

Rheum ribes L. Ekstraktının Diyabetik Sıçanların Kalp Dokusundaki Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

The Effect of *Rheum Ribes* L. Extract on Oxidative Stress in Heart Tissue of Diabetic Rats

Metin YILDIRIM^{1,2}, Ulaş DEĞİRMENCİ^{1,2}, Merih AKKAPULU^{1,2}, Mehmet BERKÖZ^{1,4},

Ali Erdinç YALIN^{1,2}, Ülkü ÇÖMELEKOĞLU^{1,3}, Serap YALIN^{1,2}

¹ Tarsus Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Eczane Hizmetleri Bölümü, Mersin, TÜRKİYE

² Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

³ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Mersin, TÜRKİYE

⁴ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 02.12.2020, Kabul Tarihi: 10.28.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için: Yıldırım M., Değirmenci U., Akkapulu M., Berköz M., Talın AE., Çömelekoğlu Ü., Yalın S. *Rheum ribes* L. Ekstraktının Diyabetik Sıçanların Kalp Dokusundaki Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. Van Sag Bil Derg 2020;13(3):15-19.

ÖZET

Amaç: Işgın (*Rheum ribes* L.) Polygonaceae familyasından olan çok yıllık bir bitki olup birçok biyoaktiviteye sahiptir. Bu biyoaktivitelerinden birinin antidiyabetik etki olduğu bilinmektedir. *Rheum ribes* L. nin fenolik bileşen profili ve içerdikleri flavonoid yapıları bu bitkiyi potansiyel olarak antioksidan kaynağı yapmaktadır. Diabetes Mellitus hastalığının komplikasyonlarının patogeneğinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Rheum ribes* L. bitkisinin oksidatif stres üzerine etkisi incelenmiştir.

Materyal ve Metod: Bu amaçla 24 sıçan, 4 farklı gruba ayrılmıştır. Grup I kontrol grubu; Grup II diyabet grubu (40 mg/kg i.p. STZ); Grup III diyabet oluşturulan ve *Rheum ribes* L. ile (etanol ekstraktı (50 mg/kg) 15 gün, oral gavaj) ; Grup IV *Rheum ribes* L. (etanol ekstraktı (50 mg/kg) 15 gün, oral gavaj) olarak hazırlanmıştır. Çalışma sonucunda sıçanlar kurban edilerek elde edilen kalp dokusu izole homojenize edilmiştir. Kalp dokusu homojenizatında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) enzim aktivitesi ve malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) düzeyleri incelenmiştir.

Bulgular: Grup II'de, Grup I'e kıyasla MDA seviyesinin arttığı ve SOD, KAT GSH seviyelerinin azaldığı (p<0,05), Grup III'de Grup II'ye kıyasla MDA seviyesinin azaldığı, SOD ve KAT aktivitesinin ve GSH seviyesinin arttığı bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç: Sonuç olarak, diyabetin kalp dokusunda oksidatif stresi arttırdığı ve antioksidan enzim seviyelerinde düşüşe sebep olduğu, *Rheum ribes* L. ekstraktının ise oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan enzim seviyelerini artırarak yararlı etki gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres, Diyabet, *Rheum ribes* L., Kalp, Streptozotocin

ABSTRACT

Objectives: Işgın (*Rheum ribes* L.) is a perennial herb belonging to the Polygonaceae family and has many bioactivity. One of these bioactivities is known to have an antidiabetic effect. Işgın's phenolic component profile and the flavonoid structures they contain make this plant a potential antioxidant source. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of complications of Diabetes Mellitus

Materials and methods: In our study, the effect of Işgın plant on oxidative stress was investigated in diabetic rats. In this study, 24 rats were divided into 4 different groups. Group I; control group, Group II; Diabetic group (diabetes induced by administering 40 mg / kg streptozotocin (STZ) intraperitoneally), Group III; Diabetic + Işgın extract (diabetes induced by administering 40 mg / kg streptozotocin (STZ) intraperitoneally Işgın extract (50 mg / kg) was given for 15 days via gavage, and Group IV (Işgın extract) Işgın extract (50 mg/kg) was given for 15 days by gavage. As a result of these applications, animals were sacrificed, and heart tissue was isolated.

Results: Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) enzyme activity and malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) levels were examined in the homogenate obtained by homogenizing the heart tissue. Compared to Group II and Group I, it was found that MDA level increased, GSH level decreased, SOD and CAT activities decreased (p <0.05). When Group III and Group II were compared, it was found that MDA level decreased, GSH level increased, SOD and CAT activities increased (p <0.05).

Conclusion: As a result, it was determined that diabetes increases oxidative stress and causes a decrease in antioxidant enzyme levels, extract of Işgın plant decreases oxidative stress and increases antioxidant enzyme levels.

Key words: Oxidative stress, Diabetes, *Rheum ribes* L., Heart, Streptozotocin

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), pankreasta üretilen insülin hormonunun az üretilmesi veya hiç üretilmemesiyle karakterize olan ve bunun sonucunda kan glukoz seviyesinin yükselmesiyle seyreden bir hastalıktır (Rivera-Mancia ve ark., 2015). Oluşum sıklığı yıllar geçtikçe artmaktadır. Daha önceki çalışmalar; aşırı kilonun, genç yaştaki obezitenin bu bireylerde DM riskini arttırdığını göstermiştir (Baudrand ve Vaidya, 2015). DM prevelansındaki artış halk sağlığı açısından büyük bir risk oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre dünya çapında 347 milyon kişinin diyabetli olduğu tahmin edilmektedir (Semenkovich ve ark., 2015). Türkiye de ise bu sayının 10 milyonun üzerinde olduğu düşünülmektedir. Streptozotosin, deneysel diyabet oluşturmak için yaygınca kullanılan bir kimyasaldır. Bu kimyasal, pankreasın β hücrelerine spesifik olarak sitotoksik etki gösterir ve bunun sonucunda diyabet hastalığı meydana gelmektedir (Wu ve Yan, 2015).

Reaktif oksijen türleri protein, karbonhidrat, lipid ve DNA gibi makro moleküllerin yapısal bozulmalarına neden olmaktadır. Ayrıca reaktif oksijen türleri birkaç hücrel sinyal kaskatını uyararak diyabetik komplikasyonların gelişimini sağlayan stres bağlantılı genlerin transkripsiyonuna öncülük etmektedir (Apel ve ark., 2004).

Hiperglisemi proteinlerin glikozilasyonu ve glukozun oksidasyonu sonucu, serbest radikal oluşumuna sebep olur. Bu artışla birlikte antioksidan aktivitesi düşer oksidatif stres meydana gelir. Bunun sonucunda insülin resistansı, pankreatik β hücrelerinin fonksiyon kaybı, diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar görülür. Diyabet tedavisinde, ilave olarak geleneksel tedavi yöntemleri de yapılmaktadır. *Rheum ribes L.*, İran ve birkaç komşu ülkesinde bulunan kuzukulağigiller ailesinin bir mensubudur (Naqishbandi ve ark., 2009; Hadjzadeh ve ark., 2013). İran'da geleneksel olarak yatıştırıcı, Türkiye'de ise idrar yolları enfeksiyonlarının tedavisinde ve diüretik ajan olarak kullanılır. Kökleri hipertansiyon, obezite, böbrek kumu, böbrek taşı, diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca içerdiği aloe emodin, emodin, krisofanol maddelerinden dolayı kuvvetli hipoglisemik etki gösterir ve Tip 2 diyabetin

kontrolü için potansiyel aday bitkiler arasında yer almaktadır (Özbek ve ark., 2004).

Bu çalışmada, deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Rheum ribes L.* etanol ekstraktının kalp dokusu oksidatif stres ve antioksidan sistemi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Deneysel 250-300 gr ağırlığında ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyotlarda senkronize edilen 24 adet erişkin Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Kullanılan sıçanlar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nden sağlanmıştır. Sıçanlara yem ve su kısıtlaması yapılmamıştır. Bu çalışmada sıçanlar üzerine yapılan tüm deneysel işlemler için, Mersin Üniversitesi Hayvan Deneysel Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Kurulun 04/03/2014 tarihli ve 52602694-050/07 sayılı kararı).

Bitki ekstraktının hazırlanması

Rheum ribes L. (Işgın) kökü Van ili aktarlarından ticari olarak temin edilmiş ve bitkinin sistematik teşhisi Prof. Dr. Serap Yalın tarafından yapılmıştır. *Rheum ribes L.*'nin etanol ile hazırlanan ekstraktı 20 gr *Rheum ribes L.* kökü havanda toz haline getirilip kartuşa konulmuştur. Sokslet aparatı yardımıyla %80'lik etanol ile 4 saat boyunca ekstrakte edilmiş ve elde edilmiş. Ekstrakt evaporatörden geçirilip içindeki etanol uçurulmuştur.

Çalışma gruplarının oluşturulması

Çalışma grupları, her grupta 6 sıçan olacak şekilde 4 gruptan oluşmuştur. Bu gruplar; Grup I (Kontrol grubu), Grup II (STZ ile diyabet oluşturulmuş grup): Bu gruptaki sıçanlara 40 mg/kg STZ intraperitonel (i.p.) olarak verilmiştir, Grup III (Diyabet+*Rheum ribes L.* ekstrakt): Bu gruptaki sıçanlara STZ verilip diyabet oluşturulmamış ve 15 gün süre boyu *Rheum ribes L.* ekstraktı (50 mg/kg) verilmiştir. Grup IV (STZ+*Rheum ribes L.* ekstrakt): Bu gruptaki sıçanlara STZ verilip diyabet oluşturulmuş ve 15 gün süre boyunca *Rheum ribes L.* ekstraktı (50 mg/kg) verilmiştir. 15. gün sonunda sıçanlar sakrifiye edilmiştir. Bu uygulamalar sonucunda, tüm sıçanlar sakrifiye edilerek kalp dokuları alınmıştır.

Deneysel diyabet oluşturulması

Deneysel diyabet, Wistar albino sıçanlara pH 4.5 olan sitrat tamponu içinde hazırlanmış STZ çözeltisinin 40 mg/kg konsantrasyonunda tek doz

intraperitoneal verilmesiyle oluşturuldu. STZ çözeltisi verilen sıçanların 48 saat sonra kuyruk veninden kan örnekleri alındı ve alınan bu kan örnekleri Accu-Check Active kan glukoz monitörü ile ölçüldü. Kan şekeri 300 mg/dL üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi.

Doku homojenizatlarının hazırlanması

Yaş ağırlıkları 100 mg olarak ayarlanmış ve cam tüplere aktarılan dokuların üzerine 1/10 (w/v) olacak şekilde serum fizyolojik çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra homojenizatör (IKA marka) yardımıyla homojenize edilmiştir. Homejenizatlar 3.000 rpm'de 10 dakika +4°C'de santrifüj edilmiş ve elde edilen süpernatantta katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri ve glutatyon (GSH) ve malondialdehid (MDA), protein düzeylerine bakılmıştır.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşmaktadır. Bu kompleks fosfomolibdat fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteus-Phenol Reaktifi) redüklemekte ve koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Burada rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Lowry ve ark., 1951).

Katalaz aktivitesi tayini Aebi tarafından tarif edilen yöntemle yapılmıştır (Aebi, 1984). Yöntemin esası, H₂O₂ substratının katalaz ile enzimatik yıkılmasının 240 nm de izlenmesidir.

Lipit peroksidasyon ürünlerinden en stabili olan MDA'nın tiobarbitirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe kırmızı rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır (Ohkawa ve ark., 1979).

SOD enzim aktivitesinin ölçüm prensibi, ksantin varlığında ksantin oksidazın açığa çıkardığı süperoksit radikallerinin nitroblue tetrazolium (NBT) ile 560 nm'de absorblanan rengin ölçülmesine dayanır (Sun ve ark., 1988).

GSH düzeyi Beutler ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu metoda göre yapılmıştır. Bu metotta, sülfidril grupları ile DNTB oluşturduğu sarı kompleks 412 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçülmüştür (Beutler, 1963).

İstatistiksel Analizler

Analizler SPSS for Windows 15.0 paket programında yapılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak ortalamaya±standart sapma değerleri verilmiştir. Gruplar arasındaki farkı belirlemek için ANOVA ve çoklu karşılaştırmalar için de Tukey testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlığın sınırı p<0,05 olarak belirlenmiştir.

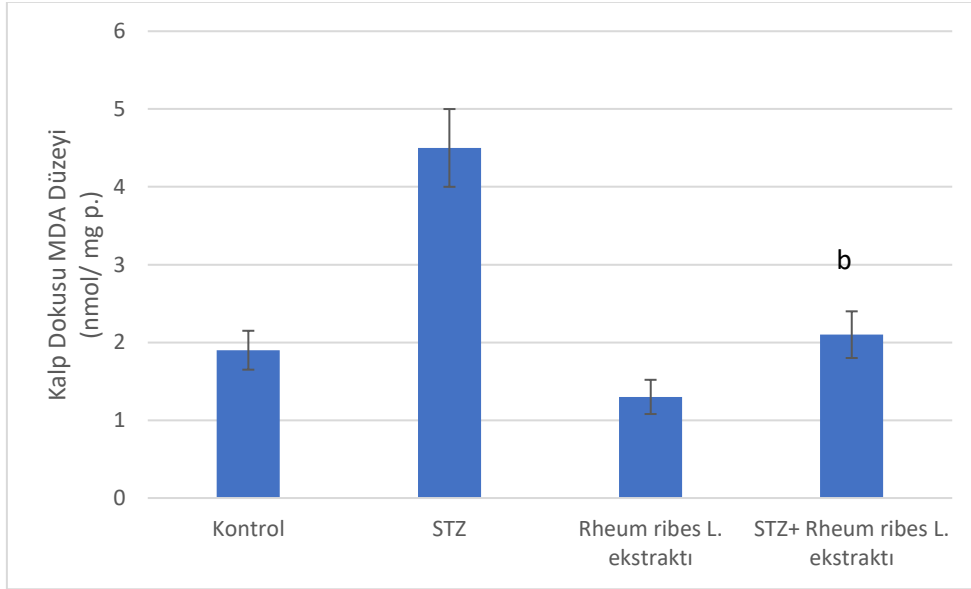
BULGULAR

Kalp dokusunda MDA seviyesi, STZ grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,05). *Rheum ribes* L. ekstraktı uygulamasından sonra bu düzey istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır (p<0,05) (Şekil 1).

Kalp dokusu KAT aktivitesi incelendiğinde, STZ grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak düşük olduğu, STZ grubu ile STZ+*Rheum ribes* L. grubu kıyaslandığında aktivitenin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Şekil 2).

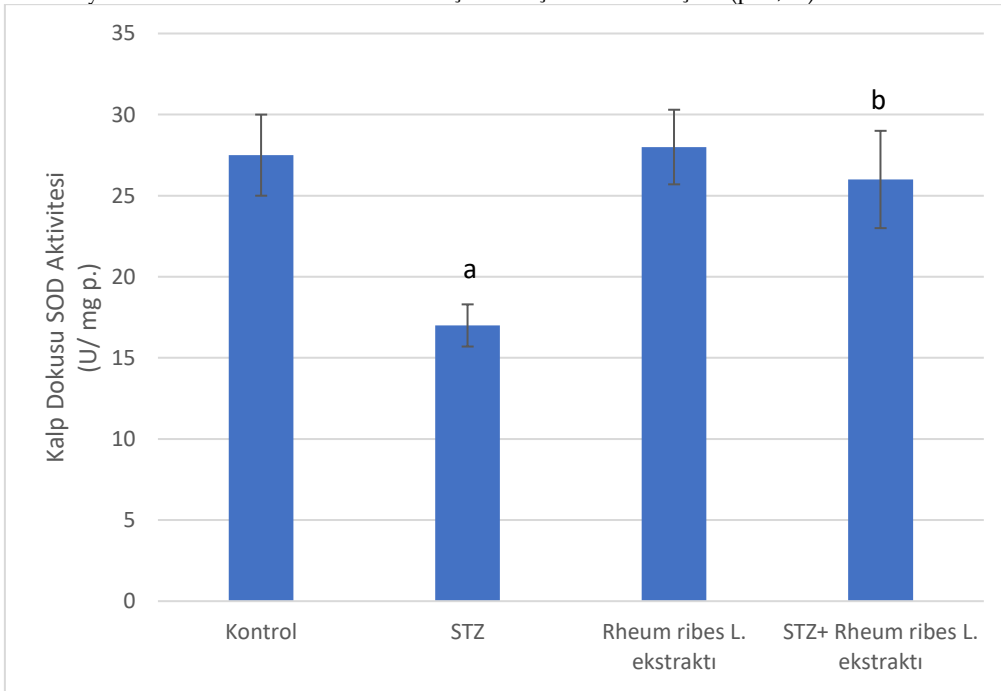
SOD aktivitesinin, kontrol grubuna kıyasla STZ grubunda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı (p<0,05), STZ ile STZ+*Rheum ribes* L. grubu karşılaştırıldığında enzim aktivitesinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0,05) (Şekil 3).

GSH düzeyinin, STZ grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak düşük olduğu (p<0,05), *Rheum ribes* L. uygulamasından sonra bu düzeyin istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (p<0,05) (Şekil 4).



Şekil 1: Kalp dokusu MDA düzeyi.

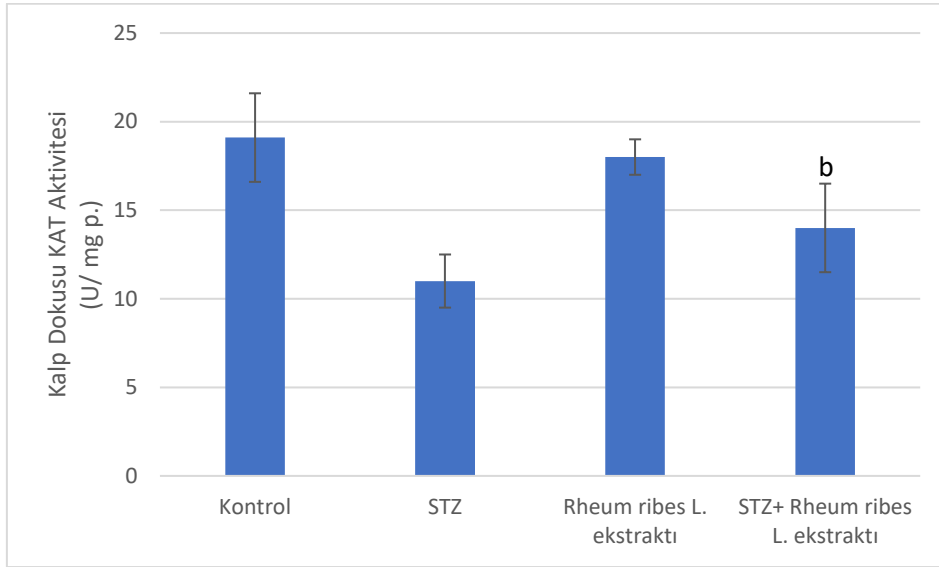
^b Diyabet grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0,05$)



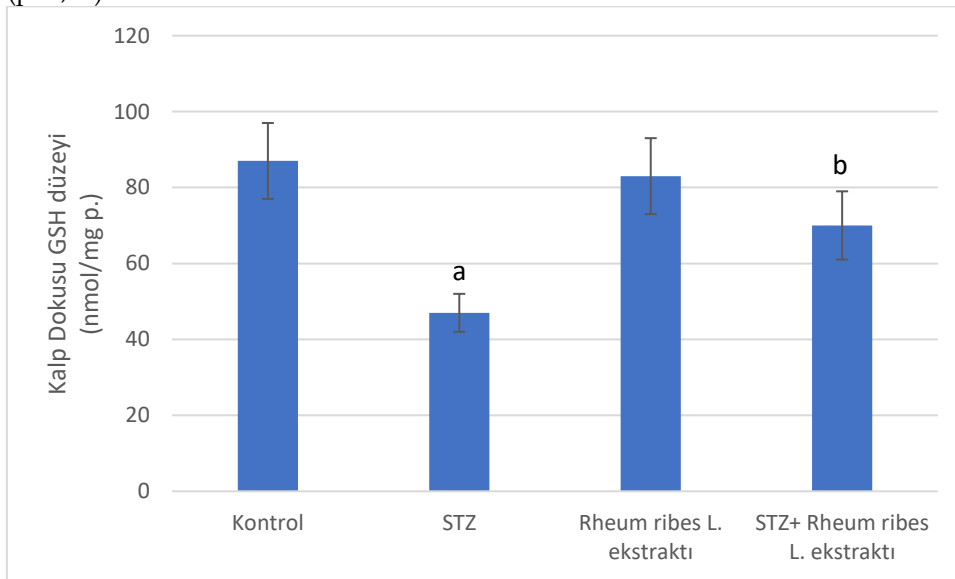
Şekil 2: Kalp dokusu SOD aktivitesi

^a Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

^b Diyabet grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0,05$)



Şekil 3: Kalp dokusu KAT aktivitesi. ^b Diyabet grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p<0,05)



Şekil 4: Kalp dokusu GSH düzeyi

^a Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,05)

^b Diyabet grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p<0,05)

TARTIŞMA

Doğal flavonoidlerin kan glukoz düzeyini ve diyabetin komplikasyonlarının yönetiminde yardımcı olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. *Rheum ribes* L., Polygonaceae familyasından çok yıllık otsu yabancı bir bitki olup ışın, uçkun adları ile de bilinmektedir. İran, Lübnan, Irak ve Türkiye’de yetişmektedir. Türkiye’de Van, Elazığ ve çevre illerinde dağılım göstermektedir. Emodin,

aleo emodin, parietin maddelerine sahip olduğundan dolayı antrakinon bakımından zengin bir bitki olarak bilinmektedir (Tuncer ve Günsan, 2017). Erzurum bölgesinde yetişen içlerinde *Rheum ribes* L.’nin de bulunduğu 8 endemik bitkinin antioksidan ve anti bakteriyel etkilerinin incelendiği çalışmada, *Rheum ribes* L. ekstraktının en yüksek total fenol, total flavonoid miktarına ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu belirlenmiştir (Ceylan ve ark., 2019).

Bu çalışmada, flavonoidler bakımından zengin olan *Rheum ribes* L. ekstraktının, STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların kalp dokusundaki oksidatif strese karşı olası koruyucu etkileri incelenmiştir.

Streptozotosin, pankreatik beta hücrelerin nekrozuna ve dejenerasyonuna neden olan neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Bundan dolayı deneysel diyabet modellerinin oluşturulmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Diyabetin erken evrelerinde meydana gelen oksidatif stres ve inflamasyonun diyabetik kardiyomyopatinin patogenezi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. STZ ile diyabet oluşturduktan 16 hafta sonra kardiyak hipertrofi ve fibroz oluştuğunu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2014). Katalaz peroksizomda lokalizedir ve H₂O₂'nin eliminasyonunda rol oynayan antioksidan enzimlerden biridir. Artan H₂O₂'ye yanıt olarak, bir savunma sistemi olarak işlev gören peroksizomal katalaz enzimi hücreyi oksidatif strese karşı korumak için uyarılır (Kita-Tomihara ve ark., 2019). Bu çalışmada, STZ grubunda katalaz aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,05). Katalaz aktivitesinin azalması, birçok STZ ile indüklenen diyabet çalışmasında gösterilmiştir. Cu-Zn bağımlı SOD, sitoplazma ve mitokondri kristasında lokalize iken, Mn-SOD mitokondri matriksinde bulunmaktadır. Süperoksit radikalini moleküler oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüşmesini sağlar (Vuppapapati ve ark., 2016). Bu çalışmada STZ ile indüklenen diyabet grubunda SOD aktivitesi azalmıştır. Roslan ve ark. (2017), STZ ile oluşturulan diyabetli sıçanların kalp dokusunda SOD ve KAT aktivitelerinin azaldığını ve bu aktivitelerin antioksidan aktivitesi bilinen elma kabuğunda, çayda ve soğanda bulunan bir flavonoid olan kuersetinin tedavi olarak uygulandığında doza bağımlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada diyabetli sıçanlara *Rheum ribes* L. ekstraktı verildiğinde SOD, KAT enzim aktivitesinde artış gözlemlenmiştir.

Reaktif oksijen türleri çoklu doymamış yağ asitlerini degrade ederek MDA oluşumuna neden olmaktadır. Bu bileşik oldukça reaktif bir aldehit olup hücrede toksik strese neden olmaktadır. Bu ürün organizmada oksidatif stres düzeyini ölçülmesinde biyomarker olarak kullanılmaktadır (Badole ve ark., 2015). STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer, böbrek, kalp dokusunda kontrol grubuna kıyasla MDA

düzeylerinin istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir (Hosseini ve ark., 2017). Sunulan bu çalışmada da, deneysel diyabetli grupta kalp kasında artan lipid peroksidasyonunun, *Rheum ribes* L. ekstraktı önemli oranda inhibe olduğu ve bu bilgi ışığında diyabette kardiyoprotektif role sahip olabileceği düşünülmektedir.

GSH, serbest radikallerin doğrudan temizleyicisinin yanı sıra GSH-Px ve GST enzimleri ile peroksit detoksifikasyonunda yer alan bir ko-substrattır. *Rheum ribes* L. ekstraktının uygulaması, GSH seviyesinde artırıcı etki göstermiştir (Singh ve ark., 2013). STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda pankreatik β hücrelerinin STZ tarafından tahrip edilmesinden dolayı GSH'da bir azalma gözlemlenmiş olabilir. Bu çalışmada, *Rheum ribes* L. ekstraktının kalp kasında STZ ile azalan GSH düzeylerinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, deneysel diyabete bağlı olarak kalp kasında oksidatif stresin arttığı, antioksidan enzim seviyelerinde azalma olduğu, *Rheum ribes* L. ekstraktının bu düzeyleri kontrol grubuna yaklaştırdığı ve diyabetli bireylerde kalp üzerine yararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Çıkar Çatışması

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur

KAYNAKLAR

- Aebi H. Catalase *in vitro*. Meth Enzymol 1984; 105:121-6.
- Apel K, Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. Annu Rev Plant Biol, 2004; 55: 373-99
- Badole SL, Chaudhari SM, Jangam GB, Kandhare AD, Bodhankar SL. Cardioprotective activity of *Pongamia pinnata* in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Biomed Res Int 2015;403291.
- Baudrand R, Vaidya A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. Curr Opin Endocrinol 2015;22:143-9.
- Beutler E. Improved method for the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med 1963;61:882-8.
- Ceylan S, Cetin S, Camadan Y, Saral O, Ozsen O, Tutus A. Antibacterial and antioxidant activities of traditional medicinal plants from the Erzurum region of Turkey. Ir J Med Sci 2019;188(4):1303-9

- Hadjzadeh MA, Rajaei Z, Keshavarzi Z, Shirazi MG, Toosi V. Effect of aqueous extract of *Rheum ribes* on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat. J Pharm Bioallied Sci 2013;5:309-13.
- Hosseini A, Mollazadeh H, Amiri MS, Sadeghnia HR, Ghorbani A. Effects of a standardized extract of *Rheum turkestanicum Janischew* root on diabetic changes in the kidney, liver and heart of streptozotocin-induced diabetic rats. Biomed Pharmacother 2017;86:605-11.
- Kita-Tomihara T, Sato S, Yamasaki S, Ueno Y, Kimura G, Ketema RM, Saito T. Polyphenol-enriched azuki bean (*Vina angularis*) extract reduces the oxidative stress and prevents DNA oxidation in the hearts of streptozotocin-induced early diabetic rats. Int J Food Sci Nutr 2019;70(7):845-55.
- Kurçer Z, Karaoğlu D. Deneysel diyabet modellerinde alloksan ve streptozotocin mellitus and its associated complications. Eur J Pharmacol 2015;756:30-7.
- Roslan J, Giribabu N, Karim K, Salleh N. Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats. Biomed Pharmacother 2017;86:570-82.
- Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in Type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. Drugs 2015;75:577-87.
- Singh R, Bhardwaj P, Sharma P. Antioxidant and toxicological evaluation of *Cassia sopherain* streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. Pharmacogn Res 2013;5(4): 225.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 1988;34:497-500.
- kullanımı. Turk J Endocrinol Metab 2012;16(2):34-40.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 1951;193:265-75.
- Naqishbandi AM, Josefsen K, Pedersen ME, Jager AK. Hypoglycemic activity of Iraqi *Rheum ribes* root extract. Pharm Biol 2009;47:380-3.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979;95:351-8.
- Özbek H, Ceylan E, Kara M, Ozgokce F, Koyuncu M. Hypoglycemic effect of *Rheum ribes* roots in alloxan induced diabetic and normal mice. Scand J Lab Anim Sci 2004;31:113-5.
- Rivera-Mancia S, Lozada-Garcia MC, Pedraza-Chaverri J. Experimental evidence for curcumin and its analogs for management of diabetes
- Tuncer B, Günsan B. Yabani Ravent (*Rheum ribes* L.)'in doku kültürü ile çoğaltım olanakları üzerine araştırma. TÜTAD 2017;4(3):296-301.
- Vuppalapati L, Velayudam R, Ahamed KF, Cherukuri S, Kesavan BR. The protective effect of dietary flavonoid fraction from *Acanthopora spicifera* on streptozotocin induced oxidative stress in diabetic rat. Food Sci Hum Wellness 2016;5:57-64.
- Wang B, Yang Q, Sun YY, Xing YF, Wang YB, Lu XT et al. Resveratrol enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice. J Cell Mol Med 2014;20:1-13.
- Wu J, Yan LJ. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic beta cell glucotoxicity. Diabet Metab Syndr Ob. 2015;8:181-188.