



The Effect of Evening Primrose Oil (*Oenothera Biennis*) on Insulin, Resistin and Adiponectin in Experimental Diabetes Induced by STZ

İnci SÖĞÜTLÜ¹ İlyas KOÇ² Handan MERT² Leyla MİS³ Nihat MERT²

¹ Ministry of Agriculture and Forestry General Directorate of Food and Control Department of Food Enterprises and Codex, Ankara, Turkey

² Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Van, Turkey

³ Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, Van, Turkey

Received: 07.10.2019

Accepted: 17.10.2019

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease with high morbidity and mortality, which is characterized by a lack of insulin secretion and resistance to tissues in the tissues. In this study, 32 healthy Wistar Albino female rats, 7-8 weeks old, with a live weight of 300-350 grams obtained from Yüzüncü Yıl University Experimental Animals Unit were used. The rats were randomly divided into 4 groups of 8 rats. The rats in the control group were not given any compound other than feed and water. Second Group: 45 mg/kg single dose streptozotocin i.p. applied. After 72 hours, glucose levels were determined in the blood samples taken from the tail vein. Diabetic patients whose blood sugar levels were 250 mg/dl and above were considered diabetic. Third group: Evening Primrose Oil (EPO); rats were given oral EPO at a dose of 0.1 ml/rat/day for 20 days Fourth Group: Diabetes + EPO group. Rats with diabetes were given primrose oil catheter with a dose of 0.1 ml/rat/day for 20 days. Blood samples were taken from the heart after the experimental applications and plasma obtained was used for insulin, resistin and adiponectin analysis. Fasting glucose levels were determined by glucometry and other parameters were determined by ELISA method. Fasting glucose, insulin and resistin levels increased while adiponectin level decreased in diabetic group. When primrose oil was given to this group, the values changed significantly at the level of $p \leq 0.05$. These results show that primrose oil can be used in the treatment of Type 2 diabetes by having a restorative effect on changes in some negative biochemical parameters seen in diabetes.

Keywords: Evening Primrose Oil, Rat, İnsulin, Resistin, Adiponectin

öz

STZ ile Oluşturulan Deneysel Diabette Çuha Çiçeği Yağının (*Oenothera Biennis*) İnsülin, Resistin ve Adiponektin Üzerine Etkisi

Diabetes mellitus; insülin sekresyonundaki azlık ve dokularda insüline karşı gelişen direnç ile şekillenmiş, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Araştırmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Ünitesi'nden sağlanan olan 300-350 gram canlı ağırlıkta 7-8 haftalık 32 sağlıklı Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Rastgele 8'er sığandan oluşmuş 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki ratlara yem ve su dışında herhangi bir bileşik verilmedi. İkinci Grup: Diyabet grubundaki ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotocin i.p. yoldan uygulandı. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri saptandı kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Üçüncü grup: Çuha çiçeği grubundaki ratlara ağızdan sonda ile 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı 20 gün süreyle verildi. Dördüncü Grup: Diyabet+Çuha çiçeği yağı grubunda, diyabetli ratlara yine 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı sonda ile ağızdan 20 gün süreyle verildi. Deneysel uygulamalardan sonra kalpten kan örnekleri alındı ve elde edilen plazmalar insülin, resistin, adiponektin analizlerinde kullanıldı. Açlık Glukoz düzeyleri glukometrik, diğer parametreler ise ELISA yöntemiyle saptandı. Diyabetli ratlarda glukoz, insülin ve resistin düzeyleri artarken adiponektin düzeyi azalmış, bu gruba çuha çiçeği yağı verilince değerler $p \leq 0.05$ düzeyinde önemle pozitif yönde değişmiştir. Bu sonuçlar çuha çiçeği yağının diyabette görülen bazı olumsuz biyokimyasal parametrelerdeki değişimleri onarıcı yönde etki ederek Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çuha çiçeği yağı, Rat, İnsülin, Resistin, Adiponektin

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormonunun mutlak yokluğu ya da insülin etkisinin azalması sonucu gelişen akut komplikasyonlarıyla hiperozmolar hiperglisemik sendrom (HHS),diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hipoglisemi ile ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla (retinopati, nefropati, nöropati, ateroskleroz, kardiyovasküler yan etki, beyin atardamarlarında değişimler ve bunlara bağlı hemoraji ve trombozlar) yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozulmasıyla birlikte seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabet, genelde 40 yaşından sonra meydana gelen, yaşlandıkça ortaya çıkma sıklığı artan, diyabet semptomlarının hafif olduğu, bazen de hiç olmadığı, kronik komplikasyonların sıklıkla görüldüğü ve dünyada en çok görülen diyabet tipidir. Obezite, dokularda insülinin kullanılamaması (insülin direnci) ve insülin salgısının eksikliği ile karakterizedir. Diyabet hastalarının tümünde yaklaşık olarak %90'ı Tip 2 diyabetlidir (Barry ve ark. 2004). Çuha çiçeği bitkisinin (oenothera biennis) tohumlarının soğuk sıkım veya solvent ekstraksiyonu methoduyla elde edilir (Blumenthal ve ark. 2003). İşlenmemiş haldeki çuha çiçeği yağı, özüt olarak aralarında tokoferollerinde bulunduğu yüksek miktarda antioksidan kapasitesine sahiptir. Tokoferoller damıtma aşamasında ayrılır (Jennifer ve ark. 2001). Çuha çiçeğinin tohumları omega-3 yağ asitlerinin türleri olan gama-linoleik asit (GLA), cis-linoleik asit yönünden zengindir (Fugate ve Church 2004). GLA, aktif bir prostaglandin E ve türevlerinin ön maddesi olması nedeniyle klinik farmakoloji alanında çok rağbet gören esansiyel bir yağ asididir (Jennifer ve ark. 2001; Birch ve ark. 2001). Çuha çiçeği yağı, meme ağrısı (mastalji), menopozal ve premenstrual semptomlarında, servikal olgunlaşma, doğumun başlaması veya doğumun hızlandırılması gibi kadınların çoğu sağlık problemlerinde kullanılır. DM, kanser, astım, preeklampsi, şizofreni ve dikkat kaybı/hiperaktivite gibi rahatsızlığın tedavisinde çuha çiçeğinin etkisi araştırılması devam etmektedir (Libster ve ark. 2002).

Adiponektin, önerildiği üzere insülin direnci ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayan yeni bir adiposit spesifik proteindir. Yüksek konsantrasyonlarda dolaşımda olmasına rağmen, adiponektin düzeyleri obez kişilerde zayıf deneklerden daha düşüktür. Adipozite ölçümleriyle negatif korelasyonların yanı sıra, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile birlikte adiponektin düzeyleri de azalır. Viseral adipozitenin, adiponektinin bağımsız bir negatif prediktörü olduğu gösterilmiştir. Böylece, metabolik sendromun adiponektin ile negatif ilişkisinin çoğu özelliği gösterilmiştir. Tip 2 diyabet gelişiminden önce Adiponektin seviyelerinin azaldığı görülmekte olup, adiponektin uygulamasına daha düşük plazma glukoz seviyelerinin yanı sıra artan insülin duyarlılığı eşlik etmektedir. Ayrıca, adiponektinin azalmış ekspresyonu, hayvan çalışmalarında, insülin direnciyle ilişkili olarak hipodiponektinemi için bir rol olduğunu gösteren bir derecedeki insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir Adipokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileri aracılığı ile metabolik süreçleri, inflamatuvar ve immunolojik reaksiyonları düzenlerler (Gülali ve ark. 2013).

Başlangıçta adiposit spesifik bir hormon olarak tanımlanan resistinin obezite, insülin direnci ve diyabet arasında önemli bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Ekspresyonu başlangıçta adipositlerde tanımlanmış olmasına rağmen, insanlarda belirgin resistin ekspresyonu seviyeleri temel olarak mononükleer lökositlerde, makrofajlarda, dalakta

ve kemik iliğinde hücrelerde bulunur. Artan kanıtlar, resistinin çeşitli biyolojik işlemlerde insülin direnci ve diyabetteki rolünün yanı sıra önemli düzenleyici rol oynadığını göstermektedir: ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık (CVD), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hastalık, malignite, astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik böbrek hastalığı. CVD diyabetli ve diyabetsiz hastalarda önemli miktarda morbidite ve mortalite oluşturduğundan, resistin gibi adipokinlerin kardiyovasküler sistemde oynadığı rolün anlaşılması önemlidir (Jamaluddin ve ark. 2012).

İnsülin, kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir hormondur. İnsülin eksikliği veya insüline yeterince cevap verememesi, her biri diyabet semptomlarının gelişmesine yol açabilir. İnsülin bu nedenle hücrelerin enerji için kullanılacak glikoz almasına yardımcı olur. Vücudunuzda yeterli enerji varsa, insülin karaciğere glikoz alıp glikojen olarak depolar. Karaciğer kütlelerinin yaklaşık %5'ine kadar glikojen depolayabilir. Vücuttaki bazı hücreler insülini kandan glikoz alabilir, ancak çoğu hücrede insülin bulunması gerekir. Tip 2 diyabet, insüline etkin bir şekilde yanıt vermeyen vücut tarafından karakterize edilir. Buna insülin direnci denir. Sonuç olarak, vücut kandaki glikozu daha az alabilir. Tip 2 diyabetin erken evrelerinde, vücut normalde gerekenden daha fazla insülin üreterek cevap verir. Tip 2 diyabet birkaç yıl içerisinde gelişirse, pankreasta insülin üretme konusundaki ekstra talepler aşınırken insülin üreten hücrelerin (pankreas beta hücreleri) kaybına neden olabilir (Mert 1996).

Bu çalışmada STZ deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda plazma adiponektin, resistin ve insülin seviyelerini tespit etmek, Çuha çiçeği yağının verilmesiyle bu değerlerde değişimin olup olmadığını yani diyabet üzerine Çuha çiçeği yağının iyileştirici etkisinin olup olmadığını araştırmak amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Araştırmada, Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nden sağlanmış olan 300-350 gram canlı ağırlıkta,7-8 haftalık, 32 sağlıklı Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Deney öncesinde ratların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Araştırmada deneysel uygulamalar laboratuvar hayvanlarının bakım şartlarına (12 saat aydınlık: 12 saat karanlık ve 24±3°C) uygun olarak yürütüldü. Deneysel uygulamalar süresince ratlara standart ticari rat yemi (pellet yem) ve içme suyu ad libitum verildi.

Birinci Grup: Kontrol olarak tutulmuş olan 8 adet rata yem ve su dışında herhangi bir madde verilmedi (Kontrol Grubu).

İkinci Grup: Sekiz adet rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekeri ölçüldü. Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) (Sigma USA) pH 4.5 soğuk sitrat tamponu içinde çözüldü, i.p. yoldan uygulandı (Karabay ve ark., 2006). 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, Lever Chek-TD-4222 marka Biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekeri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi (Diyabet Grubu).

Üçüncü Grup: 8 adet rata ağızdan sonda ile 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı 20 gün süreyle verildi (Çuha çiçeği yağı grubu) .

Dördüncü Grup: Sekiz adet rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) (Sigma USA) pH 4.5 soğuk sitrat tamponu içinde çözündü, i.p. yoldan uygulandı (Karabay ve ark., 2006). 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, Lever Chek-TD4222 marka Biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Bu ratlara 20 gün süreyle sonda ile 0,1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı ağızdan verildi (Diyabet+Çuha çiçeği yağı grubu) (Koç 2016).

Araştırmada; Adiponektin (Rat adinopektin, ADP ELISA Cat.no: YLA 0076RA), resistin (Rat resistin Retn ELISA, Cat no: YLA 0203RA) ve insülin (Rat İnsülin, INS ELISA kit Cat no: YLA 0037RA) ticari YL biont marka ELISA kitleri, kit

prosedürüne göre ELISA okuyucu (Awarenes Stat Fax 2100 USA) ile çalışıldı.

Araştırmada elde edilen bulgular istatistiki olarak değerlendirildi. Verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Mann-WhitneyU testi kullanıldı.

BULGULAR

Deneyel diyabet oluşturulmuş ve beraberinde çuha çiçeği verilmiş gruplar dâhil olmak üzere tüm gruplara ait AKG, insülin, resistin ve adiponektin düzeyleri ve istatistiksel gösterimi Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Araştırmada kullanılan tüm grupların AKG, insülin, resistin ve adiponektin düzeyleri

Table 1. FBG, insulin, resistin and adiponectin levels of all groups used in the study

	n	AKG (mg/dl)	İnsülin (mIU/ml)	Resistin (pg/ml)	Adiponektin(mg/l)
Kontrol	8	95.12±7.56c	1.12±0.23c	0.35±0.08b	0.72±0.12a
ÇÇY	8	102.24±9.56c	1.38±0.19c	0.44±0.10b	0.65±0.16a
Diyabet	8	273.87±12.87a	2.26±0.36a	0.77±0.09a	0.32±0.09b
Diyabet+ ÇÇY	8	185.48±10.24b	1.95±0.21b	0.53±0.04b	0.63±0.11a

ÇÇY: Çuha Çiçeği Yağı - AKG: Açlık kan glukozu *Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak $p \leq 0.05$ düzeyinde önemi göstermektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yağ dokusu hem enerji deposu olması hem de lipolitik aktivite özelliğinin yanı sıra, glukoz metabolizması, inflamasyon, enerji dengesi, lipid metabolizması, fibrinolitik sistem ve vasküler homeostazisi etkileyen bir takım proteinleri (adipokin) salgılayan en büyük endokrin organdır. Adipokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileri aracılığı ile metabolik süreçleri, inflamatuvar ve immunolojik reaksiyonları düzenlerler. Bu sayede hiperlipidemi, diabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz ve kalp yetersizliği dahil olmak üzere obezite ile ilişkili komplikasyonlarda rol aldığı düşünülmektedir. Yağ hücrelerinden leptin, rezistin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), adiponektin, adipisin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- α (TGF- α), anjiyotensinojen, asilasyon-stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), prostaglandin I2 (PGI2), prostaglandin-F2 α (PG-F2 α) gibi çok sayıda madde salgılanmaktadır. Bunlar arasında adiponektin antidiyabetik ve antiaterojenik bir proteindir ve konsantrasyonları, obezite ile ilişkili metabolik ve vasküler hastalıklarda azalmaktadır (ADA 2010). Çalışma sonucuna göre olan tip 2 diyabetlilerin adiponektin düzeyi olmayanlara göre daha düşük bulundu ($p \leq 0,05$). İnsülin miktarını artışı ve direnci ile adiponektin düzeyinin düştüğü saptandı. Bu iki tespit adiponektin seviyesini belirleyen önemli faktör olduğu, adiponektin seviyesi düşüklüğünün nedeni olabileceği sonucuna varıldı.

Resistin, adipokin ailesinden olan 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa ağırlığında sisteince zengin bir polipeptittir. Dişi gonodal yağ dokusunda en yüksek seviyelerde olmak üzere başlıca beyaz yağ dokusundan sekrete edilir (Patel ve ark. 2003). Resistinin adipositlerde ve iskelet kasında

GLUT-4'ten bağımsız olarak insüline bağlı glukoz alımını inhibe ettiği, hepatik glukoz üretimi üzerine insülinin etkisini bozduğu ve hepatositlerin glukoz alımını baskıladığı rapor edilmiştir (Rajala ve ark. 2003; Stepan ve ark. 2001). Bunlara dayanarak resistinin obezite ve insülin direnci ile ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Sunulan çalışmada da yukarıdaki ifadeleri destekleyecek nitelikte bulgular elde edilmiştir. Zira diyabet grubunda resistin düzeylerindeki artış yine aynı grupta insülin artışıyla beraber görülmektedir.

Tokuyama ve ark. (2007) tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada adipokinler ve metabolik parametrelerin korelasyonunu araştırmış ve resistin ile açlık plazma insülini ve HOMA arasında güçlü pozitif korelasyon bulmuşlardır. Hui-Ling ve arkadaşları (2006) yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabetiklerdeki insülin direncinde resistinin rolünü araştırmışlardır. Çalışma sonucunda resistin ile BMI ve açlık glukozu arasında pozitif korelasyon saptamışlar ancak resistin ile açlık insülini arasında korelasyon saptayamamışlardır (Hui-Ling ve ark. 2007). Sunulan bu çalışmada da insülin miktarı STZ ile diyabet oluşturmuş grupta diğerlerinde yüksek olmasına rağmen ÇÇY verilen diyabetli grupta 2.26 ± 0.36 dan 1.95 ± 0.21 mIU/ml'ye düşmüştür. Buna paralel olarak açlık kan glukozu da 273.87 ± 12.87 mg/dl den 185.48 ± 10.2 mg/dl ye düşmüştür. ÇÇY ilavesinin incelenen parametrelerde iyileştirici etkisi bu 4 parametrede gösterildi.

Çuha çiçeği yağı omega-6 esansiyel yağ asit ve gama-linoleik asit bakımından oldukça zengindir. Streptozotosinle diyabet oluşturulan ratlarda çuha çiçeği yağı ve alfa linoleik asitin diyabette lipid parametreleri üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada tedavi edilen grupla tedavi edilemeyen grup karşılaştırıldığında çuha çiçeği yağı ve alfa linoleik asitin total kolesterol ($p < 0.01$),

trigliserit ($p<0.01$), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ($p<0.01$) düzeylerinin anlamlı bir şekilde düşürdüğü, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ($p<0.05$) ve total antioksidan kapasitede ($p<0.05$) artışa neden olduğu ortaya konmuştur (Alaa Eldeen ve ark. 2011). Takahashi ve ark. (1993), 4 haftalık bir süre boyunca diyabetik hastalar arasında 4 g çuha çiçeği yağı, 2,4 g sardalya yağı ve 200 mg E vitamini uygulamasının yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini önemli ölçüde artırdığını ancak glisemik kontrol ve diğer etkileri olmadığını göstermiştir. Lipid profilleri; başka bir çalışmada, sıçanlarda çuha çiçeği yağı alımının toplam kolesterol düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Fukushima ve ark. 2001). Geppert ve ark. (2008), Sağlıklı kadınların bir balık yağı / çuha çiçeği yağı karışımı (günde 456 mg dokosaheksaenoik asit (DHA) ve günde 353 mg GLA) ilave edilmesinin iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu belirtmiştir. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlara çuha çiçeği yağının verilmesi açlık kan şekeri üzerine düşürücü etki yaparak, azalan HDL düzeylerine artırıcı, artan LDL, kolesterol, total lipid, VLDL ve östrojen düzeyleri üzerine ise azaltıcı yönde etki ederek diyabette oluşan lipid profilini olumlu yönde değiştirmiştir (Koç 2016). Koç (2016), çuha çiçeği yağının diyabette hem kan şekeri azaltıcı hem de oluşacak muhtemel komplikasyonları engelleyecek olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varmışken, sunulan bu çalışmada da bulunan sonucu destekler bulgular elde edilmiştir. Gerçekten de Tablo 1 de sunulan bulgular ÇÇY'nın diyabette resistin, adiponektin insülin ve kan şekeri üzerine olumlu etki göstererek diyabetli kimselerin fitoterapötik ajan olarak rahatlıkla kullanabileceği bir madde görünümündedir.

KAYNAKLAR

- Alaa Eldeen Ahmed El-kossi , Mostafa Mahmoud Abdellah , Abeer Mohamed Rashad , Sherifa Ahmad Hamed (2011). The effectiveness of evening primrose oil and alpha lipoic acid in recovery of nerve function in diabetic rats. Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi, 2, 3, 245-253
- Barry J, Goldstein D, Wicland M (2004). Textbook of Type 2 Diabetes, 1 baskı çeviri editörü A. Cengiz Akman., Tip 2 diyabet, 5-11.
- Birch AE, Fenner GP, Watkins R, Boyd LC (2001). Antioxidant properties of evening primrose seed extracts. J Agric Food Chem, 49, 4502- 4507
- Blumenthal M, Brinckmann J, Wollschlaeger B (2003). The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin. Tex. American Botanical Council.
- Jennifer M, Moody W, Heywood JS (2001). Pollination limitation to reproductive success in the missouri evening primrose, *Oenothera Macrocarpa* (Onagraceae). Am J Bot, 88, 1615-1622.
- Fugate SE, Church CO (2004). Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. Ann Pharmacother, 38, 1482-99.
- Fukushima M, Shimada K, Ohashi E, Saitoh H, Sonoyama K, Sekikawa M, Nakano M (2001). Investigation of gene expressions related to cholesterol metabolism in rats fed diets enriched in n-6 or n-3 fatty acid with cholesterol after long-term feeding using quantitative-competitive RT-PCR analysis. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 47,228-235
- Geppert J, Demmelmair H, Hornstra G, Koletzko B (2008). Cosupplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. Br J Nutr, 99,360-369.
- Gülali Aktaş, Mustafa Şit, Hikmet Tekçe (2013). Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin, Abant Med J, 2(1), 56-62.
- Koç İ (2016). Çuha Çiçeği (*Oenothera Biennis*) Yağının Diyabetik Ratlarda Bazı Hormon ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı (Veteriner Programı) Yüksek Lisans Tezi.
- Libster M (2002). Delmar's Integrative Herb Guide for Nurses. Albany, NY: Delmar/Thomson Learning, 156-166.
- Mert N (1996). Veteriner Klinik Biyokimya, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı, Yayın No, 12, 232-235.
- Jamaluddin Md S, Weakley SM, Yao Q, and Chen C (2012). Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. Br J Pharmacol, 165(3), 622-632.
- Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C (2003). Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. Biochem Biophys Res Commun, 300(2), 472-6.
- Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L (2003). Adiposederived resistin and gut-derived resistin-like moleculebeta selectively impair insulin action on glucose production. J Clin Invest, 111(2), 225-30.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 18; 409 (6818), 307-12.
- Takahashi R, Inoue J, Ito H, Hibino H (1993). Evening primrose oil and fish oil in noninsulin-dependent-diabetes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 49, 569-571
- Tokuyama Y, Osawa H, Ishizuka T, Onuma H, Matsui K, Egashira T, et al (2007). Serum resistin level is associated with insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism, 56 (5), 693-8.
- Yorulmaz Ertuğ E, Algemi M (2017). TİP 2 diyabetli hastalarda serum resistin düzeyleri ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki. Namık Kemal Tıp Dergisi, 5(3), 109 - 117