



CİVAN PERÇEMİ (*Achillea millefolium*)'nin DİYABETİK SIÇANLARIN KARACİĞER DOKUSUNDAKİ ANTİOKSİDAN ENZİMLER ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF CIVAN PERCEMI (*Achillea millefolium*) ON ANTIOXIDANT ENZYMES IN LIVER TISSUE OF DIABETIC RATS

Mustafa NİSARİ¹

¹Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri

ÖZ

Amaç: Civan perçemi (CP) antioksidan, antibakteriyel, diüretik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Çalışmamızda, streptozotosinle diyabet oluşturulan sıçan karaciğer dokularında MDA seviyesi ve antioksidan enzim aktivitesi üzerine CP'nin koruyucu etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 250-300 gr 40 adet erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Kontrol grubu, Diyabet grubu ve CP ile tedavi edilen diyabet grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sıçanlarda diyabet oluşturmak için tek doz 60 mg/kg streptozotosin (STZ) intraperitoneal olarak enjeksiyon yapıldı. Tedavi grubuna ise 6 hafta süre ile 250 mg/kg/gün CP verildi. Deneyin sonunda bütün hayvanlar sakrifiye edildi.

Bulgular: Çalışma sonucunda streptozotosinle diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki lipid peroksidasyon ürünü (MDA) ve SOD enzim aktivitesinde, CAT ve GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu gözlemlendi ($p<0.001$, sırası ile). Bununla birlikte diyabetik sıçanlarda 6 hafta CP tedavisi sonrası, doku MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, GST ve CAT enzim aktivitelerinde anlamlı bir artış ($p<0.001$, sırası ile) olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Diyabette oksidatif stresin indüklenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada CP'nin antioksidan enzim aktivitelerinde artışa neden olduğundan diyabet durumunda lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Objective: *Archilia millefolium* (CP) has antioxidant, antibacterial, diuretic and anti-inflammatory effects. In this study, the protective effect of CP on MDA level and antioxidant enzyme activity in rat liver tissues induced by streptozotocin was investigated.

Materials and Methods: Forty male Wistar albino rats were used in the study. The control group was divided into three groups: Diabetes group and CP treated diabetic group. A single dose of 60 mg/kg streptozotocin (STZ) was injected intraperitoneally to induce diabetes in rats. The treatment group received 250 mg/kg / day CP for 6 weeks. At the end of the experiment, all animals were sacrificed.

Results: As a result of the study, it was observed that there was a statistically significant difference in lipid peroxidation product (MDA) and SOD enzyme activity, CAT and GSH levels in liver tissue of diabetic rats compared with control group in streptozotocin-induced diabetic rats ($p<0.001$, respectively). However, a statistically significant decrease was observed in tissue MDA levels after 6 weeks of CP treatment in diabetic rats, but a significant difference was observed in GST and CAT enzyme activities ($p<0.001$, respectively).

Conclusions: Induction of oxidative stress in diabetes is thought to be important. This study shows that CP may have protective effects against lipid peroxidation in diabetic patients because it causes an increase in antioxidant enzyme activities.

Anahtar kelimeler: *Archilia millefolium*, STZ, Sıçan

Keywords: *Archilia millefolium*, STZ, Rat

Makale Geliş Tarihi : 20.05.2019
Makale Kabul Tarihi: 05.12.2019

Corresponding Author: Dr.Öğr. Üyesi Mustafa NİSARİ
Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
e-mail: mnisari@nny.edu.tr
Telefon no:0 (352) 324 0000
ORCID ID: 0000-00017469-8921

GİRİŞ-AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), pankreas beta hücreleri tarafından insülin salgılanmasının bozulduğu veya dokuların insüline duyarlılığının azaldığı metabolik bir hastalıktır (1). Hiperglisemi ile karakterize olan ve en sık görülen endokrin hastalıklardan biridir (2). Hiperglisemi, genel oksidatif ortamın ilerlemesine ve beslenmesine katkıda bulunur. Yapılan pek çok deneysel ve klinik çalışmalar oksidatif stresin diyabet patofizyolojinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (3). Oksidatif stres, diyabetik hastalarda doku hasarına neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretilmesine neden olur. Superoksit (O₂⁻) ve hidrosil (OH) hücre içi sinyalleşmeye doğal olarak katılan reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bilinir. Diyabetde hiperglisemi, hücre ROS seviyelerinin yükselmesine neden olan aşırı ROS üretimini indükler. Yüksek kan glukozu, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) üretimini indükler, bu da ROS üretiminin ana aktivatörü olan sitokrom P450 benzeri aktivitenin aktivasyonuna yol açar (4). Ayrıca, yüksek kan glikozu proteinlerin aşırı üretilmesine neden olur ve bu da doku hasarına ve ROS üretimini arttıran patolojik değişikliklere neden olur (5).

Bitkisel ilaçlar, binlerce yıldır hastalığın tedavisi veya önlenmesi için kullanılmıştır (6). Son yıllarda, modern tıp, sentetik farmasötik kimyasındaki gelişmeler nedeniyle kayda değer bir büyüme göstermiştir; bununla birlikte, birçok ilacın yan etkileri bulunmakta (7). Bu nedenle birçok yeni araştırma, tıbbi bitkilerin ve bunların aktif bileşenlerinin terapötik etkilerine odaklanmıştır (8). Dolayısıyla doğal bitki kaynaklı antioksidanlar ticari veya besin takviyeleri olarak kullanılmıştır. Fenolik bileşikler antioksidan içeren ana bileşikler olup çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren sekonder metabolitlerdir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan onarım sistemi tarafından nötralizasyonu arasındaki dengesizlik, doğrudan veya dolaylı olarak pek çok hastalıkla bağlantılı olan oksidatif strese neden olmaktadır. Antioksidanlar serbest radikalleri ve ROS'leri temizleyebilir ve insan vücudunun oksidatif strese karşı korunmasını sağlayabilir. Bununla birlikte, bu sistemler oksidatif stres kaynaklı hasarı her zaman tamamen önleyemez. Bu nedenle, antioksidanlarla takviyenin, birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisine uygulanabilir bir yaklaşım sağladığına inanılmaktadır (9,10).

Son zamanlarda pek çok hastalığın tedavisinde bitki ekstrelerinin kullanımı gün geçtikçe artmakta olup bu bitki ekstrelerinden biri de Civan perçemi (*Achillea millefolium*)'dir. *Achillea millefolium* L. (civanperçemi) Avrupa'da aile hekimliğinde yaygın olarak kullanılan bir çiçekli bitkidir. *A. millefolium*'da fenolik bileşikler, özellikle klorojenik ve dikaffeoilkinik asitler (DCQA) ve flavonoidler gibi doğal olarak oluşan bazı biyoaktif bileşikler bulunmakta ve uçucu yağ fraksiyonunun özelliğinin sağlık açısından yararlı olduğunu göstermiştir (11). Ayrıca, *Achillea* cinsinin flavonoidleri ve toplam fenolik içeriği ile ilgili önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (12). Bu aktiviteyi hidroalkolik ekstraktının radikal temizleyici özelliğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (13).

Yapılan çalışmalarda CP'nin serbest radikallere ve reaktif oksijen türlerine karşı güçlü bir antioksidan olduğu

gösterilmiştir (11). Civan perçemi; antiinflamatuvar, hipoglisemik, antioksidan, yara iyileştirici ve antimikrobiyal aktivitelere sahiptir. Bu çalışmada, streptozotosinle diyabet oluşturulmuş sıçan karaciğer dokularında MDA seviyesi ve antioksidan enzim aktivitesi üzerine CP'nin koruyucu etkisi araştırıldı.

GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 19/146 nolu onay alındıktan sonra başlatılmış ve çalışma süresince yapılan tüm işlemler etik kurul yönergesinde belirtilen kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada Wistar albino türü erkek sıçanlar kullanıldı. Kafesler içinde tutulan sıçanlara günün normal düzeyinde 21°C ve 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamında su ve besin ihtiyaçları sağlandı. Glukometre ile kuyruk kanında başlangıç açlık kan şekeri ve vücut ağırlıkları hassas tartıyla ölçüldü.

Civan perçeminin hazırlanışı

Çalışmada kullanılacak olan CP bitkisinin toprak üstü kısmı Erciyes Üniversitesi İncesu Kampüsünden toplandı. Bitkiye ait örnekler, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda muhafaza edilmektedir. Bitkisel materyalin toprak üstü kısmı (300 g) su ile masere edilerek çalkalamalı su banyosunda 37°C'de 24 saat süreyle üç kez ekstre edildi. Elde edilen ekstreler vakum altında rotavaporda (37-38°C) yoğunlaştırılarak liyofilize edilerek analiz anına kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Çalışma Grupları

Her grupta 15 sıçan olacak şekilde 3 grup oluşturuldu.

1-Kontrol grubu (K): Bu gruptaki sıçanların kan glikoz değerleri normal sınırlar içinde olup, ağırlıkları belirlendikten sonra 6 hafta boyunca ayrı kafeslerde bekletildi.

2-Diyabet Grubu (D): Diyabet, tek doz intraperitoneal streptozotosin (STZ, 60 mg/kg) injeksiyonu ile oluşturuldu.

Enjeksiyondan 48 saat sonra deneklerin kuyruklarından alınan kan örneklerine göre kan glukoz konsantrasyonları ölçüldü. Kan şekeri 300 mg/dl üzerinde olan hayvanlar diyabetik kabul edildi.

3-Diyabet+Civan perçemi Grubu (D+CP): Diyabet oluşturulan sıçanlara 3. günden itibaren 6 hafta süre ile 200 mg/kg/gün Civan perçemi intraperitoneal olarak verildi.

Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlara anestezi uygulanarak karaciğer dokuları çıkarıldı. Dokular, soğuk serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra analiz gününe kadar

-80 °C'de saklandı.

Karaciğer doku hücrelerinin homojenize edilmesi

Karaciğer dokuları 500 mg doku 1/10 oranında (w/v) serum fizyolojik ile cam-cam homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Homojenat soğutmalı santrifüjde 12.000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Supernatantların bir kısmı MDA analizi ve protein tayini için ayrıldı. Kalan supernatantlar 5/3 (v/v) etanol/

kloroform karışımı ile 1/1 oranında karıştırıldı. Soğutmalı santrifüjde 12.000 rpm'de 20 dakika tekrar santrifüj edildi. Üst tabaka CAT, SOD ve GST enzim aktivitesi için ayrıldı.

Siçan karaciğer doku örneklerinde Malondialdehit (MDA) tayini

Malondialdehid tayini, tiyobarbitürik asit metodu (TBA) kullanılarak lipid peroksidasyonunu belirlemek için yapıldı (14). Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ölçümleri, asit pH'da 532 nm'de maksimum absorbans ile birlikte pembe bir pigment oluşturan MDA'nın tiyobarbitürik asit ile tepkimesine dayanılarak ve 1,1,3,3-tetraetoksipropanın standart MDA çözeltisi olarak kullanıldığı reaksiyona dayanarak yürütüldü. MDA sonuçları nmol/mL olarak gösterildi.

Siçan karaciğer doku örneklerinde Katalaz (CAT) aktivitesinin ölçümü

Aebi (15) tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı. Numune ve kör olarak işaretlenmiş 2 ayrı deney tüpüne alındı. Numune tüpünde doku süpernatantı tamponlanmış H₂O₂ çözeltisi ilave edilerek daha önce 240nm'de A=0 ayarı yapıp saniyede 0,1,2. ve 3. dakikada absorbans okundu. Kör tüpünde fosfat tamponu ve doku süpernatantı ilave edilerek karıştırıldı. 30 saniye sonra 240 nm'de absorbansları okunarak kaydedildi. Kör tüpü H₂O₂ içermemektedir. Sonuçlar bu deney için ekstinksiyon katsayısı 0.004 (0.00394) mM⁻¹/mm⁻¹'dir. CAT aktivitesi doku için IU/mg protein cinsinden hesaplandı.

Siçan karaciğer doku örneklerinde Süperoksit Dismutaz (SOD) aktivitesinin ölçümü

Durak ve ark. (16) tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı. Bu metoda göre 2.9 ml reaktif karışımına 50 µl süpernatant ve 50 µl XO çözeltisi eklendi. 25°C'de 20 dakika inkübasyondan sonra tüplere 0,8 mM CuCl₂'den 1 ml eklendi ve 560 nm'de örneklerin absorbansları okundu. %50 inhibisyonu 1U aktivite kabul edilerek hesap yapıldı. SOD enzim aktivitesi ölçümünde, elde edilen sonuçlar U/mg protein şeklinde ifade edildi.

Siçan karaciğer doku örneklerinde Glutatyon-S-Transferaz (GST) aktivitesinin ölçümü

GSH-ST aktivite yöntemi Habigve ark. (17) tarafından tanımlandığı şekilde yapıldı. GSH-CDNB kompleksinin oluşması nedeniyle 340 nm'de absorbans değişikliklerinin ölçülmesine dayanıyordu. Glutatyon-S-transferaz aktivitesinin bir birimi, deney koşulları altında 1 mmol CDNB-GSH konjüğü üreten enzim miktarı olarak ta-

Tablo 1: CP ekstraktının karaciğer oksidatif stres markerleri üzerindeki etkisi

	Kontrol	D grubu	D+CP grubu	p
SOD (U/min/mg protein)	11,28 ± 1,63 ^a	16,89 ± 2,91 ^b	23,73 ± 1,11 ^c	p<0.001
CAT (U/min/mgprotein)	1,82± 1,34 ^a	2,89±1,39 ^b	10,24± 6,12 ^c	p<0.001
mol/mg protein	29,191± 8,89 ^a	25,48±2.61 ^b	45,25 ±15,68 ^b	p<0.001
mol/mgprotein)	1,71 ± 0,41 ^a	8.53 ± 0,19 ^b	1,83 ± 0,21 ^a	p<0.001

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan aynı harfler gruplar arasındaki benzerliği, farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir. D: Diyabet Grubu, D+CP: Diyabet+Civan perçemi grubu.

nımlandı. Sonuçlar IU/mL cinsinden ifade edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiği olarak ortalama ve standart sapma verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı, çoklu karşılaştırmalarda Tukey ve Tamhane testleri kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Civan perçemi'nin karaciğer dokusundaki oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar arası elde edilen SOD düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Benzer şekilde SOD değerleri bakımından D grubu ile D+CP grubu arasında da anlamlı fark vardı. Diyabetli hayvanlara CP uygulaması bu SOD değerlerinde daha fazla artışa neden olduğu gözlemlendi.

Gruplar arası elde edilen Karaciğer CAT düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Diyabetli hayvana CP verilmesiyle antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı fark olduğu görüldü.

Gruplar arası elde edilen GSH düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Diyabetli hayvana CP verilmesiyle antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı fark olduğu görüldü.

Gruplar arası elde edilen MDA düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Diyabetli gruplara CP'nin uygulanmasıyla yüksek olan MDA değerleri önemli düzeyde düşerek kontrol grubu değerlerine yaklaştı.

TARTIŞMA-SONUÇ

Karaciğer, maddelerin oksidasyonu ve detoksifikasyonunda kritik bir rol oynayan önemli bir organdır. Diyabetik hastalarda işlevi aşırı ROS üretimi nedeniyle bozulmuş olabilir (18). Bir hayvan çalışmasında, diyabetin karaciğerde oksidatif strese ve iltihaplanmaya neden olabileceğini bu nedenle, insülin

tedavisinde tek başına ortaya çıkan olumsuz etkileri azaltmadığını göstermiştir. Bu nedenle, antioksidan tedavinin insülin tedavisi ile birlikte uygulanması diyabetik komplikasyonların önlenmesinde daha etkili bir yöntem olarak görülebilmektedir (19). Bir başka hayvan çalışması, antioksidan kullanımının, antioksidan enzim seviyelerini artırarak, diyabetik koşullar altında oksidatif stres durumunun iyileştirilmesine yol açabileceğini göstermiştir (20).

Tabei ve ark. (21) diyabetik sıçanlardan bir gruba A, C ve E vitaminleri diğer gruba da ω -3 yağ asiti verdiklerinde 4 hafta sonunda kontrol diyabetiklerde karaciğerdeki CAT enzimlerinin anlamlı olarak azaldığını ($p<0.001$) tespit etmişlerdi. Bizim çalışmamızda da CAT aktivitesinde azalmanın olduğu dolayısıyla antioksidan enzim aktivitesindeki artışı önlediğini göstermektedir (21).

Bir başka çalışmada alloksan ile Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda C vitaminiyle birlikte probiyotik verildiğinde glikoz düzeyini ve oksidatif stresi düşürdüğünü buna karşılık antioksidan düzeyini artırdığını tespit etmişlerdir (22).

Diyabetik sıçanlara 200 mg/kg dozda E vitamini takviyesi yapıldığında plazma glikoz düzeyinin azalmadığı ancak MDA düzeyinin azaldığı ve CAT, GSH-PX, GSH-RD enzim aktivitelerinin normal seviyede olduğu tespit edilmiştir (23). Melatoninle birlikte C ve E vitamini verilen diyabetik sıçanlara plazma glikoz ve MDA düzeyleri azalmış, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle antioksidan düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür (24). Bizim çalışmamızda da diyabet grubunda MDA seviyesindeki artışa karşılık CP uygulanan grupta azalmanın olduğu gözlemlendi. Ayrıca D+CP grubundaki GSH ve SOD'un D grubuna göre artış göstermesi oksidatif strese karşı CP'nin antioksidan aktivitedeki değişiklikler üzerinde olumlu sonuçlar oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Tamamlayıcı tıpta bitkiler önemli yere sahiptir. Bu bitkilerden biri olan Civan perçemi günümüzde halen halk arasında geniş kullanıma sahiptir (25). *Achillea millefolium* L., antioksidan ve hipoglisemik özelliklere sahip şifalı otlar arasında olup esansiyel yağlarının, fare lösemik monosit makrofaj hücre hattında LPS kaynaklı oksidatif stres ve nitrik oksit üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (RAW 264.7) (26). Ayrıca kan glukoz seviyesini düşürdüğü ve pankreasın β hücrelerini alloksanın sitotoksik etkilerinden koruduğu da belirtilmektedir (27).

Yapılan çeşitli çalışmalarda CP'nin fitokimyasal analizleri sonucu flavonoidler ve kaffeik asit türevleri tanımlanmıştır (28). Bu bitkinin biyoaktivitesi ile ilgili yapılan araştırmalarda CP ekstraktının antimikrobiyal, antiflojistik, hepatoprotektif ve Ca^{2+} antagonist aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca CP'nin yapısında bulunan fenoller ve diğer bileşiklerin antioksidan aktiviteleri yapılan araştırmalar sonucunda rapor edilmiştir. CP'nin de içinde bulunduğu *Achillea* türlerinin antioksidan özellikleriyle ilgili yapılan çalışmalarda, insan eritrosit ve lökositlerinde hidrojen peroksit tarafından indüklenen oksidatif hasarı önledikleri ifade edilmiştir (29,30).

Bir çalışmada, *A. santolina* L.'nin (Compositae) streptozotosin (STZ) ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda pankreas hasarına karşı olası koruyucu etkisi ince-

lenmiştir (31). Aynı çalışmada (31) *A. santolina*'nın (AS) sıçan pankreas dokusunda kan glukoz düzeyi, serum nitrik oksit (NO) konsantrasyonu ve oksidatif stres durumu üzerine etkisi araştırılmıştır. Sıçanlara i.p. olarak tek doz STZ (40 mg/kg) uyguladıkları çalışmalarında diyabetik sıçanlarda SOD, CAT ve pankreas GSH seviyelerinin aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Diğer yandan kan glikoz düzeyi, serum NO, MDA, bir lipit peroksidasyon belirteci, protein karbonil (PCO) içeren protein oksidasyon endeksleri ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), diyabetik grubun pankreasında önemli ölçüde yükseldiğini tespit etmişlerdir. AS ile tedavi, kan şekeri seviyesini, serum NO, pankreas MDA, PCO ve AOPP'yi azalttığı, GSH'ın kontrol grubunun normal seviyesine ulaştığını belirtmişlerdir. AS ile tedavi edilen sıçanlarda CAT ve SOD aktivitelerini anlamlı şekilde arttırması AS'nin yüksek hipoglisemik aktiviteye sahip olabileceğini ve bunun da antioksidan özelliğinden kaynaklandığını söylemektedirler. Bizim çalışmamızda ise SOD ve CAT aktivitelerinin D+CP gruplarında artışı CP'nin hipoglisemik etkisinin olabileceğini destekler niteliktedir.

Diyabet oksidatif stresi uyararak önemli bir role sahip olduğunun görülmesine rağmen oluşan komplikasyonları oksidatif stresin hangi mekanizmayla hızlandırdığı tam olarak bilinmemektedir. Antioksidanların koruyucu etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ve bu antioksidanların diyabet ve sonucunda oluşan hasarların tedavisinde yardımcı olabileceği kanaatine varılmıştır. Sonuç olarak, CP diğer pek çok antioksidan ile kıyaslandığında gerek güçlü radikal süpürücü etkisi gerek antioksidan enzim aktivitelerini artırıcı özelliği ile güncelliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hosseini SE, Tavakoli F, Karami M. Medicinal Plants in the treatment of Diabetes mellitus. Clinical Excellence 2014;2: 64-89.
2. Ghosh J, Das J, Manna P, Sil PC. The protective role of arjunolic acid against doxorubicin induced intracellular ROS dependent JNK-p38 and p53-mediated cardiocapoptosis. Biomaterials 2011; 32 (21):4857-4866.
3. Das J, Roy A, Sil PC. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. Food Funct 2012; 2 (12):1251-1264.
4. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. Sultan Qaboos Univ Med J 2012; 12:5-18.
5. Pathe J, Girard D, Catan A, et al. Diabetes-induced hepatic oxidative stress: a new pathogenic role for glycated albumin. Free Radic Biol Med 2017;102:133-148.
6. Thomford N. E, Dzobo K, Chopera D, et al. Pharmacogenomic implications of using herbal medicinal plants on african populations in health transition. Pharmaceuticals 2015; 8:637-663.
7. Ranilla L G, Kwon Y I, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of

- commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America Bioresour Technol 2010; 101:4676-4689.
8. Koksall E, Tohma H, Kilic O, et al. Assessment of antimicrobial and antioxidant activities of *Nepetatrachonitica*: Analysis of its phenolic compounds using HPLC-MS/MS. *Sci Pharm* 2017; 85: 24.
 9. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc* 1998; 57:9-13.
 10. Saeed N, Khan M R, Shabbir M. Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts *Torilisleptophyllal*. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 221.
 11. Villalva M, Jaimea L, Villanueva-Bermejo D, et al. Supercritical anti-solvent fractionation for improving antioxidant and antiinflammatory activities of an *Achillea millefolium* L. extract. *Food Research International* 2019; 115:128-134.
 12. Giorgi, A, Mingozi M, Madeo M, et al. Effect of nitrogen starvation on the phenolic metabolism and antioxidant properties of yarrow. *Food Chemistry* 2009; 114: 204-221.
 13. Tadić V, Arsic I, Zvezdanovic J, et al. The estimation of the traditionally used yarrow (*Achillea millefolium* L. Asteraceae) oil extracts with anti-inflammatory potential in topical application. *Journal of Ethnopharmacology* 2017; 199:138-148.
 14. Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, et al. Inhibition of intestinal lipidperoxidation does not minimize morphologic damage. *J Surg Res* 1993;55(5):553-558.
 15. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-126.
 16. Durak I, Canbolat O, Kavutcu M, Ozturk HS, Yurtarslani Z. Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996;10(1):17-20.
 17. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974;249 (22):7130-7139.
 18. Patche J, Girard D, Catan A, et al. Diabetes-induced hepatic oxidative stress: a new pathogenic role for glycated albumin. *Free Radic Biol Med* 2017; 102:133-148.
 19. Ois Moreau F, Pinget M, Maillard E, Verine Sigris S. Oxidative stress status and liver tissue defenses in diabetic rats during intensive subcutaneous insulin therapy. *Exp Biol Med* 2015; 1-9.
 20. Aboonabi A, Rahmat A, Othman F. Antioxidant effect of pomegranate against streptozotocin-nicotin amide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Toxicol Rep* 2014; 1:915-922.
 21. Tabei SM, Fakher S, Djalali M, et al. Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acid supplementation on the level of catalase and superoxide dismutase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratisl Lek Listy* 2015;116 (2): 115-118.
 22. Aluwong T, Ayo JO, Kpukple A, Oladipo OO. Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic Wistar rats treated with probiotic and vitamin C. *Nutrients* 2016; 8(5):151.
 23. Garg MC, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian J Exp Biol* 2005; 43(2):177-180.
 24. Allagui MS, Feriani A, Bouoni Z, et al. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin co-administration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2014; 70(3): 713-723.
 25. Sofi I A, Gopalakrishnan B. And Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L. *Phytotherapy Research* 2017;31:1140-1161.
 26. Chou ST, Peng HY, Hsu JC. *Achillea millefolium* L. esansiyel yağı, RAW 264.7 makrofajlarında LPS kaynaklı oksidatif stres ve nitrik oksit üretimini inhibe eder. *Int J MolSci*. 2013;14: 12978-12993.
 27. Mustafa KG, Ganai BA, Akbar S. β-Hücre koruyucu etkinlik, diyabetik sıçanlarda *Achillea millifolium* ekstraktlarının hipoglisemik ve hipolipidemik etkileri. *Çin Doğal Tıp Dergisi* 2012; 10: 185-189.
 28. Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiye'de kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: literatür taraması. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2008; 18(1): 1.
 29. Yong LI, Zhang M L, Cong B et al. Achillinin A, a Cytotoxic Guaianolide from the Flower of Yarrow, *Achillea millefolium*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75(8):1554-1556.
 30. Bafrani H H, Parsa Y, Damavandi S Y. Biochemical and Pathological Study of Hydroalcoholic Extract of *Achillea millefolium* L. on Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Laboratory Rats. *N Am J Med Sci* 2014;6(12): 638-642.
 31. Yazdanparast R, Ardestani A and Jamshidi S. Experimental diabetes treated with *Achillea santolina*: Effect on pancreatic oxidative parameters. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 112(1): 13-18.