksisitesini sınırlar hem de sinyal fonksiyonları tarafından düzenlenen hücrel yaşamın geniş yönlerini düzenler. Tüm aerobik organizmaların, farklı hücrel ve hücre altı konumları hedef alan çoklu SOD proteinlerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu bölümlendirme aynı zamanda ROS sinyalinin hassas yerel kontrolüne ve ROS'un bölümler arasında sinyal verme olasılığına da gösterir [87].



Şekil 2. 10. Süperoksit anyonunun reaksiyonları ve dönüşümleri [87].

Serbest radikallerin aşırı üretimi, bir dizi biyomolekülde oksidatif stres hasarını ortaya çıkarabilir ve bundan dolayı nörodejeneratif bozukluklardan kardiyovasküler hastalıklara ve metabolik bozukluklara kadar çeşitli patolojilere potansiyel olarak

etkisi vardır. Süperoksit dismutaz gibi endojen antioksidan enzimlerin, oksidatif stresin azaltılmasında önemli rolü bulunmaktadır [88].

Sitozolik SOD1, mitokondriyal SOD2 ve hücre dışı SOD3 gibi farklı hücresel bölmelerde dağılan üç farklı SOD izoformu bulunmaktadır [89]. Cu/Zn süperoksit dismutaz (SOD1), süperoksit parçalanmasını katalize eden bir ön saf antioksidan enzim olarak bilinir ve çoğu ökaryotik yaşam biçimi için önemi bulunur. Mitokondri tarafından aerobik solunumun evrimi, hücresel süperoksit üretimini artırır ve bu da SOD1'e olan bağımlılığın artmasına yol açar. Süperoksit dismutaz 2 (SOD2), serbest radikallere karşı en önemli antioksidan savunma sistemlerinden biri olarak bilinmektedir. SOD2, insan kromozomu 6q25 üzerinde yer alan nükleer SOD2 geni tarafından kodlanmaktadır. Hücre dışı süperoksit dismutaz (EcSOD, SOD3), heparin bağlama alanı aracılığıyla hücre yüzeyine ve hücre dışı matrise benzersiz bağlanma kapasitesi ile süperoksit anyonunun ($O_2^{\cdot-}$) tek hücre dışı temizleyicisi olarak bilinir [90–92].

Farelerde SOD takviyesinin, lipid peroksidasyonunu azaltarak ve hipokampüste nörojenezi koruyarak stres kaynaklı hücrelerde bilişsel düşüşü önlediği görülmüştür [93].

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Deneysel Hayvanlarının Temin ve Bakımı

Çalışma için, Karabük Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'ten 10.02.2022 tarihli 2022/2/3 karar numarası ile etik onayı alındı. Sıçanların bakımı ve deneysel prosedürler Karabük Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (DETUM)'da gerçekleştirildi. Sıçanlar şeffaf plastik konvensiyonel kafeslerde 5'er adet tutularak araştırma merkezinin sahip olduğu deney hayvanı bakım şartlarında ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$, $\%50 \pm 5$ nem) 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüye sahip ortamda barındırılarak standart pellet sıçan yemi ve çeşme suyu *ad libitum* verildi. Çalışmada 8 haftalık, ortalama 250-300 g ağırlıklarında, 40 adet erkek Wistar albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinatörlüğü tarafından KBÜBAP-22-YL-076 proje numarası ile yüksek lisans tez projesi olarak desteklendi.

3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler

Çalışma süresince kullanılan kimyasal malzemeler ve kitler Çizelge 3.1'de gösterildi.

Çizelge 3. 1. Kullanılan kimyasal maddeler ve kitleler.

Kimyasal Madde / Kit	Katalog No	Tedarikçi / Üretici
Streptozocin	GA1956	Glentham Life Sciences Limited, UK
Linalool	GP6851	Glentham Life Sciences Limited, UK
Katalaz Test Kiti	707002	Cayman Chemical, USA
Süperoksit Dismutaz Test Kiti	706002	Cayman Chemical, USA
Glutasyon Test Kiti	703002	Cayman Chemical, USA
Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler (TBARS) Test kiti	10009055	Cayman Chemical, USA
Sitrik Asit Anhidrus	TK.170491.01002	Tekkim Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti., TR
Sodyum Sitrat dihidrat	TK.920091.01002	Tekkim Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti., TR
D(+)-Glukoz Monohidrat	927.013.1000	Isolab Laborgeräte GmbH, Germany
Di - Potasyum Hidrojen Fosfat	TK.930147.01002	Tekkim Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti., TR
Potasyum Dihidrojen Fosfat	TK.200990.01002	Tekkim Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti., TR
Potasyum Klorür	TK.150440.01002	Tekkim Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti., TR
Trietanolamin	TK.800500.01001	Tekkim Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti., TR
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)	E9884	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany
Sodyum klorür	S9888	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany
Potasyum klorür	P3911	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve kitler.(devam ediyor)

Sodyum fosfat dibazik	S9763	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany
Potasyum fosfat monobazik	P0662	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany
meta-Fosforik asit	239275	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany

3.1.3. Cihazlar

Çalışma süresince kullanılan cihazlar Çizelge 3.2’de gösterildi.

Çizelge 3. 2. Kullanılan laboratuvar araç ve gereçleri.

Hassas Analitik Terazî	RADWAG, AS 220.R2 PLUS
Vorteks karıştırıcı, ZX3 Advanced Vortex Mixer	VELP Scientifica Srl
Masaüstü Soğutmalı Santrifüj, NF 1200R	Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş.
Mikroplate okuyucu, Multiskan GO	Thermo Fisher Scientific Corporation
pH metre, HI 2211	Hanna Instruments, Inc.
Mikropipetler (10-100 µl, 100 – 1000 µl)	Eppendorf
Homojenizatör, T25 digital ULTRA-TURRAX	IKA®-Werke GmbH & Co. KG

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Streptozotocin ile Deneysel Diyabet Oluşturulması

Bu araştırmada, deneysel diyabet oluşturmak için sıçanlara tek bir doz streptozotocin (STZ) (65 mg/kg, i.p.) enjekte edildi [94]. Tüm sıçanlar hassas bir şekilde tartılarak rastgele kontrol ve deney gruplarına ayrıldı. Her grup için sıçan sayısının eşit

olmasına dikkat edildi. Deneyin 1. gününde, tüm sıçanlar STZ enjeksiyonundan 6- 8 saat önce aç bırakıldı. Ancak normal şekilde su alımına izin verildi. Bir mikrosantrifüj tüpüne 32,5 mg STZ tartıldı ve tüp alüminyum folyo ile kapatılıp her sıçan için bir tüp kullanıldı. Ardından sitrat tamponu hazırlandı. Enjeksiyondan hemen önce, STZ 50 mM sodyum sitrat tamponu (pH 4.5) içinde 32,5 mg/ml nihai konsantrasyon olacak şekilde çözündürüldü. STZ solüsyonu her enjeksiyon için taze olarak hazırlandı ve çözüldükten sonra 5 dakika içinde enjekte edildi [95]. Sıçanlar kafeslerine geri konuldu ve normal yiyecek ve %5 glukoz içeren su verildi. Deneyin 2. günde, %5 glukozlu su normal suyla değiştirildi. STZ uygulanmasından 48 saat sonra kuyruk veninden alınan kanda glukometre cihazı (Accu-Chek Active, Roche Diagnostics) ile kan glukoz düzeyi ölçüldü ve glukoz seviyesi 200 miligram/desilitre (mg/dl)'yi geçen sıçanlar, diyabetik olarak kabul edildi.

3.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

- I. **Sağlıklı Kontrol Grubu (KONTROL) (n=10):** 10 adet sıçandan oluşan bu gruba deneyin ilk günü STZ enjeksiyonu yerine aynı oranda serum fizyolojik enjekte edildi ve 3. günden itibaren 21 gün boyunca her gün 0,5 ml intragastrik (oral gavaj yoluyla) serum fizyolojik (SF, %0,9) verildi.
- II. **Diyabet Grubu (DM) (n=10):** 10 adet sıçandan oluşan bu gruba STZ 65 mg/kg İP olacak şekilde 50 mM sitrat tamponunda (pH:4,5) çözündürülerek tek doz olarak ilk gün periton içine (İP) uygulandı. Hayvanlara STZ'den sonraki 3. günden itibaren 21 gün boyunca her gün 0,5 ml intragastrik SF verildi.
- III. **Tedavi Grubu (DM+LIN) (n=10):** DM grubunda olduğu gibi diyabetik hale getirilen 10 adet sıçana STZ'den sonraki 3. günden itibaren linalool 21 gün boyunca her gün 100 mg/kg intragastrik verildi [96].
- IV. **Linalool 100 mg Grubu (LIN) (n=10):** 10 adet sıçandan oluşan bu gruba deneyin ilk günü tek doz İP SF ve 3. günden itibaren 21 gün boyunca her gün linalool 100 mg/kg intragastrik verildi [96].

3.2.3. Deneysel Hayvanlarından Numune Alınması

Kontrol, DM, DM+LIN ve LIN grubundaki sıçanlara İP yoldan ketamin (80 mg/kg, Ketazol, Richter Pharma) ve ksilazin (10 mg/kg, Ksilazol, Provet) enjekte edilip anestezi sağlandıktan sonra, gruplardaki her bir sıçan ayrı ayrı disseke edildi. Akabinde sıçanların kalbinden kardiyak puncture yöntemi ile antikoagülsüz tüplere terminal kan alımı yapılarak ötenazi işlemi tamamlandı. Sonrasında karaciğer dokuları alındı. Çıkarılan karaciğer hemen serum fizyolojikle yıkanmış ve -80°C' de analiz yapılincaya kadar muhafaza edilmiştir. Kan örnekleri 30 dakika oda ısısında pıhtılaşması sağlandıktan sonra 2000 xg'de 15 dakika +4°C'de santrifüjlendi. Serum kısmı ayrıldıktan sonra -80°C' de saklandı. Ayrıca deneysel işlemler devam ederken her hafta toplamda 4 kez kuyruk venlerinden alınan kan örneklerinde kan glukoz tayini ve aynı şekilde toplamda 4 kez haftalık ağırlık kontrolü yapıldı.

3.2.4. Kanda ve Dokuda Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Analizi

3.2.4.1. Katalaz (CAT) Tayini

Cayman Katalaz Test Kiti, kolorimetrik bir yöntem kullanarak enzim aktivitesini ölçmek için CAT'in peroksidatik fonksiyonunu kullanır. Metanol ile reaksiyona giren enzim, optimum H₂O₂ konsantrasyonu varlığında formaldehit üretir. Formaldehit purpald (4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol) ile kromojenik bir reaksiyona girerek, aldehitlerle çift halkalı bir heterosiklik bileşik oluşturur ve bu bileşik okside olduğunda mor renge dönüşür. Sonuçlar, 540 nm dalga boyunda ölçülen kolorimetrik verilerle elde edilir.

Reaktifler, standartlar ve numuneler kit içeriğinde belirtilen protokole uygun olarak hazırlandı. Doku homojenizasyonu, gram doku başına 5-10 ml soğuk tampon (örneğin, 50 mM potasyum fosfat, pH 7.0, 1 mM EDTA içeren) kullanarak buz üzerinde gerçekleştirildi. 4°C'de 10.000 x g'de 15 dakika boyunca santrifüj yapıldı. Analiz için süpernatant alındı ve buz üzerinde saklanarak ölçüm işlemleri gerçekleştirildi.

Deneyin Gerçekleştirilmesi

Standartların Hazırlanması

Formaldehit Standartlarının Hazırlanması- 4,25 mM formaldehit stok çözeltisi elde etmek için 10 µl katalaz formaldehit standardı 9,99 ml dilue örnek tamponu ile seyreltildi. Yedi cam test tüpü A-G olarak işaretlendi. Her tüpe Çizelge 3.3'te açıklanan miktarda formaldehit stoğu ve seyreltilmiş örnek tamponu eklendi.

Çizelge 3. 3. Formaldehit stok ve örnek tamponu miktarları.

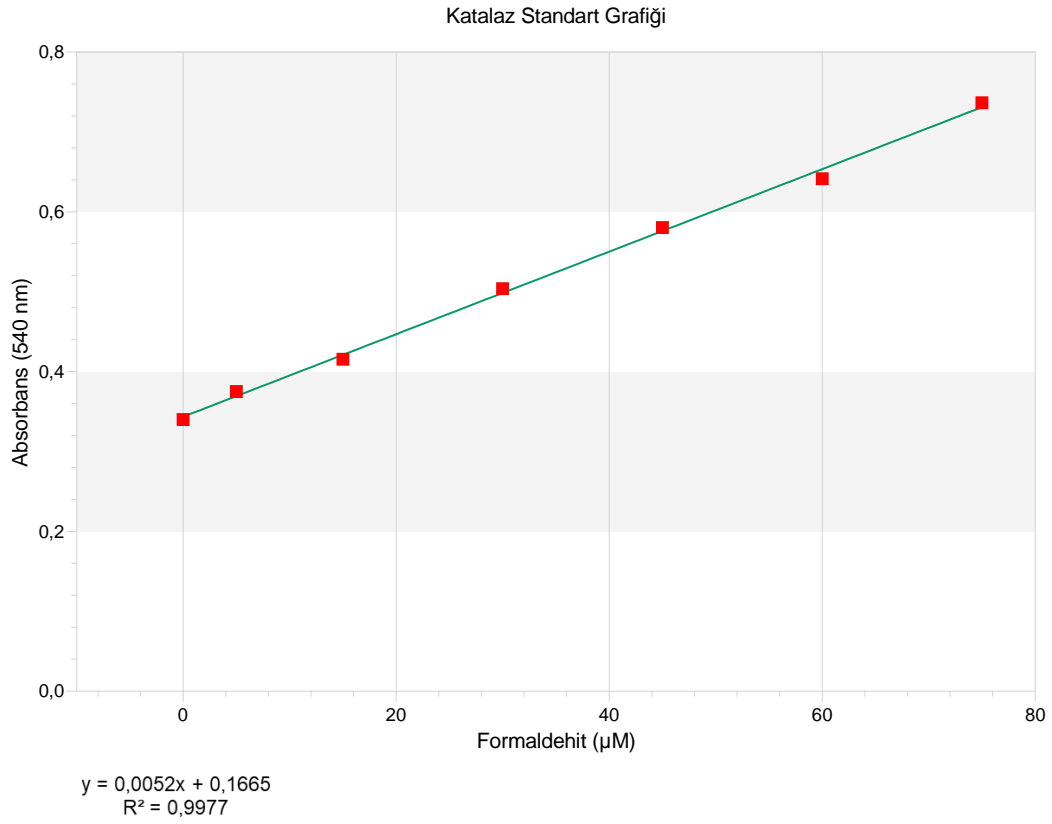
Tüp	Formaldehit (µl)	Örnek Tamponu (µl)	Son Konsantrasyon (µM Formaldehit)
A	0	1	0
B	10	990	5
C	30	970	15
D	60	940	30
E	90	910	45
F	120	880	60
G	150	850	75

Testin Gerçekleştirilmesi

1. Formaldehit Standart Kuyucukları- Plaka üzerindeki belirlenmiş kuyucuklara kuyu başına 100 µl seyreltilmiş test tamponu, 30 µl metanol ve 20 µl standart (A-G tüpleri) pipetlendi.
2. Numune Kuyucukları- Yerleri belirlenmiş kuyucuklara 100 µl seyreltilmiş test tamponu, 30 µl metanol ve 20 µl numune eklendi.
3. Kullanılan tüm kuyucuklara 20 µl seyreltilmiş hidrojen peroksit ekleyerek reaksiyonları başlatıldı.
4. Plaka plaka kapağıyla kapatıldı ve oda sıcaklığında 20 dakika boyunca çalkalayıcıda inkübe edildi.
5. Reaksiyonu sonlandırmak için her bir kuyucuğa 30 µl potasyum hidroksit ve ardından her bir kuyucuğa 30 µl katalaz purpald (Kromojen) eklendi.
6. Plaka plaka kapağıyla kapatıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika boyunca çalkalayıcıda inkübe edildi.

7. Her bir kuyucuğa 10 µl katalaz potasyum periyodat eklendi ve oda sıcaklığında çalkalayıcı üzerinde beş dakika inkübe edildi.
8. Bir plaka okuyucu kullanarak 540 nm'de absorbansı okundu.

Hazırlanan standartlardan elde edilen standart grafiği üzerinden numunelerin CAT değerleri okunduktan sonra Cayman Chemicals tarafından hazırlanan Microsoft Excel tablosuna işlendi ve nmol/dk/ml birim cinsinden hesaplandı.



Şekil 3. 1. Deneyde çizilen CAT standart grafiği.

3.2.4.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini

Cayman'ın Süperoksit Dismutaz Test Kiti, süperoksit radikallerinin tespiti için bir tetrazolyum tuzu kullanarak ksantin oksidaz ve hipoksantin tarafından üretilen bu radikallerin aktivitesini ölçer. Enzim aktivitesi, dakikada absorbans değişimiyle ölçülen süperoksit radikalının %50'sinin parçalanması için gerekli olan enzim miktarı

olarak ifade edilir ve 25°C ve pH 8.0'da belirlenir. SOD testi, tüm SOD türlerinin (Cu/Zn, Mn ve FeSOD) aktivitesini ölçer.

Reaktifler, standartlar ve numuneler kit içeriğinde belirtilen protokole uygun olarak hazırlandı. Karaciğer dokuları kit protokolüne göre, gram doku başına 1 mM EDTA, 210 mM mannitol ve 70 mM sükröz içeren 5-10 ml soğuk 20 mM HEPES tamponu, pH 7,2 içinde homojenize edildi. 4°C'de beş dakika boyunca 1.500 x g'de santrifüjleme işleminden sonra süpernatant alınarak buz üzerinde çalışıldı.

Deneyin Gerçekleştirilmesi

Standart Hazırlama

SOD stok çözeltisini elde etmek için 20 µl SOD standardı 1,98 ml örnek tamponu (seyreltilmiş) ile seyreltilti. Yedi adet cam test tüpü A-G olarak işaretlendi. Her tüpe Çizelge 3.4'de açıklandığı gibi SOD stok ve örnek tampon (seyreltik) miktarı eklendi.

Çizelge 3. 4. SOD stok ve örnek tamponu miktarları.

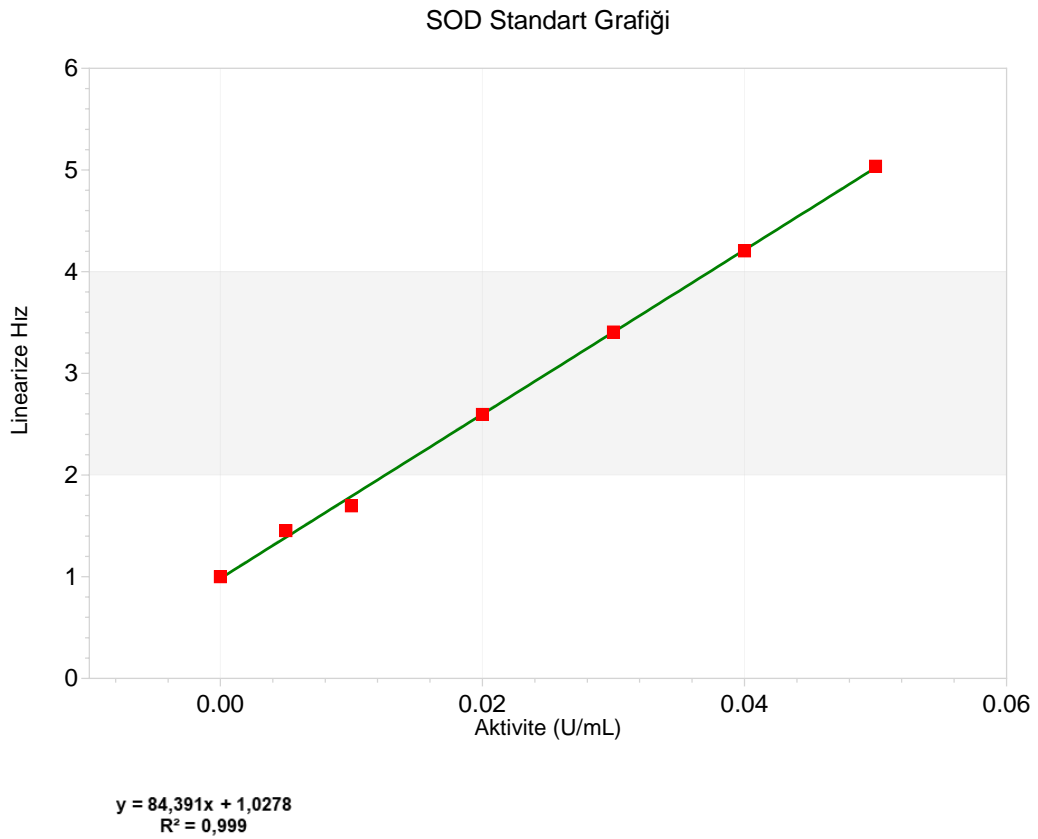
Tüp	SOD Stok	Örnek Tamponu (ml)	Final SOD Aktivitesi (U/ml)
A	0	1,000	0
B	20	980	0.005
C	40	960	0.010
D	80	920	0.020
E	120	880	0.030
F	160	840	0.040
G	200	800	0.050

Testin Gerçekleştirilmesi

1. SOD Standart Kuyucukları- Plaka üzerinde belirlenmiş kuyucuklara kuyucuk başına 200 µl seyreltilmiş radikal dedektörü ve 10 µl standart (A-G tüpleri) pipetlendi.
2. Numune Kuyucukları- kuyucuklara 200 µl seyreltilmiş radikal dedektörü ve 10 µl numune pipetlendi.

3. Kullanılan tüm kuyucuklara 20 µl seyreltilmiş ksantin oksidaz ekleyerek reaksiyonları başlatıldı.
4. Karıştırmak için 96 kuyucuklu plaka birkaç saniye dikkatlice sallandı.
5. Plakayı oda sıcaklığında 30 dakika boyunca çalkalayıcıda inkübe edin. Bir plaka okuyucu kullanarak 440-460 nm'de absorbansı okundu.

Hazırlanan standartlardan elde edilen standart grafiği üzerinden numunelerin SOD değerleri okunduktan sonra Cayman Chemicals tarafından hazırlanan Microsoft Excel tablosuna işlendi ve değerler U/ml birimi cinsinden hesaplandı.



Şekil 3. 2. Deneyde çizilen SOD standart grafiği.

3.2.4.3. Glutasyon (GSH) Tayini

Cayman'ın GSH Testi, GSH miktarının belirlenmesi için glutasyon redüktaz kullanılarak dikkatle optimize edilmiş bir enzimatik döngüsel yöntem kullanır. GSH'nin sülfhidril grubu DTNB (5,5'-dithio-bis2-(nitrobenzoik asit), Ellman reaktifi) ile reaksiyona girer ve sarı renkli 5-thio-2-nitrobenzoik asit (TNB) üretir. Eş zamanlı

olarak üretilen karışık disülfür, GSTNB (GSH ve TNB arasında), GSH'yi geri dönüştürmek ve daha fazla TNB üretmek için glutatyon redüktaz tarafından indirgenir. TNB üretim hızı bu geri dönüşüm reaksiyonu ile doğru orantılıdır ve bu da numunedeki GSH konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. TNB'nin 405-414 nm'deki absorbanasının ölçülmesi, numunedeki GSH'nin doğru bir şekilde hesaplanmasını sağlar.

Reaktifler, standartlar ve numuneler kit içeriğinde belirtilen protokole uygun olarak hazırlandı. Karaciğer dokuları kit protokolüne göre, gram doku başına 5-10 ml soğuk tamponda (yani 50 mM MES veya fosfat, pH 6-7, 1 mM EDTA içeren) homojenize edildi. 4°C'de 15 dakika boyunca 10.000 x g'de santrifüjlendi ve süpernatant buz üzerinde bekletilerek çalışma yapıldı.

GSH ölçümü için kullanılan hemen hemen tüm biyolojik numuneler, eritrosit lizatı, doku homojenatları vb. gibi büyük miktarlarda protein içerir. Analizde proteinler üzerindeki partiküller ve sülfhidril gruplarından kaynaklanan girişimleri önlemek için numuneden mümkün olduğunca fazla proteini uzaklaştırmak gerekir. Bunun için kit tarafından önerilen deproteinizasyon işlemi aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

1. MPA Reaktifi: 5 g metafosforik asit 50 ml suda çözüldü. MPA çözeltisi 25°C'de dört saat boyunca stabildir.
2. Numuneye eşit hacimde MPA reaktifi eklendi ve vorteksleyerek karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığında beş dakika bekletildi ve 2.000 xg'de en az iki dakika santrifüjlendi. Çökeltiyi bozmadan süpernatantı dikkatlice toplandı.
3. TEAM Reaktifi: 531 µl trietanolamin 469 µl su ile karıştırarak su içinde 4 M trietanolamin çözeltisi hazırlandı. TEAM çözeltisi 25°C'de dört saat boyunca stabildir.
4. Süpernatantın her ml'si için 50 µl TEAM reaktifi eklendi ve hemen vortekslendi. Numune toplam GSH (yani hem oksitlenmiş hem de indirgenmiş) tahlili için hazır hale getirildi.

Deneyin Gerçekleştirilmesi

Standart Hazırlama

Sekiz test tüpü A-H olarak işaretlendi. GSSG standardı ve MES tamponu Çizelge 3.5'te açıklandığı şekilde tüplere pipetlendi.

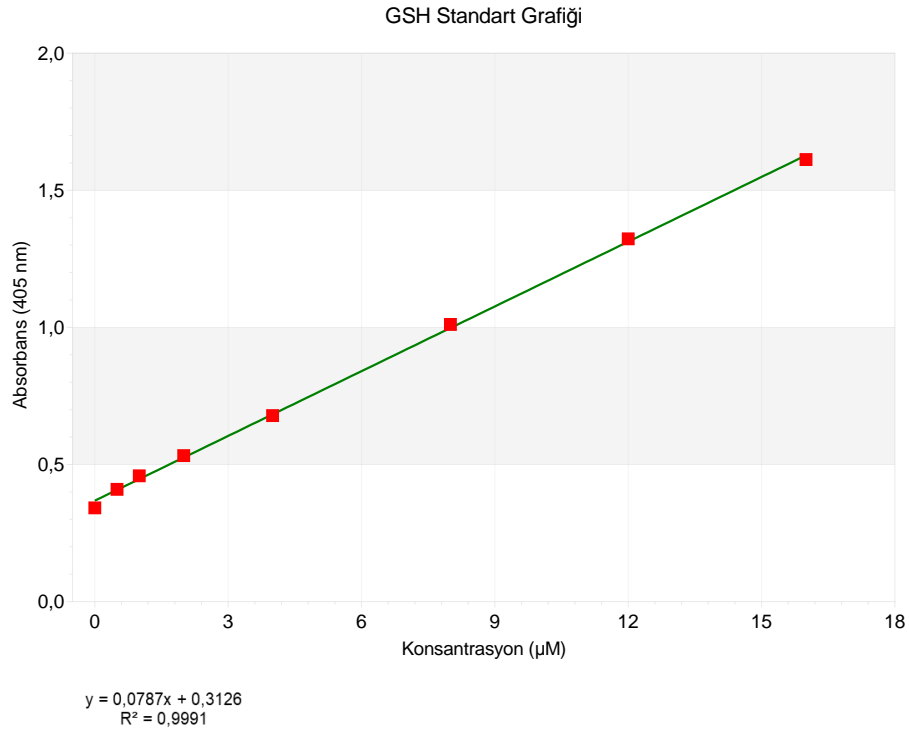
Çizelge 3. 5. GSSG standardı ve MES tamponu miktarları.

Tüp	GSSG Standardı (µl)	MES Tamponu (µl)	Son Konsantrasyon (µM GSSG)	Eşdeğeri Toplam GSH (µM)
A	0	500	0	0
B	5	495	0.25	0.5
C	10	490	0.5	1.0
D	20	480	1.0	2.0
E	40	460	2.0	4.0
F	80	420	4.0	8.0
G	120	380	6.0	12.0
H	160	340	8.0	16.0

Testin Gerçekleştirilmesi

1. Plaka üzerinde belirtilen kuyucuklara her kuyucuk için 50 µl standart (A-H tüpleri) eklendi.
2. Örnek kuyucuklarının her birine 50 µl örnek eklendi.
3. Plaka verilen plaka kapağı ile kapatıldı.
4. Plaka kapağını kaldırıldı ve çok kanallı bir pipet kullanarak standartları ve numuneleri içeren kuyucukların her birine 150 µl taze hazırlanmış test kokteyli eklendi. Plaka kapağı tekrar kapatıldı. Plaka karanlıkta orbital bir çalkalayıcıda inkübe edildi.
5. Numunelerin GSH konsantrasyonu End Point yöntemi ile belirlendi.
6. End Point yöntemine göre 25 dakika sonra plaka 405-414 nm'de okundu.
7. Her bir standart ve numune için 25 dakikalık ölçümden absorbans hesaplandı.

Hazırlanan standartlardan elde edilen standart grafiği üzerinden numunelerin GSH değerleri okunduktan sonra Cayman Chemicals tarafından hazırlanan Microsoft Excel tablosuna işlendi ve değerler µM birimi cinsinden hesaplandı.



Şekil 3. 3. Deneyde çizilen GSH konsantrasyonuna (µM) karşı standart absorbans grafiği.

3.2.4.4. Malondialdehit (MDA) – TBARS Tayini

Cayman TBARS Test Kiti, lipid peroksidasyonunu plazma, serum, idrar, doku homojenatları ve hücre lizatları gibi örneklerde basit, tekrarlanabilir ve standartlaştırılmış bir yöntemle ölçebilir. Bu yöntemde, MDA ve TBA, yüksek sıcaklık (90-100°C) ve asidik koşullar altında birleşerek MDA-TBA kompleksi oluşturur ve bu kompleks, 530-540 nm'de kolorimetrik olarak ölçülür.

Reaktifler, standartlar ve numuneler kit içeriğinde belirtilen protokole uygun olarak hazırlandı. Karaciğer doku örnekleri, yaklaşık 25 mg doku 1,5 ml'lik bir santrifüj tüpünde tartıldı. Üzerine 250 µl RIPA tamponu eklendi. Dokular buz üzerinde homojenize edildi. Tüpler 4°C'de 10 dakika boyunca 1.600 x g'de santrifüjlendi. Analiz için süpernatantı kullanıldı. Süpernatant buz üzerinde saklandı.

Deneyin Gerçekleştirilmesi

Kolorimetrik Standart Hazırlanması

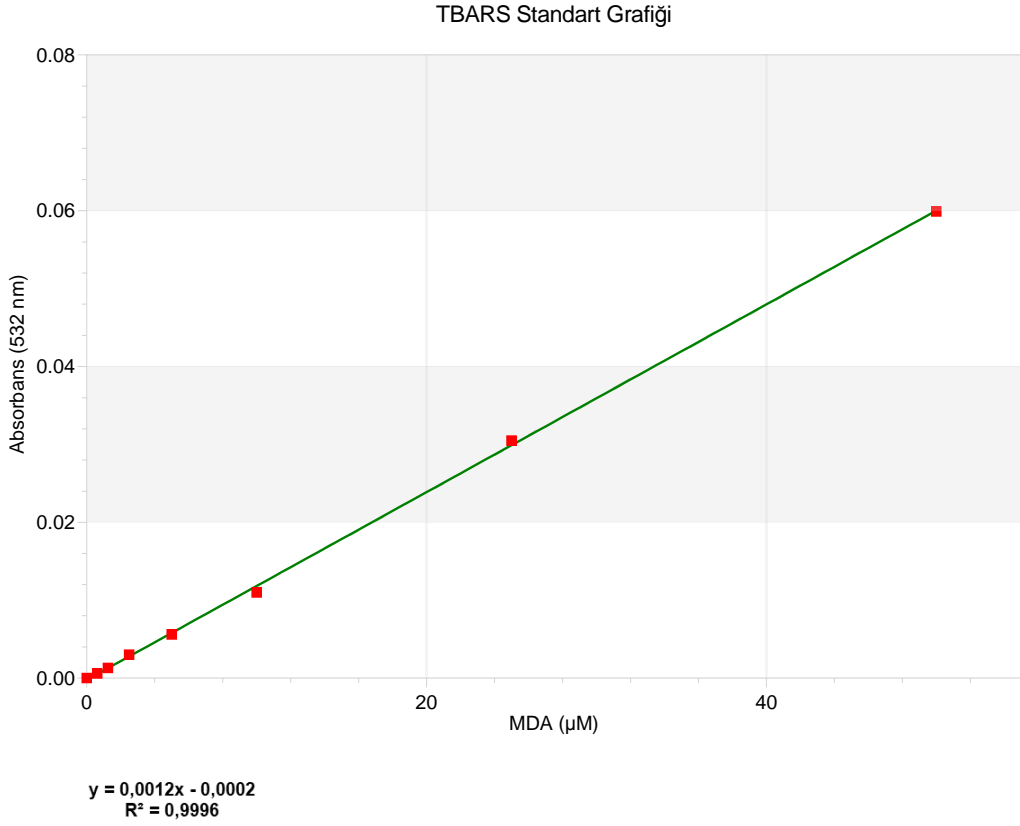
125 µM'lik bir stok çözeltisi elde etmek için 250 µl MDA standardı 750 µl su ile seyreltildi Sekiz cam test tüpü A-H'ye kadar etiketlendi. Her tüpe Çizelge 3.6'da açıklandığı gibi 125 µM MDA stok çözeltisi ve su eklendi.

Çizelge 3. 6. MDA stok çözeltisi ve su miktarları.

Tüp	MDA (µl)	Su (µl)	MDA Konsantrasyonu (µM)
A	0	1,000	0
B	5	995	0.625
C	10	990	1.25
D	20	980	2.5
E	40	960	5
F	80	920	10
G	200	800	25
H	400	600	50

Testin Gerçekleştirilmesi

1. Tüp kapakları standart ve numune tanımlama numarası ile etiketlendi.
2. Uygun şekilde etiketlenmiş 5 ml'lik tüplere 100 µl numune veya standart eklendi
3. Tüplere 100 µl SDS çözeltisi ekleyin ve karıştırmak için döndürün.
4. Her bir tüpün yan yüzünden aşağı doğru 4 ml renk reaktifi kuvvetlice eklendi.
5. Tüpler kapatıldı ve kaynatma sırasında tüpleri dik tutmak için köpük veya başka bir tutucuya yerleştirildi.
6. Tüpler kaynayan suya koyuldu ve bir saat kaynatıldı.
7. Bir saat sonra tüpler hemen çıkarıldı ve reaksiyonu durdurmak için buz banyosuna yerleştirildi. Buz üzerinde 10 dakika inkübe edildi.
8. 10 dakika sonra tüpler 4°C'de 1.600 x g'de 10 dakika santrifüjlendi.
9. Her bir tüpten saydam plakaya 150 µl pipetlendi.
10. 530-540 nm'de absorbans okundu.
11. Numune değerleri standart grafiği üzerinden SkanIt™ Software for Microplate Readers (Thermo Fisher Scientific) programında değerlendirildi.



Şekil 3. 4. Deneyde çizilen MDA konsantrasyonuna (µM) karşı standart absorbans grafiği.

3.2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde, GraphPad 7 istatistik yazılımı kullanıldı. Öncelikle gruplarda yer alan nicel verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro–Wilk normalite testi yapıldı. Normal dağılım gösteren gruplardaki ölçülebilir değişkenlerin analizinde parametrik testlerden Tek – yönlü varyans analizi (One – Way ANOVA) uygulandı. Varyans analizinde gruplar arasındaki farklar Tukey testine göre belirlendi. Sonuçlar ortalama (\pm SD) olarak verildi. $p < 0,05$ istatistiki olarak anlamlı ifade edildi.

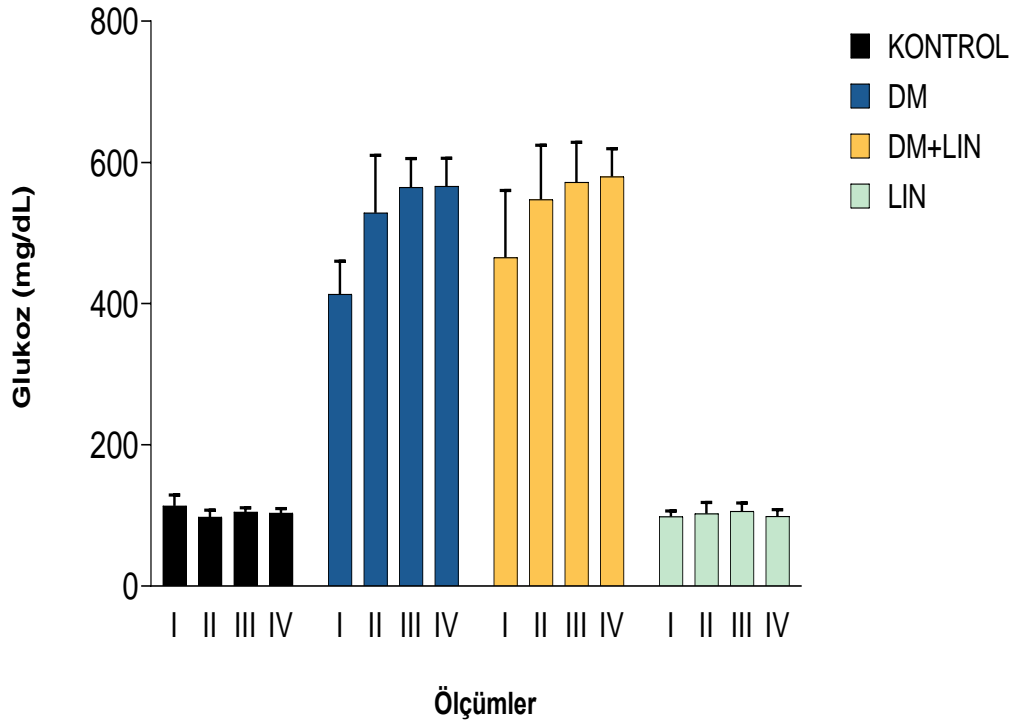
BÖLÜM 4

BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. BULGULAR

4.1.1. Kan Glukozu Ölçüm Bulguları

Tüm gruplarda haftada bir, deney süresince toplamda 4 kez kuyruk venlerinden alınan kanda şeker ölçümü yapıldı. Bu ölçüm verilerine göre linalool uygulanan ve uygulanmayan gruplardaki sıçanların kan şekeri değerleri Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1’de gösterildi.



Şekil 4. 1. Linaloolün kan şekeri üzerindeki etkileri.

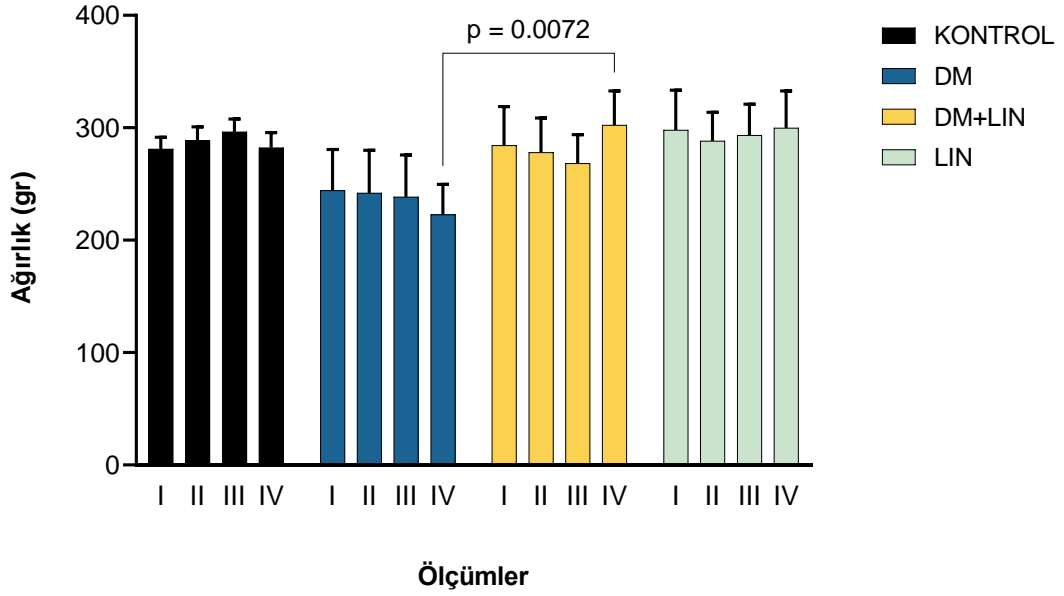
Kontrol ile LIN grupları ve DM+LIN ile DM grupları arasında tüm ölçüm zamanlarında kan şekeri düzeylerinde istatistiki olarak önemli bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). I., II., III., ve IV. ölçümlerde KONTROL ile DM, KONTROL ile DM+LIN, DM ile LIN ve DM+LIN ile LIN gruplarının kan şekeri değerleri arasında çok ileri düzeyde anlamlı istatistiki fark bulundu ($p < 0,001$).

Çizelge 4. 1. Sıçanların kan glukoz düzeyleri (ortalama \pm SD, mg/dl)

	KONTROL (n=10)	DM (n=10)	DM+LIN (n=10)	LIN (n=10)
I	113,40 \pm 15,67	413,20 \pm 46,94	465,20 \pm 95,20	98,60 \pm 7,71
II	97,56 \pm 9,96	528,50 \pm 81,37	547,50 \pm 76,77	102,80 \pm 15,75
III	104,89 \pm 5,88	564,70 \pm 40,72	572,10 \pm 56,26	106,10 \pm 11,50
IV	103,44 \pm 6,52	566,20 \pm 39,47	579,90 \pm 39,64	98,70 \pm 9,73

4.1.2. Canlı Ağırlık Bulguları

Tüm gruplardaki hayvanların I. Ağırlık ölçümleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). II. Ağırlık ölçümlerinde KONTROL ile DM ($p = 0,0142$) ve DM ile LIN ($p = 0,0215$) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. III. Ölçüm değerlerinde KONTROL ile DM ($p = 0,0132$), KONTROL ile DM+LIN ($p = 0,0330$) ve DM ile LIN ($p = 0,0201$) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. IV. Ölçüm değerlerinde ise KONTROL ile DM ($p < 0,0001$) grupları arasında çok ileri düzeyde, DM ile DM+LIN ($p = 0,0072$) grupları arasında ileri düzeyde ve DM ile LIN ($p = 0,0007$) grupları arasında çok ileri düzeyde istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. Gruplardaki canlı ağırlık değişimleri Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2’de gösterildi.



Şekil 4. 2. Gruplardaki sıçanların deney süresince canlı ağırlık ölçüm değerleri.

Çizelge 4. 2. Sıçanların ağırlık düzeyleri (ortalama ± SD, gram)

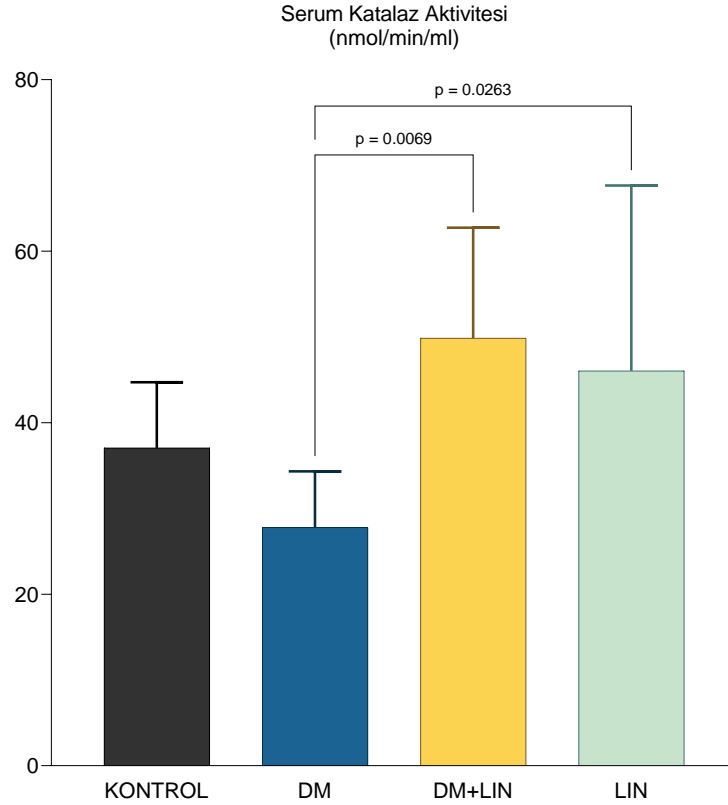
	KONTROL (n=10)	DM (n=10)	DM+LIN (n=10)	LIN (n=10)
I	281,22 ± 10,43	244,30 ± 36,46	284,40 ± 34,49	298,00 ± 35,47
II	288,67 ± 12,05	242,10 ± 37,90	278,20 ± 30,38	288,20 ± 25,57
III	296,44 ± 11,38	238,60 ± 37,20	268,50 ± 25,44	293,50 ± 27,43
IV	282,22 ± 13,48	222,80 ± 26,88	302,44 ± 30,32	299,90 ± 32,76

4.1.3. Oksidatif Stres Belirteçlerinin Bulguları

4.1.3.1. Serum ve Karaciğer Katalaz (CAT) Bulguları

Antioksidan durumun göstergesi olarak değerlendirilen serum CAT aktivitesi için gruplar arası yapılan istatistiksel analiz grafiği Şekil 4.3'te gösterildi.

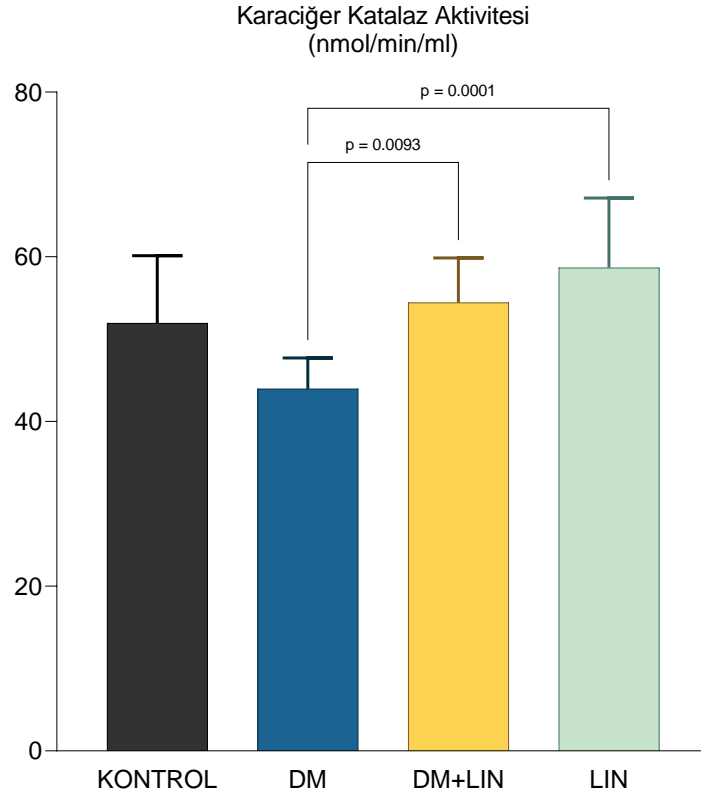
KONTROL ile DM, KONTROL ile DM+LIN, KONTROL ile LIN ve DM+LIN ile LIN grupları arasında serum CAT aktivitesinde anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). DM ile DM+LIN grupları arasında istatistiki olarak ileri düzeyde anlamlı ($p=0,0069$) ve DM ile LIN grupları arasında ise istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0263$).



Şekil 4. 3. Serum CAT değerleri.

Karaciğer doku CAT aktivitesi değerleri Şekil 4.4'te gösterildi.

KONTROL ile DM, KONTROL ile DM+LIN, KONTROL ile LIN ve DM+LIN ile LIN grupları arasında doku CAT aktivitesinde anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). DM ile DM+LIN grupları arasında istatistiki olarak ileri düzeyde anlamlı ($p=0,0093$) ve DM ile LIN grupları arasında ise istatistiki olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$).



Şekil 4. 4. Karaciğer dokusu CAT değerleri.

Serum ve karaciğer dokusu CAT aktivitesi değerleri Çizelge 4.3'te verildi.

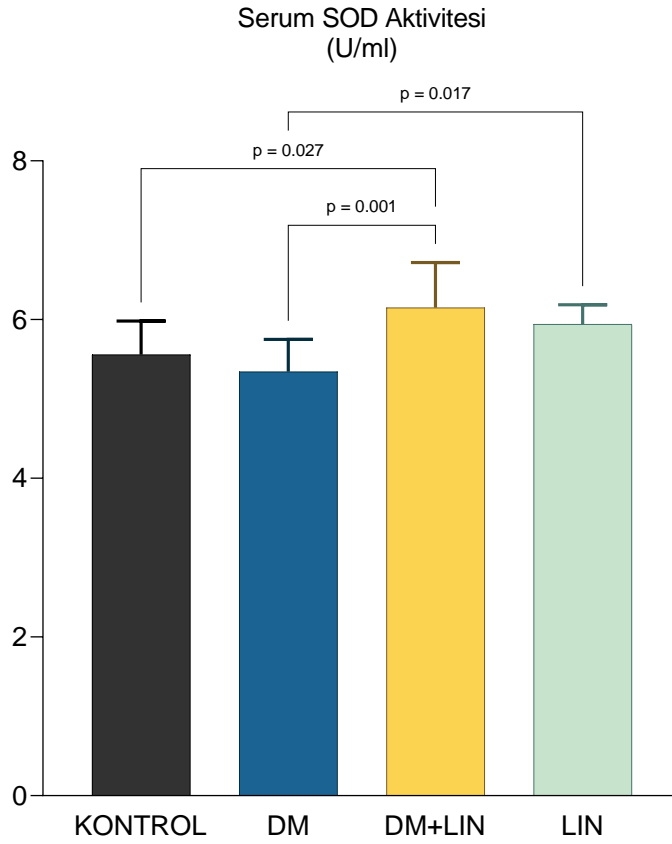
Çizelge 4. 3. CAT serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama \pm SD).

Gruplar	n	Serum (nmol/min/ml)	Karaciğer (nmol/min/ml)	<i>p</i>
KONTROL	10	37,05 \pm 7,67	51,96 \pm 8,18	* p<0,01:DM – DM+LIN + p<0,05: DM – LIN ■ p<0,001: DM – LIN
DM	10	27,81 \pm 6,53*,+	43,97 \pm 3,76*.,■	
DM+LIN	10	49,86 \pm 12,88*	54,44 \pm 5,43*	
LIN	10	46,04 \pm 21,62 ⁺	58,69 \pm 8,45 [■]	

4.1.3.2. Serum ve Karaciğer Süperoksit Dismutaz (SOD) Bulguları

Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümü SOD'un etkisiyle gerçekleşir [97]. Süperoksit dismutaz (SOD), ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir [98].

Çalışma sonucunda serum SOD değerleri Şekil 4.5'te verildi.

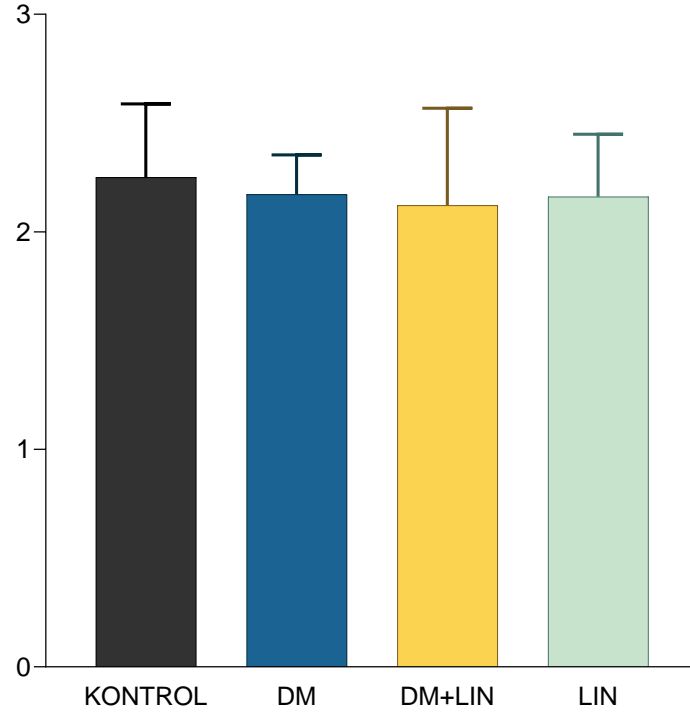


Şekil 4. 5. Serum SOD değerleri.

KONTROL ile DM, KONTROL ile LIN ve DM+LIN ile LIN grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). KONTROL ile DM+LIN ($p = 0,027$) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı ve DM ile LIN ($p = 0,017$) grupları arasında istatistiki olarak ileri düzeyde anlamlı, DM ile DM+LIN ($p = 0,001$) grupları arasında ise istatistiki olarak çok ileri düzeyde anlamlı bir fark bulundu.

Çalışma sonucunda karaciğer dokusu SOD değerleri Şekil 4.6'da verildi.

Karaciğer Doku SOD Aktivitesi
(U/ml)



Şekil 4. 6. Karaciğer dokusu SOD değerleri.

Karaciğer dokusu SOD değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında herhangi bir istatistiki olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

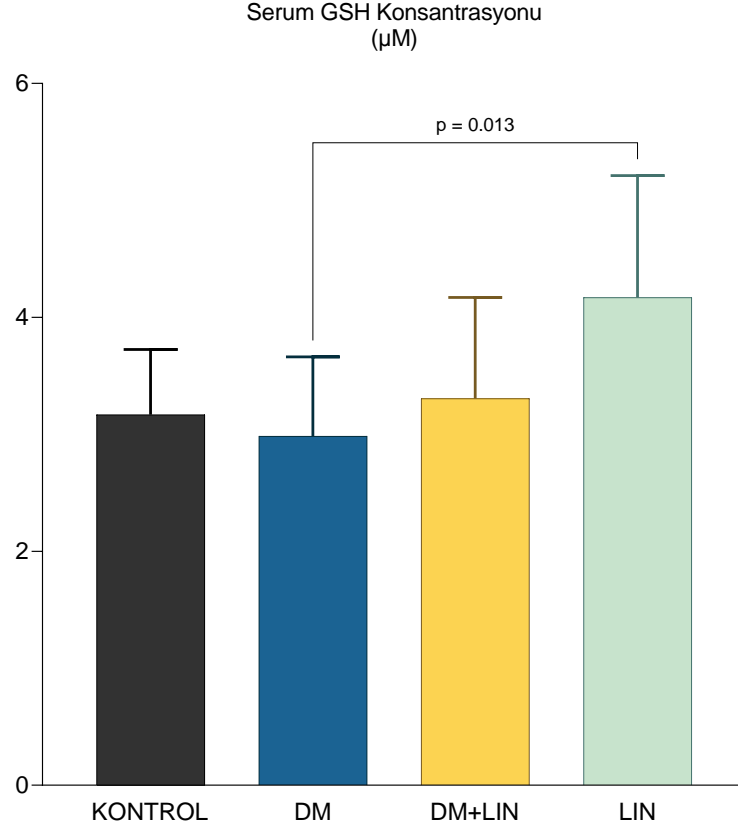
Serum ve karaciğer dokusu SOD değerleri Çizelge 4.4'te verildi.

Çizelge 4. 4. SOD serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama \pm SD).

Gruplar	n	Serum (U/ml)	Karaciğer (U/ml)	<i>p</i>
KONTROL	10	5,56 \pm 0,42 [▼]	2,25 \pm 0,34	▼ $p < 0,05$: KONTROL – DM+LIN * $p < 0,01$: DM – DM+LIN ♦ $p < 0,05$: DM – LIN
DM	10	5,34 \pm 0,41 ^{*, ♦}	2,17 \pm 0,18	
DM+LIN	10	6,15 \pm 0,57 ^{▼, *}	2,12 \pm 0,45	
LIN	10	5,94 \pm 0,25 [♦]	2,16 \pm 0,29	

4.1.3.3. Serum ve Karaciğer Glutatyon (GSH) Bulguları

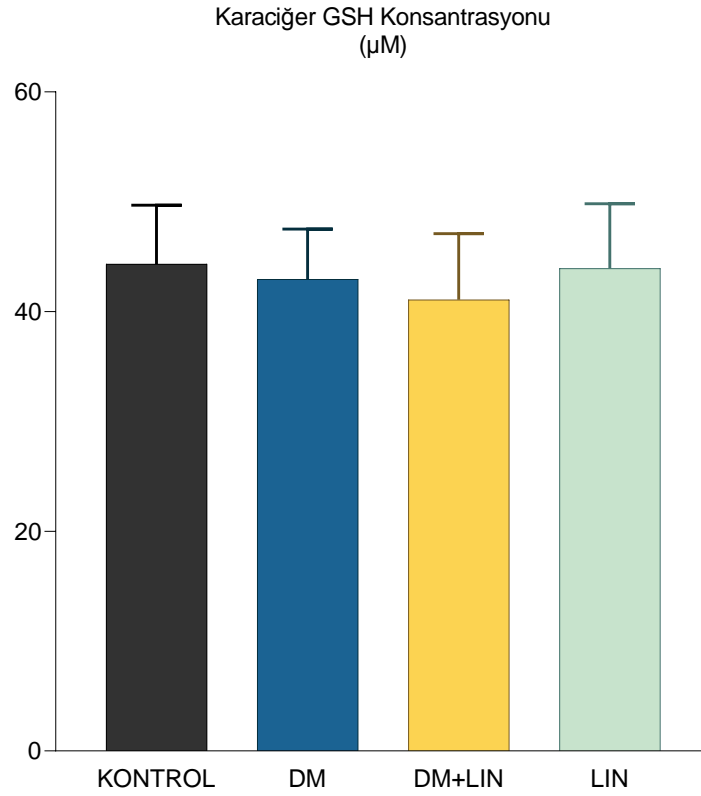
Çalışmada elde edilen serum GSH değerleri Şekil 4.7’de gösterildi.



Şekil 4. 7. Serum GSH değerleri.

KONTROL ile DM, KONTROL ile DM+LIN, KONTROL ile LIN, DM ile DM+LIN ve DM+LIN ile LIN grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$). Sadece DM ile LIN grupları arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p=0,013$).

Çalışmada elde edilen karaciğer doku GSH değerleri Şekil 4.8’de gösterildi. Karaciğer dokusu GSH değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında herhangi bir istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).



Şekil 4. 8. Karaciğer dokusu GSH değerleri.

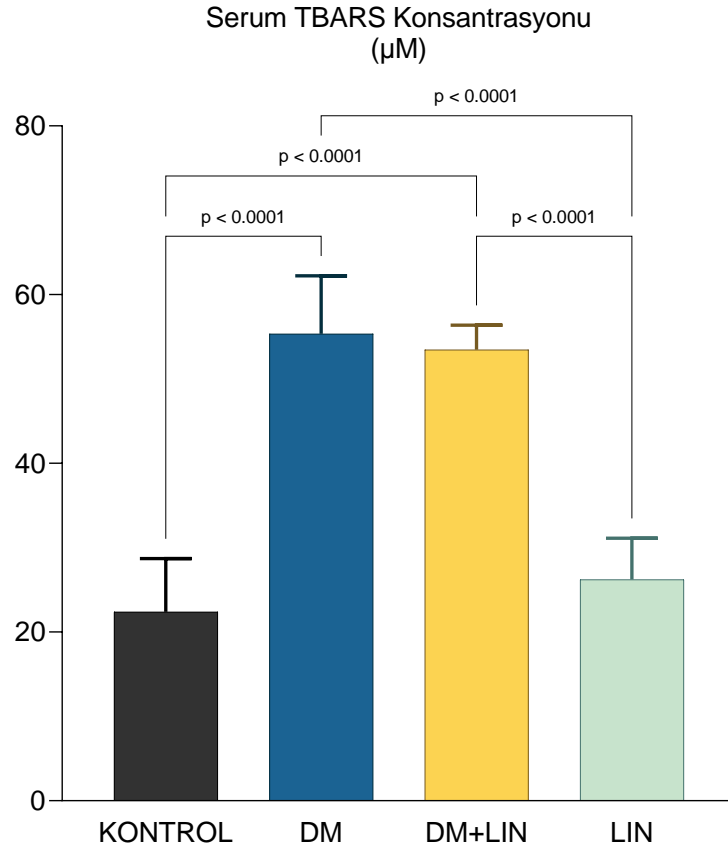
Serum ve karaciğer dokusu GSH değerleri Çizelge 4.5'te gösterildi.

Çizelge 4. 5. GSH serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama \pm SD).

Gruplar	<i>n</i>	Serum (μM)	Karaciğer (μM)	<i>p</i>
KONTROL	10	3,17 \pm 0,56	44,32 \pm 5,37	* <i>p</i> < 0,05: DM – LIN
DM	10	2,99 \pm 0,68*	42,95 \pm 4,56	
DM+LIN	10	3,31 \pm 0,86	41,08 \pm 6,02	
LIN	10	4,17 \pm 1,04*	43,93 \pm 5,88	

4.1.3.4. Serum ve Karaciğer Malondialdehit (MDA) Bulguları

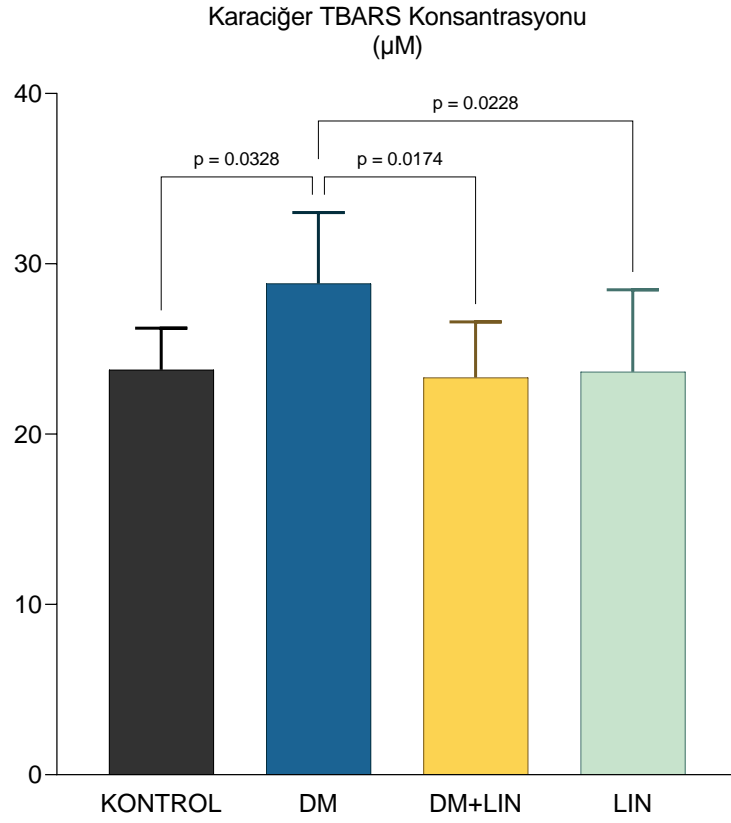
Çalışmada elde edilen serum MDA değerleri Şekil 4.9'da gösterildi.



Şekil 4. 9. Serum MDA değerleri.

KONTROL ile DM, KONTROL ile DM+LIN, DM ile LIN ve DM+LIN ile LIN grupları arasında istatistiki olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$). KONTROL ile LIN ve DM ile DM+LIN grupları arasında ise istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Çalışmada elde edilen karaciğer dokusu MDA değerleri Şekil 4.10'da gösterildi. KONTROL ile DM ($p = 0,0328$), DM ile DM+LIN ($p = 0,0174$) ve DM ile LIN ($p = 0,0228$) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. KONTROL ile DM+LIN, KONTROL ile LIN ve DM+LIN ile LIN grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0,05$).



Şekil 4. 10. Karaciğer dokusu MDA değerleri.

Serum ve karaciğer dokusu MDA değerleri Çizelge 4.6'da gösterildi.

Çizelge 4. 6. MDA serum ve karaciğer dokusu değerleri (Ortalama ± SD).

Gruplar	<i>n</i>	Serum (μM)	Karaciğer (μM)	<i>p</i>
KONTROL	10	22,40 ± 6,29*, ♦	23,78 ± 2,45 ⁺	* <i>p</i> < 0,001: KONTROL – DM ♦ <i>p</i> < 0,001: KONTROL – DM+LIN
DM	10	55,35 ± 6,89*, ▼	28,85 ± 4,16 ^{+, ✱, ◇}	▼ <i>p</i> < 0,001: DM – LIN ■ <i>p</i> < 0,001: DM+LIN – LIN
DM+LIN	10	53,46 ± 2,93♦, ■	23,33 ± 3,26 [✱]	✱ <i>p</i> < 0,05: KONTROL – DM ✱ <i>p</i> < 0,05: DM – DM+LIN
LIN	10	26,24 ± 4,89▼, ■	23,66 ± 4,81 [◇]	◇ <i>p</i> < 0,05: DM – LIN

4.2. TARTIŞMA

Çalışmada, deneysel diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer ve serumlarında bozulan oksidan-antioksidan durumu, daha önce birçok bitkinin içeriğinde bulunarak etkileri incelenen linaloolün, spesifik olarak uygulandığında antioksidan olarak koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırılması ve raporlanması amaçlandı.

Streptozotocin (STZ), pankreas β -hücre tahribatına yol açan bir antibiyotiktir [99]. Streptozotocin, B hücrelerine bir glukoz taşıyıcı (GLUT2) yoluyla girer ve DNA'nın alkilasyonuna yol açar [100]. DNA hasarının kendi başına streptozotocin (STZ) tarafından kaynaklanmadığı, streptozotocin kaynaklı anormal glisemik seviyeler ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [101]. DNA hasarının tamiri sırasında görevli olan poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) hücre içindeki nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) kullanarak NAD depolarını boşaltır ve ATP içeriğini azalmasına neden olur [102]. Streptozotocin uygulamasından sonra artan ATP fosforilasyonu, ksantin oksidaz için bir substrat sağlayarak süperoksit radikallerinin oluşumuna yol açar. Bu etkiler sonucu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin de üretimi olur [100].

Araştırmada, *Streptomyces achromogenes* türünden elde edilen ve bir antibiyotik olan streptozotocin tek bir doz halinde intraperitoneal olarak 65 mg/kg dozunda uygulandı. Çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda deneyin 3.günüden son gününe kadar hiperglisemi tablosu belirgin bir şekilde görüldü. Çalışmada, tüm gruplardaki sıçanların 1. gün ve STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra kan şekerleri ve ağırlıkları ölçüldü. Kuyruk veninden alınan kanda glukoz seviyesi 200 miligram/desilitre (mg/dl)'yi geçen sıçanlar, diyabetik olarak kabul edildi.

Çalışmada STZ uygulamasının diyabetojenik etki gösterdiği, STZ uygulaması ile oksidan ve antioksidan parametrelerin çalışılması için sıçanlarda başarılı bir diyabet modeli oluşturulduğu görüldü. Diyabetik sıçanlar, deney boyunca linalool ile tedavi edildi ve STZ grubu ile tedavi grubu kan glukoz seviyeleri kıyaslandı. Linalool tedavisi yapıldığında kan glukoz seviyelerinde önemli bir değişiklik görülmedi ve

hipergliseminin kontrolünde etkinliğinin olmadığı tespit edildi. Sonuç olarak linaloolün hiperglisemi üzerinde tedavi edici etkisinin olmadığı görüldü.

Şepboy tarafından yapılan çalışmada 75 mg.kg⁻¹ ve 150 mg.kg⁻¹ linalool dozlarının diyabetik deneklerde hiperglisemi üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür ve sonuçları bizim çalışmamızla uyumludur [103].

Diyabetik bireylerde yetersiz insülin salınımı veya işlevi, glukozun hücrelere girişini kısıtlayarak vücuttaki enerji dengesini etkiler. Bu durumda, vücut enerji sağlamak için yağ ve kas proteinlerini oksitleyerek kullanmaya başlar ve kilo kaybı meydana gelebilir. Beklenmeyen veya istenmeyen kilo kaybı, tip 1 ve tip 2 diyabetin yönetimindeki zorlukların bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Çalışmada 21 günlük linalool takviyesinin sıçan ağırlıkları üzerinde etkisi ölçüldü. Diyabetik sıçanlarda ilerleyen zamanla birlikte kontrolsüz hiperglisemiye paralel olarak vücut ağlıklarının azaldığı görüldü. Linalool ile tedavi edilen diyabetik grup ve sadece diyabetik sıçanların IV. Ölçümleri karşılaştırıldığında sıçanların kilo aldıkları tespit edildi. Ancak kilo artışı daha önceki ölçümlerde anlamlı bulunamadı.

Yüksek yağlı diyetle beslenen C57BL/6J fareler ile yapılan bir çalışmada düşük (0,57 mg/fare) ve yüksek doz oral linalool (120 mg/fare) uygulamasının 6 hafta boyunca vücut ağırlığı ve gıda alımını değiştirmediğini, plazma TG, toplam kolesterol ve LDL seviyelerini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir [104]. Çalışmada LIN +DM ve LIN grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde sıçanlarda kilo değişimi anlamlı düzeyde bulunamadı. Bulgularımız bu çalışma ile tutarlılık göstermektedir.

Bazı araştırmalar, linaloolün stres ve anksiyete belirtilerini azaltabileceğini [105], uyku kalitesini artırabileceğini [106] ve ağrıyı azaltabileceğini [107] göstermiştir. Bu nedenle, stres ve anksiyete gibi faktörler, linaloolün kilo üzerindeki etkisini dolaylı olarak etkileyebilir. Bu durum orta-uzun dönemde linaloolün diyabetik sıçanlarda kilo alımını teşvik etmiş gibi görünse de deney süresi sınırlı tutulduğundan daha uzun süreli etkisi değerlendirilememiş ve kilo alım sürecine katkısı araştırılmamıştır.

Diyabet gibi enerji metabolizmasını doğrudan etkileyen hastalıklarda sürece katkısı detaylı incelenmelidir.

Vücuttaki serbest radikallerin ve antioksidanların dengesizliği hücre ve doku hasarına neden olan reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine yol açar. Bundan dolayı, antioksidan sistemler yoluyla reaktif oksijen türlerinin seviyelerinin düşürülmesi, oksidatif stres kaynaklı hasarı azaltabilir [108]. Antioksidanların önemi, oksidatif hasarın kanser, nörodejenerasyon, diyabet, vb. hastalıklarla ilişkilendirilmesi üzerine artmıştır. Glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) oksidatif strese karşı koyar ve lipitleri, proteinleri, DNA'yı korur [121].

Diyabetin, oksidatif stres tarafından önemli ölçüde modüle edildiğine dair kanıtların giderek arttığı görülmektedir. Hidrojen peroksit ve süperoksit anyon gibi reaktif oksijen türleri, hemen hemen tüm hücrel bileşenlerde kimyasal değişiklikler yapar ve β hücrelerinin adacıkları üzerinde zararlı etkilere yol açarak insülin üretimini etkilediği bilinir. Hiperglisemik şartlar altında, nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) ve protein kinaz C (PKC) gibi çeşitli sinyal yolları da reaktif oksijen türleri tarafından aktive edilir ve insülin direncine neden olur [115]. Nrf2 (nükleer NFE2 ilişkili faktör-2), oksidatif stresi kontrol ederek hücrel antioksidan cevabın regülasyonunda anahtar bir transkripsiyon faktörüdür. Oksidatif stresi etkisizleştiren majör koruma mekanizması olan bu yolak memelilerde hücrel redoks dengesi ve faz II detoksifikasyon yanıtlarının düzenlenmesinden sorumludur [116,117]. Linalool tedavisinin nükleer faktör-eritroid 2 ile ilişkili faktör-2 (Nrf2) tarafından düzenlenen antioksidan enzimlerin ekspresyonunu ve heme oksijenaz-1 (HO-1) ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı aynı zamanda NF- $\kappa\beta$ sinyal iletimini ve aktivasyonunu da inhibe ettiği birçok çalışmada ortaya koyulmuştur [118–120].

Kişniş (*Coriandrum sativum* L.), Apiaceae (Umbellifera) familyasına ait ve geleneksel olarak gıda katkı maddesi olarak kullanıldığı bilinen, içeriğinde ana bileşen olarak linalool barındıran bir bitkidir [109,110]. Ramadan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada içeriğinde linalool bulunan kişniş esansiyel yağının, galvinoksil ve 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikallerine karşı önemli aktiviteleri görülmüş ayrıca içeriğinde lipid bulunan gıdalarda oksidatif hasarı önleyerek

antioksidan aktivitesi ortaya koyulmuştur [111]. Harsha ve arkadaşları yaptığı çalışmada kişnişin (*Coriandrum sativum* L.) 1 mg/ml dozundaki hidro-alkol ekstraktının, lipid peroksidasyonunu önleyici etkisi ve DNA hasarına karşı koruyucu etkisi belirtilerek oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan aktivitesi ortaya koyulmuştur [112].

En önemli endojen antioksidan enzimlerden biri olan Katalaz (CAT), hidrojen peroksidin toksik etkilerine karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynayan, hidrojen peroksidi oksijen ve suya indirgeyen peroksizomal antioksidan enzim olarak bilinir [124,125]. Çalışmada, 100 mg.kg⁻¹ linalool dozu ile tedavi edilen diyabetik grup ile tedavi edilmeyen diyabet grup kıyaslandığında, linaloolün serumdaki ve karaciğer dokusundaki CAT düzeylerini artırdığı görüldü. Karaciğer dokusunda, diyabetik olmayan ve linalool ile tedavi edilen grupta ise linaloolün diyabetten bağımsız olarak CAT düzeylerini artırmakta daha başarılı olduğu tespit edildi.

Çiğremiş ve arkadaşları diyabetli hastaların eritrosit içi antioksidan düzeyleri üzerine yaptığı çalışmada, diyabetli hastalarda uzun süreli hiperglisemi durumunda glukozun kullanılamaması sonucu yavaşlayan pentoz fosfat metabolik yolunun, daha az NADPH üretmesinden kaynaklı GSH-Px enzim aktivitesinin düştüğü tespit edilmiş ve buna bağlı olarak oluşan hidrojen peroksiti ortamdaki uzaklaştırmak için CAT enziminin aktivitesini artırmak zorunda kaldığı görülmüştür [126]. Çalışmada CAT aktivitesi artışının bu durumdan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Süperoksit dismutaz (SOD), oksidatif stresin azaltılmasında anahtar rol oynayan, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit (H₂O₂) ve oksijene (O₂) dismutasyonunu katalize eden antioksidan enzimdir [86,127]. Çalışmada serum SOD düzeylerinin, 100 mg.kg⁻¹ linalool dozu ile tedavi edilen grubun tedavi edilmeyen diyabetli gruba göre önemli düzeyde arttığı görüldü. Karaciğer doku düzeyinde ise gruplar arasında herhangi bir değişiklik oluşmadığı tespit edildi.

Samojlik ve arkadaşları yaptığı çalışmada karbon tetraklorür (CCl₄) hasarına karşı kişniş (*Coriandrum sativum* L.) esansiyel yağının hepatoprotektif etkileri incelenen deneklerde, oral tüketimi ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon

(GSH) seviyelerinin arttığını ortaya koymuştur [128]. Xu ve arkadaşlarının farelerde D-Galaktoz ve alüminyum triklorürün neden olduğu etkilere karşı yaptığı çalışmada, lavanta yağı ve linaloolün baskılanmış nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve heme oksijenaz-1 (HO-1) ekspresyonunu arttığı ve böylece azalan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) aktivitesini önemli ölçüde koruduğunu ve artan malondialdehit (MDA) içeriğini ise önemli ölçüde azalttığı ortaya koyulmuştur [129].

GSH, hücreleri serbest radikallere ve pro-oksidanlara karşı korumak için doğrudan bir antioksidan olarak hareket edebildiği gibi glutatyon peroksidazlar, glutatyon S-transferazlar ve glioksalazlar gibi antioksidan ve detoksifikasyon enzimleri için bir kofaktör olarak görev alabilen, diğer tüm antioksidanların korunmasına yardımcı olan doğal bir vücut antioksidanıdır [122,123]. Çalışmada serum ve karaciğer GSH düzeylerinin gruplar arasında önemli bir değişim göstermediği tespit edildi. Sadece serumda, diyabet yapılan grup ile linalool verilen grup arasında önemli bir fark bulundu. Bu farkta linaloolün tek başına diyabetik süreçten bağımsız olarak GSH düzeylerini yükselttiği görüldü. Elde ettiğimiz bu verilere göre deneyde kullandığımız tek doz linaloolün diyabetik süreçten etkilenen GSH düzeylerini iyileştirmekte yeterli olmadığı sonucuna varıldı. Hastalıktan bağımsız olarak sağlıklı deneklerde GSH düzeylerini iyileştirmekte daha başarılı olduğu görüldü. Linaloolün primer metabolizma dokusunun karaciğer olması ve çok hızlı metabolize edilmesi göz önünde bulundurulduğunda karaciğer GSH düzeylerinin 100 mg.kg⁻¹ linalool dozu ile ve 21 günlük deney süresi boyunca anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edildi.

STZ uygulaması katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin miktarını azaltırken, malondialdehit miktarını artırmaktadır. Böylece oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır [113]. Çalışmada ölçülen antioksidan parametrelerin serum ve doku düzeylerinin diyabetik gruplarda, kontrol grubuna göre düşüş gösterdiği tespit edilse de istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı. MDA düzeylerinde ise diyabetik grupta kontrol grubuna göre ciddi bir artış gösterdiği görüldü.

Lavanta yağının 100 mg.kg⁻¹ dozu ile farelerde yapılan deneyde MDA seviyesini önemli ölçüde azalttığı, SOD ve GPX aktivitelerini ise artırdığı ve hücre içi ROS birikimini azaltarak hücreleri H₂O₂ kaynaklı sitotoksiteden koruduğu ifade edilmiştir [114].

Çalışmada artan MDA düzeylerinin, 100 mg.kg⁻¹ linalool dozu ile tedavi edilen diyabetik deneklerde tedavi edilmeyen diyabet grubuna göre, serumda anlamlı bir iyileşme olmamakla beraber karaciğer dokusunda anlamlı olarak düştüğü görüldü.

3,7-dimetil-1,6-oktadien-3-ol'ün C-3'ündeki hidroksil taşıyan stereomerkez nedeniyle (R)-(-)- ve (S)-(+)-linalool olmak üzere iki enantiyomer vardır. Mevcut kanıtlar, kimyasal, biyosentetik, elektrofizyolojik ve davranışsal olarak farklı oldukları için bu enantiyomerlerin ayrı yapılar olarak ele alınmasını desteklemektedir [130]. Bununla birlikte, tiyobarbitürik asit reaktif türler analizinde, linaloolün bir pro-oksidan gibi davrandığı ve linoleik asit içeren misel sisteminde, antioksidan aktivitesinin olmadığı belirtilmiştir. Linalool, atmosfer maruziyeti ile oto-oksidasyona yatkın, doymamış bir alil parçası içeren bir alkoldür. Çalışmalarda özellikle (R)-(-)- linaloolün daha aktif enantiyomer olduğu görülmektedir [32]. Linalool çalışmalarında enantiyomer farkına bağlı olarak değişik sonuçlar elde edilmesi olasıdır. Bununla birlikte değişik patolojik süreçlerde süre ve doz çalışmalarının yapılması da linaloolün etkinliğini ortaya koymada önemlidir.

Tek doz linalool kullanılması, süre ve linaloolün enantiyomer durumu, linaloolün intragastrik uygulama yoluna bağlı olarak metabolik süreci ile ilgili referans araştırmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde çalışmanın bahsi geçen durumlarla ilgili kısıtlılıkları olduğu görülebilir. Enzimlerin ölçümünde karaciğer dışında farklı dokular hatta farklı kan hücrelerini izole edilip serum – doku ekseninde farklılıkların kaynağını tespit etme de yararlı olabilir. Karaciğere özgü histolojik ve biyokimyasal analizlerin yapılamaması da bu çalışmanın sonuçlarını detaylı olarak değerlendirmeyi sınırlandırmıştır. Sıçanların hiperglisemik olarak kaldıkları süre boyunca kan glukoz değerlerinin insan ile karşılaştırıldığında diyabetik ketoasidoz tablosuna eş değerlerde olduğu görülmektedir. Bu tablo kan şekerinin hızlı bir şekilde regüle edilmesi gerektiğini göstermektedir. Deneyde linalool dışında

sıçanlara herhangi bir diyabetik tedavi uygulanmadığı için kontrolsüz diyabet sürecinin de bu sonuçlar üzerinde olumsuz etkileri kaçınılmazdır.

Sonuç olarak linalool tek başına diyabetik süreçte antioksidan etkinliği artırmada doku ve serumda farklı metabolik yollar üzerinde etki gösterebilir. Aynı zamanda diyabet gibi karmaşık hastalıklarda süre ve doza bağımlı olarak oksidan – antioksidan dengeyi korumada tek başına yeterli olamayacağı fakat fizyolojik normal koşullarda bu dengeyi sağlamada daha başarılı olduğu görüldü. Bu durum linaloolün tedavi edici özelliğinden daha çok protektif etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., Nanjo, K., Sasaki, A., Seino, Y., Ito, C., Shima, K., Nonaka, K., and Kadowaki, T., "Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus", *Diabetes Research And Clinical Practice*, 55 (1): 65–85 (2002).
2. Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M. B., Peters, A. L., and on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors, "Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association", *Diabetes Care*, 37 (7): 2034–2054 (2014).
3. Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., and Sahebkar, A., "Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus", *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2020: 1–13 (2020).
4. Cole, J. B. and Florez, J. C., "Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications", *Nature Reviews Nephrology*, 16 (7): 377–390 (2020).
5. Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., and Bammens, B., "Oxidative stress in chronic kidney disease", *Pediatric Nephrology*, 34 (6): 975–991 (2019).
6. Poblete-Aro, C., Russell-Guzmán, J., Parra, P., Soto-Muñoz, M., Villegas-González, B., Cofré-Bola-Dos, C., and Herrera-Valenzuela, T., "Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2", *Revista Médica De Chile*, 146 (3): 362–372 (2018).
7. Oguntibeju, O. O., "Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links", *International Journal Of Physiology, Pathophysiology And Pharmacology*, 11 (3): 45–63 (2019).
8. Mitić-Ćulafić, D., Žegura, B., Nikolić, B., Vuković-Gačić, B., Knežević-Vukčević, J., and Filipič, M., "Protective effect of linalool, myrcene and eucalyptol against t-butyl hydroperoxide induced genotoxicity in bacteria and cultured human cells", *Food And Chemical Toxicology*, 47 (1): 260–266 (2009).
9. Sabogal-Guáqueta, A. M., Hobbie, F., Keerthi, A., Oun, A., Kortholt, A., Boddeke, E., and Dolga, A., "Linalool attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated by glutamate and NMDA toxicity", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118: 109295 (2019).
10. Celik, S. and Ozkaya, A., "Effects of Intraperitoneally Administered Lipoic Acid, Vitamin E, and Linalool on the Level of Total Lipid and Fatty Acids in

- Guinea Pig Brain with Oxidative Stress Induced by H₂O₂", *BMB Reports*, 35 (6): 547–552 (2002).
11. Mehri, S., Meshki, M. A., and Hosseinzadeh, H., "Linalool as a neuroprotective agent against acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rats", *Drug And Chemical Toxicology*, 38 (2): 162–166 (2015).
 12. Darenskaya, M. A., Kolesnikova, L. I., and Kolesnikov, S. I., "Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction", *Bulletin Of Experimental Biology And Medicine*, 171 (2): 179–189 (2021).
 13. Al-awar, A., Kupai, K., Veszelka, M., Szűcs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Török, S., Pósa, A., and Varga, C., "Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models", *Journal Of Diabetes Research*, 2016: 1–12 (2016).
 14. Johansen, J. S., Harris, A. K., Rychly, D. J., and Ergul, A., "Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice", *Cardiovascular Diabetology*, 4 (1): 5 (2005).
 15. Talathi, S. S., Zimmerman, R., and Young, M., "Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas", StatPearls, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), (2022).
 16. El Sayed, S. A. and Mukherjee, S., "Physiology, Pancreas", StatPearls, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), (2022).
 17. Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., and Kaestner, K. H., "Organisation of the human pancreas in health and in diabetes", *Diabetologia*, 63 (10): 1966–1973 (2020).
 18. Rachdaoui, N., "Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus", *International Journal Of Molecular Sciences*, 21 (5): 1770 (2020).
 19. Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., and Klip, A., "The cell biology of systemic insulin function", *The Journal Of Cell Biology*, 217 (7): 2273–2289 (2018).
 20. Kolb, H., Kempf, K., Röhlings, M., and Martin, S., "Insulin: too much of a good thing is bad", *BMC Medicine*, 18 (1): 224 (2020).
 21. American Diabetes Association, "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", *Diabetes Care*, 33 (Supplement_1): S62–S69 (2010).
 22. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., and Magliano, D. J., "IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045", *Diabetes Research And Clinical Practice*, 183: 109119 (2022).

23. Lucier, J. and Weinstock, R. S., "Diabetes Mellitus Type 1", StatPearls, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), (2022).
24. Yue, Y., Tang, Y., Tang, J., Shi, J., Zhu, T., Huang, J., Qiu, X., Zeng, Y., Li, W., Qu, Y., and Mu, D., "Maternal infection during pregnancy and type 1 diabetes mellitus in offspring: a systematic review and meta-analysis", *Epidemiology And Infection*, 146 (16): 2131–2138 (2018).
25. Saxby, N., Beggs, S., Kariyawasam, N., Battersby, M., and Lawn, S., "Do guidelines provide evidence-based guidance to health professionals on promoting developmentally appropriate chronic condition self-management in children? A systematic review", *Chronic Illness*, 16 (4): 239–252 (2020).
26. Goyal, R. and Jialal, I., "Diabetes Mellitus Type 2", StatPearls, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), (2022).
27. Pivari, F., Mingione, A., Brasacchio, C., and Soldati, L., "Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment", *Nutrients*, 11 (8): 1837 (2019).
28. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., and Martín, C., "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus", *International Journal Of Molecular Sciences*, 21 (17): 6275 (2020).
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee, "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*", *Diabetes Care*, 45 (Supplement_1): S17–S38 (2022).
30. The International Expert Committee, "International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes", *Diabetes Care*, 32 (7): 1327–1334 (2009).
31. Fonseca, V., Inzucchi, S. E., and Ferrannini, E., "Redefining the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin", *Diabetes Care*, 32 (7): 1344–1345 (2009).
32. Aprotosoiaie, A. C., Hăncianu, M., Costache, I.-I., and Miron, A., "Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties", *Flavour And Fragrance Journal*, 29 (4): 193–219 (2014).
33. An, Q., Ren, J.-N., Li, X., Fan, G., Qu, S.-S., Song, Y., Li, Y., and Pan, S.-Y., "Recent updates on bioactive properties of linalool", *Food Funct.*, 12 (21): 10370–10389 (2021).
34. Beier, R. C., Byrd, J. A., Kubena, L. F., Hume, M. E., McReynolds, J. L., Anderson, R. C., and Nisbet, D. J., "Evaluation of linalool, a natural antimicrobial and insecticidal essential oil from basil: Effects on poultry1", *Poultry Science*, 93 (2): 267–272 (2014).

35. Chadha, A. and Madyastha, K. M., "Metabolism of geraniol and linalool in the rat and effects on liver and lung microsomal enzymes", *Xenobiotica*, 14 (5): 365–374 (1984).
36. Belsito, D., Bickers, D., Bruze, M., Calow, P., Greim, H., Hanifin, J. M., Rogers, A. E., Saurat, J. H., Sipes, I. G., and Tagami, H., "A toxicologic and dermatologic assessment of cyclic and non-cyclic terpene alcohols when used as fragrance ingredients", *Food And Chemical Toxicology*, 46 (11): S1–S71 (2008).
37. Bickers, D., Calow, P., Greim, H., Hanifin, J. M., Rogers, A. E., Saurat, J. H., Sipes, I. G., Smith, R. L., and Tagami, H., "A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients", *Food And Chemical Toxicology*, 41 (7): 919–942 (2003).
38. Parke, D. V., Rahman, K. M. Q., and Walker, R., "Effect of Linalool on Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes in the Rat", *Biochemical Society Transactions*, 2: 615–618 (1974).
39. Parke, D. V., Rahman, Kh. M. Q., and Walker, R., "The Absorption, Distribution and Excretion of Linalool in the Rat", *Biochemical Society Transactions*, 2 (4): 612–615 (1974).
40. Pereira, I., Severino, P., Santos, A. C., Silva, A. M., and Souto, E. B., "Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems", *Colloids And Surfaces B: Biointerfaces*, 171: 566–578 (2018).
41. Gu, Y., Ting, Z., Qiu, X., Zhang, X., Gan, X., Fang, Y., Xu, X., and Xu, R., "Linalool preferentially induces robust apoptosis of a variety of leukemia cells via upregulating p53 and cyclin-dependent kinase inhibitors", *Toxicology*, 268 (1–2): 19–24 (2010).
42. Rodenak-Kladniew, B., Castro, A., Stärkel, P., De Saeger, C., García de Bravo, M., and Crespo, R., "Linalool induces cell cycle arrest and apoptosis in HepG2 cells through oxidative stress generation and modulation of Ras/MAPK and Akt/mTOR pathways", *Life Sciences*, 199: 48–59 (2018).
43. Shen, Y.-L., Wang, T.-Y., Chen, T.-Y., and Chang, M.-Y., "The proliferative inhibitor and apoptosis mechanism of Linalool in breast cancer cells", *Biomarkers And Genomic Medicine*, 5 (3): 131 (2013).
44. Jabir, M. S., Taha, A. A., Sahib, U. I., Taqi, Z. J., Al-Shammari, A. M., and Salman, A. S., "Novel of nano delivery system for Linalool loaded on gold nanoparticles conjugated with CALNN peptide for application in drug uptake and induction of cell death on breast cancer cell line", *Materials Science And Engineering: C*, 94: 949–964 (2019).
45. Jin, L., Liu, X., Bian, C., Sheng, J., Song, Y., and Zhu, Y., "Fabrication linalool-functionalized hollow mesoporous silica spheres nanoparticles for

- efficiently enhance bactericidal activity", *Chinese Chemical Letters*, 31 (8): 2137–2141 (2020).
46. Alves, S., Duarte, A., Sousa, S., and Domingues, F. C., "Study of the major essential oil compounds of *Coriandrum sativum* against *Acinetobacter baumannii* and the effect of linalool on adhesion, biofilms and quorum sensing", *Biofouling*, 32 (2): 155–165 (2016).
 47. Aelenei, P., Rimbu, C. M., Guguianu, E., Dimitriu, G., Aprotosoiaie, A. C., Brebu, M., Horhoge, C. E., and Miron, A., "Coriander essential oil and linalool - interactions with antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria", *Letters In Applied Microbiology*, 68 (2): 156–164 (2019).
 48. Durgadevi, R., Veera Ravi, A., Alexpandi, R., Krishnan Swetha, T., Abirami, G., Vishnu, S., and Karutha Pandian, S., "Virulence targeted inhibitory effect of linalool against the exclusive uropathogen *Proteus mirabilis*", *Biofouling*, 35 (5): 508–525 (2019).
 49. Manoharan, R. K., Lee, J.-H., Kim, Y.-G., Kim, S.-I., and Lee, J., "Inhibitory effects of the essential oils α -longipinene and linalool on biofilm formation and hyphal growth of *Candida albicans*", *Biofouling*, 33 (2): 143–155 (2017).
 50. Silva, K. V. S., Lima, M. I. O., Cardoso, G. N., Santos, A. S., Silva, G. S., and Pereira, F. O., "Inibitory effects of linalool on fungal pathogenicity of clinical isolates of *Microsporium canis* and *Microsporium gypseum*", *Mycoses*, 60 (6): 387–393 (2017).
 51. Xu, P., Wang, K., Lu, C., Dong, L., Gao, L., Yan, M., Aibai, S., Yang, Y., and Liu, X., "Protective effects of linalool against amyloid beta-induced cognitive deficits and damages in mice", *Life Sciences*, 174: 21–27 (2017).
 52. Altınok-Yipel, F., Ozan Tekeli, İ., Özsoy, Ş. Y., Güvenç, M., Kaya, A., and Yipel, M., "Hepatoprotective Activity of Linalool in Rats Against Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride", *International Journal For Vitamin And Nutrition Research*, 90 (3–4): 302–308 (2020).
 53. Atsumi, T. and Tonosaki, K., "Smelling lavender and rosemary increases free radical scavenging activity and decreases cortisol level in saliva", *Psychiatry Research*, 150 (1): 89–96 (2007).
 54. Pisoschi, A. M. and Pop, A., "The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review", *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 97: 55–74 (2015).
 55. Sinha, N. and Dabla, P., "Oxidative Stress and Antioxidants in Hypertension—A Current Review", *Current Hypertension Reviews*, 11 (2): 132–142 (2015).
 56. Chainy, G. B. N. and Sahoo, D. K., "Hormones and oxidative stress: an overview", *Free Radical Research*, 54 (1): 1–26 (2020).

57. Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., and Vergely, C., "Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies", *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840 (9): 2709–2729 (2014).
58. Turrens, J. F., "Mitochondrial formation of reactive oxygen species", *The Journal Of Physiology*, 552 (2): 335–344 (2003).
59. Karabulut, H. and Gülay, M. Ş., "Serbest Radikaller", *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.*, 4 (1): 50–59 (2016).
60. Buyukuslu, N. and Yigitbasi, T., "Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity", *Journal Of Marmara University Institute Of Health Sciences*, 1 (2015).
61. Chiste, R., Freitas, M., Mercadante, A., and Fernandes, E., "Superoxide Anion Radical: Generation and Detection in Cellular and Non-Cellular Systems", *Current Medicinal Chemistry*, 22 (37): 4234–4256 (2015).
62. Richards, S. L., Wilkins, K. A., Swarbreck, S. M., Anderson, A. A., Habib, N., Smith, A. G., McAinsh, M., and Davies, J. M., "The hydroxyl radical in plants: from seed to seed", *Journal Of Experimental Botany*, 66 (1): 37–46 (2015).
63. Chatgialiloglu, C., Ferreri, C., Krokidis, M. G., Masi, A., and Terzidis, M. A., "On the relevance of hydroxyl radical to purine DNA damage", *Free Radical Research*, 55 (4): 384–404 (2021).
64. Dmitrieva, V. A., Tyutereva, E. V., and Voitsekhovskaja, O. V., "Singlet Oxygen in Plants: Generation, Detection, and Signaling Roles", *International Journal Of Molecular Sciences*, 21 (9): 3237 (2020).
65. Wei, Y., Liu, Y., He, Y., and Wang, Y., "Mitochondria and lysosome-targetable fluorescent probes for hydrogen peroxide", *Journal Of Materials Chemistry B*, 9 (4): 908–920 (2021).
66. Gaschler, M. M. and Stockwell, B. R., "Lipid peroxidation in cell death", *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 482 (3): 419–425 (2017).
67. Ayala, A., Muñoz, M. F., and Argüelles, S., "Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal", *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2014: 360438 (2014).
68. Sultana, R., Perluigi, M., and Butterfield, D. A., "Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: A redox proteomics view into the Alzheimer disease brain", *Free Radical Biology And Medicine*, 62: 157–169 (2013).
69. Mas-Bargues, C., Escrivá, C., Dromant, M., Borrás, C., and Viña, J., "Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease", *Archives Of Biochemistry And Biophysics*, 709: 108941 (2021).

70. Tsikas, D., "Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges", *Analytical Biochemistry*, 524: 13–30 (2017).
71. Gęgotek, A. and Skrzydlewska, E., "Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products", *Chemistry And Physics Of Lipids*, 221: 46–52 (2019).
72. Rehman, K. and Akash, M. S. H., "Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked?", *Journal Of Cellular Biochemistry*, 118 (11): 3577–3585 (2017).
73. Su, L.-J., Zhang, J.-H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., and Peng, Z.-Y., "Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis", *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2019: 5080843 (2019).
74. Teskey, G., Abraham, R., Cao, R., Gyurjian, K., Islamoglu, H., Lucero, M., Martinez, A., Paredes, E., Salaiz, O., Robinson, B., and Venketaraman, V., "Glutathione as a Marker for Human Disease", *Advances In Clinical Chemistry*, 87: 141–159 (2018).
75. Oestreicher, J. and Morgan, B., "Glutathione: subcellular distribution and membrane transport 1", *Biochemistry And Cell Biology = Biochimie Et Biologie Cellulaire*, 97 (3): 270–289 (2019).
76. Wang, L., Ahn, Y. J., and Asmis, R., "Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses", *Redox Biology*, 31: 101410 (2020).
77. Nunes, S. C. and Serpa, J., "Glutathione in Ovarian Cancer: A Double-Edged Sword", *International Journal Of Molecular Sciences*, 19 (7): E1882 (2018).
78. Lv, H., Zhen, C., Liu, J., Yang, P., Hu, L., and Shang, P., "Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy", *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2019: 1–16 (2019).
79. Bjørklund, G., Peana, M., Maes, M., Dadar, M., and Severin, B., "The glutathione system in Parkinson's disease and its progression", *Neuroscience And Biobehavioral Reviews*, 120: 470–478 (2021).
80. Raza, A., Su, W., Gao, A., Mehmood, S. S., Hussain, M. A., Nie, W., Lv, Y., Zou, X., and Zhang, X., "Catalase (CAT) Gene Family in Rapeseed (*Brassica napus* L.): Genome-Wide Analysis, Identification, and Expression Pattern in Response to Multiple Hormones and Abiotic Stress Conditions", *International Journal Of Molecular Sciences*, 22 (8): 4281 (2021).
81. Heit, C., Marshall, S., Singh, S., Yu, X., Charkoftaki, G., Zhao, H., Orlicky, D. J., Fritz, K. S., Thompson, D. C., and Vasiliou, V., "Catalase deletion promotes

- prediabetic phenotype in mice", *Free Radical Biology & Medicine*, 103: 48–56 (2017).
82. Shin, S.-K., Cho, H.-W., Song, S.-E., and Song, D.-K., "Catalase and nonalcoholic fatty liver disease", *Pflugers Archiv: European Journal Of Physiology*, 470 (12): 1721–1737 (2018).
83. Nandi, A., Yan, L.-J., Jana, C. K., and Das, N., "Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases", *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2019: 9613090 (2019).
84. Glorieux, C. and Calderon, P. B., "Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach", *Biological Chemistry*, 398 (10): 1095–1108 (2017).
85. Schatzman, S. S. and Culotta, V. C., "Chemical Warfare at the Microorganismal Level: A Closer Look at the Superoxide Dismutase Enzymes of Pathogens", *ACS Infectious Diseases*, 4 (6): 893–903 (2018).
86. Zhao, H., Zhang, R., Yan, X., and Fan, K., "Superoxide dismutase nanozymes: an emerging star for anti-oxidation", *Journal Of Materials Chemistry. B*, 9 (35): 6939–6957 (2021).
87. Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., and Hekimi, S., "Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling", *Journal Of Cell Biology*, 217 (6): 1915–1928 (2018).
88. Rosa, A. C., Bruni, N., Meineri, G., Corsi, D., Cavi, N., Gastaldi, D., and Dosio, F., "Strategies to expand the therapeutic potential of superoxide dismutase by exploiting delivery approaches", *International Journal Of Biological Macromolecules*, 168: 846–865 (2021).
89. Nguyen, N. H., Tran, G.-B., and Nguyen, C. T., "Anti-oxidative effects of superoxide dismutase 3 on inflammatory diseases", *Journal Of Molecular Medicine*, 98 (1): 59–69 (2020).
90. Trist, B. G., Hilton, J. B., Hare, D. J., Crouch, P. J., and Double, K. L., "Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic", *Angewandte Chemie International Edition*, 60 (17): 9215–9246 (2021).
91. Yan, Z. and Spaulding, H. R., "Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise", *Redox Biology*, 32: 101508 (2020).
92. Pourvali, K., Abbasi, M., and Mottaghi, A., "Role of Superoxide Dismutase 2 Gene Ala16Val Polymorphism and Total Antioxidant Capacity in Diabetes and its Complications", *Avicenna Journal Of Medical Biotechnology*, 8 (2): 48–56 (2016).

93. Balendra, V. and Singh, S. K., "Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease", *Open Biology*, 11 (6): 210013 (2021).
94. Kajal, A. and Singh, R., "Coriandrum sativum improve neuronal function via inhibition of oxidative/nitrosative stress and TNF- α in diabetic neuropathic rats", *Journal Of Ethnopharmacology*, 263: 112959 (2020).
95. Furman, B. L., "Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats", *Current Protocols*, 1 (4): (2021).
96. Mohamed, M. E., Abduldaium, M. S., and Younis, N. S., "Cardioprotective Effect of Linalool against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction", *Life (Basel, Switzerland)*, 11 (2): 120 (2021).
97. Omoruyi, F., Sparks, J., Stennett, D., and Dilworth, L., "Chapter 40 - Superoxide dismutase as a measure of antioxidant status and its application to diabetes", *Diabetes (Second Edition)*, Second Edition. Ed., *Academic Press*, 409–417 (2020).
98. Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E. Ş., and Yılmaz, B., "Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX)", *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, (2020).
99. Wu, K. K. and Huan, Y., "Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats", *Current Protocols In Pharmacology*, 40 (1): (2008).
100. Szkudelski, T., "The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas", *Physiological Research*, 50 (6): 537–546 (2001).
101. Sinzato, Y. K., Gelaleti, R. B., Volpato, G. T., Rudge, M. V. C., Herrera, E., and Damasceno, D. C., "Streptozotocin-induced leukocyte DNA damage in rats", *Drug And Chemical Toxicology*, 43 (2): 165–168 (2020).
102. Lenzen, S., "The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes", *Diabetologia*, 51 (2): 216–226 (2008).
103. Şepboy, A. E., "Linalool'un Diabetik Nöropati Modeli Oluşturulmuş Sıçanlardaki Antihiperalejik ve Antiallodinik Etkilerinin Araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Eskişehir Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, (2022).
104. Cho, S.-Y., Jun, H., Lee, J. H., Jia, Y., Kim, K. H., and Lee, S.-J., "Linalool reduces the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase via sterol regulatory element binding protein-2- and ubiquitin-dependent mechanisms", *FEBS Letters*, 585 (20): 3289–3296 (2011).
105. Linck, V. M., Da Silva, A. L., Figueiró, M., Caramão, E. B., Moreno, P. R. H., and Elisabetsky, E., "Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice", *Phytomedicine*, 17 (8–9): 679–683 (2010).

106. Linck, V. D. M., Da Silva, A. L., Figueiró, M., Luis Piato, Â., Paula Herrmann, A., Dupont Birck, F., Bastos Caramão, E., Sávio Nunes, D., Moreno, P. R. H., and Elisabetsky, E., "Inhaled linalool-induced sedation in mice", *Phytomedicine*, 16 (4): 303–307 (2009).
107. Peana, A. T., D'Aquila, P. S., Chessa, M. L., Moretti, M. D. L., Serra, G., and Pippia, P., "(–)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain", *European Journal Of Pharmacology*, 460 (1): 37–41 (2003).
108. Deng, L., Du, C., Song, P., Chen, T., Rui, S., Armstrong, D. G., and Deng, W., "The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing", *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2021: 1–11 (2021).
109. Al-Khayri, J. M., Banadka, A., Nandhini, M., Nagella, P., Al-Mssallem, M. Q., and Alessa, F. M., "Essential Oil from Coriandrum sativum: A review on Its Phytochemistry and Biological Activity", *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28 (2): 696 (2023).
110. Hosseini, M., Boskabady, M. H., and khazdair, M. R., "Neuroprotective effects of Coriandrum sativum and its constituent, linalool: A review", *Avicenna Journal Of Phytomedicine*, (Online First): (2021).
111. Ramadan, M. F., Kroh, L. W., and Mörsel, J.-T., "Radical Scavenging Activity of Black Cumin (*Nigella sativa* L.), Coriander (*Coriandrum sativum* L.), and Niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) Crude Seed Oils and Oil Fractions", *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 51 (24): 6961–6969 (2003).
112. Harsha, S. N. and Anilakumar, K. R., "In vitro free radical scavenging and DNA damage protective property of Coriandrum sativum L. leaves extract", *Journal Of Food Science And Technology*, 51 (8): 1533–1539 (2014).
113. Gul, M., Laaksonen, D. E., Atalay, M., Vider, L., and Hänninen, O., "Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats: **Training and glutathione in diabetic rats**", *Scandinavian Journal Of Medicine & Science In Sports*, 12 (3): 163–170 (2002).
114. Xu, P., Wang, K., Lu, C., Dong, L., Gao, L., Yan, M., Aibai, S., and Liu, X., "Protective effect of lavender oil on scopolamine induced cognitive deficits in mice and H₂O₂ induced cytotoxicity in PC12 cells", *Journal Of Ethnopharmacology*, 193: 408–415 (2016).
115. Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., and Kukreti, S., "Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes", *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27 (3): 950 (2022).
116. Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., Jozkowicz, A., and Dulak, J., "Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an

- evolutionarily conserved mechanism", *Cellular And Molecular Life Sciences*, 73 (17): 3221–3247 (2016).
117. Ma, Q., "Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity", *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*, 53: 401–426 (2013).
 118. Li, Y., Lv, O., Zhou, F., Li, Q., Wu, Z., and Zheng, Y., "Linalool Inhibits LPS-Induced Inflammation in BV2 Microglia Cells by Activating Nrf2", *Neurochemical Research*, 40 (7): 1520–1525 (2015).
 119. Wu, Q., Yu, L., Qiu, J., Shen, B., Wang, D., Soromou, L. W., and Feng, H., "Linalool attenuates lung inflammation induced by *Pasteurella multocida* via activating Nrf-2 signaling pathway", *International Immunopharmacology*, 21 (2): 456–463 (2014).
 120. Miao, Z., Dong, M., Wang, Z., Ma, J., Lin, Y., and Wu, Y., "Linalool inhibits the progression of osteoarthritis via the Nrf2/HO-1 signal pathway both in vitro and in vivo", *International Immunopharmacology*, 113: 109338 (2022).
 121. Ali, S. S., Ahsan, H., Zia, M. K., Siddiqui, T., and Khan, F. H., "Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players", *Journal Of Food Biochemistry*, 44 (3): e13145 (2020).
 122. Adeoye, O., Olawumi, J., Opeyemi, A., and Christiania, O., "Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility", *JBRA Assisted Reproduction*, 22 (1): 61–66 (2018).
 123. Averill-Bates, D. A., "The antioxidant glutathione", *Vitamins and Hormones, Elsevier*, 109–141 (2023).
 124. Kodydková, J., Vávrová, L., Kocík, M., and Žák, A., "Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases", *Folia Biologica*, 60 (4): 153–167 (2014).
 125. Rupérez, A. I., Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., Mesa, M. D., Tojo, R., Cañete, R., Gil, Á., and Aguilera, C. M., "Are Catalase –844A/G Polymorphism and Activity Associated with Childhood Obesity?", *Antioxidants & Redox Signaling*, 19 (16): 1970–1975 (2013).
 126. Çiğremiş, Y., Köse, M., Özüğurlu, F., Türköz, Y., and Eğri, M., "Tip II Diabete Mellitus'lu Hastaların Eritrosit içi Cu, Zn-SOD, CAT ve GSH-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması", *Gazi University Journal Of Science*, 16 (2): 239–244 (2010).
 127. Carillon, J., Rouanet, J.-M., Cristol, J.-P., and Brion, R., "Superoxide dismutase administration, a potential therapy against oxidative stress related diseases: several routes of supplementation and proposal of an original mechanism of action", *Pharmaceutical Research*, 30 (11): 2718–2728 (2013).

128. Samojlik, I., Lakić, N., Mimica-Dukić, N., Đaković-Švajcer, K., and Božin, B., "Antioxidant and Hepatoprotective Potential of Essential Oils of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) and Caraway (*Carum carvi* L.) (Apiaceae)", *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 58 (15): 8848–8853 (2010).
129. Xu, P., Wang, K., Lu, C., Dong, L., Gao, L., Yan, M., Aibai, S., Yang, Y., and Liu, X., "The Protective Effect of Lavender Essential Oil and Its Main Component Linalool against the Cognitive Deficits Induced by D-Galactose and Aluminum Trichloride in Mice", *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, 2017: 1–11 (2017).
130. Raguso, R. A., "More lessons from linalool: insights gained from a ubiquitous floral volatile", *Current Opinion In Plant Biology*, 32: 31–36 (2016).

EK AÇIKLAMALAR A.

ETİK KURUL İZİNİ



T.C.
KARABÜK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-55212866-050.99-112866
Konu : 2022/2/3 Nolu Karar

02.03.2022

Sayın Dr. Öğr.Üyesi Mehmet KARA

Karabük Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna proje yürütücüsü olarak sunmuş olduğunuz "*Streptozotocin ile Diyabet Oluşturan Sıçanlarda Linaloolün Antioksidan Etkilerinin Değerlendirilmesi*" başlıklı Yüksek Lisans araştırma projeniz 10.02.2022 tarihinde yapılan etik kurul toplantısında amaç, gerekçe ve uygulamayla ilgili olarak Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre incelenmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BSKYYTP05

Belge Doğrulama Adresi :
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=4043&eD=BSKYYTP05&eS=112866>

Adres: Karabük Üniversitesi Demir Çelik Kampüsü Merkez/Karabük
Telefon: 444 0478
e-Posta: iletisim@karabuk.edu.tr İnternet Adresi: <http://www.karabuk.edu.tr>
Kep Adresi: karabukuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Muharrem KARA
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



ÖZGEÇMİŞ

Sezer BAR 2014'te Karabük Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. Mezun olduktan sonra Zonguldak Ereğli Fizyotem Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi'nde (2018) fizyoterapistlik görevine başladı. Bartın ve Karabük şehirlerinde farklı kurumlarda görevine devam etti. Daha sonra Çaycuma Devlet Hastanesi'nde (2023) göreve başladı ve halen görevine devam etmektedir.