



ISSN:1306-3111

e-Journal of New World Sciences Academy
2011, Volume: 6, Number: 4, Article Number: 5A0067

ECOLOGICAL LIFE SCIENCES

Received: July 2011

Accepted: October 2011

Series : 5A

ISSN : 1308-7258

© 2010 www.newwsa.com

Zafer Çambay

Firat University

zcambay@gmail.com

Firat-Turkey

**DIYABETİK SIÇANLARDA NAR (*Punica granatum*) ÇİÇEĞİNİN SERUMDAKİ
ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ VE ALANİN AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Bu çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda narçiçeğinin AST(Aspartat Aminotransferaz) ve ALT (Alanin Aminotransferaz) gibi karaciğer enzimlerindeki etkileri araştırılmıştır. Narın özellikle çiçeği içerdiği zengin polifenolik bileşikler ve flavonoidler sayesinde diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır. Sıçanlar her grupta 12 hayvan olmak üzere Kontrol, diyabet(STZ), STZ+NÇI(300mg/kg/gün), STZ+NÇII(400mg/kg/gün), STZ+NÇIII (500mg/kg/gün) beş gruba ayrıldı. Diyabet hastalığından dolayı karaciğer enzimlerinden AST ve ALT değerlerinin yükseldiği nar çiçeği uygulamasıyla bu değerlerin anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. (p<0.0001) Bu sonuçlar nar çiçeğinin diyabetin tedavisi ve oluşturduğu hasarlardan korunma yöntemlerinin geliştirilmesine önemli katkı sağlayacağı göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Sıçan, *Punica Granatum*, Serum, Aspartat Aminotransferaz

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF POMEGRANATA FLOWER (*Punica granatum*)
ON SERUM ASPARTATE AMINOTRANSFERASE AND ALANINE AMINOTRANSFERASE
LEVELS IN DIABETIC RATS**

ABSTRACT

In this study, the effects of flower of pomegranata on the liver enzymes such as AST and ALT are investigated in the STZ-induced diabetic rats. Thanks to the rich polyphenolic compounds and flavonoids contained in pomegranate flower especially used in the treatment of diabees. Rats in each group, including 12 animal control, diabetic (STZ) STZ+NÇI(300mg/kg/gün), STZ+NÇII(400mg/kg/gün), STZ+NÇIII (500mg/kg/gün) were divided into five groups (p<0.0001). Disease, diabetes, liver enzymes, AST and ALT values increased due to application of pomegranate flower has been observed that the values decreased significantly (p<0.0001) and formed by the treatment of diabetes damages the results of pomegranate flower in the development of methods of protection are expected to contribute.

Keywords: Diabetes, Rat, *Punica granatum*, Serum Aspartate Aminotransferase

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Diabetes mellitus insülin etkisinin ya da insülin salgılanmasının veya her ikisinin bozukluğunun meydana getirdiği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan kronik hiperglisemi olarak tanımlanır. DM uzun dönemde çeşitli organlarda (gözler, böbrekler, kalp, beyin, kan hücreleri) hasarlar, fonksiyon bozuklukları ve yetersizlikler ile seyreder [1].

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Kronik dejeneratif komplikasyonlar, en ciddi sağlık sorunlarından birini oluşturur. Uzun süre diyabeti olan olgularda tüm damarlarda bozukluklar gelişir. Değişiklikler hem kapiller ve arteriollerini yapan vasküler hücreleri, hem de bunların bazal membranlarını tutar. Bütün mikrovasküler yapılar tutulmuş olmasına karşın, klinik olarak ancak retina, renal glomerüller ve büyük sinirlerde patoloji ortaya çıkar [2].

Diyabet, organizmada pankreasın β hücrelerinin insülin yapma ve salgılama gücünün azalmakta veya yok olmakta ve bazen, buna ek olarak, dokuların insüline olan cevabındaki düzen bozulmaktadır. Bu düzensizlik sonucu, organizma, besinlerden gelen karbonhidratları, proteinleri ve yağları normal bir şekilde kullanamamaktadır. Sonuç olarak kandaki şeker ve özellikle glikoz düzeyi yükselmektedir [3 ve 4]. Pankreas önemli fonksiyonları olan bir organdır. İşlevlerinden ikisi, özellikle çok önemlidir. Bunlardan ilki, besinlerin sindirimi için bağırsaklara çeşitli enzimler içeren bir özsu salgılamaktır. İkincisi ise, "Langerhans adacıkları" denen hücre kümeciklerindeki "beta" (β) hücrelerinden insülin, "alfa" (α) hücrelerinden ise glukagon salgılayarak kana aktarmaktır. Bu iki hormon ortaklaşa çalışırlar; dokulardaki şeker tüketimini denetlerler ve düzenlerler [5 ve 6].

• Karaciğer ve Diyabet:

Karaciğer hücrelerinde, insülin etkisi altındaki en önemli olaylar arasında, glikozun glikojene çevrilip depolanmasının artması, glikojenin çözülmesinin ve böylelikle glikozun hücre dışına çıkabilmesinin önlenmesi ve başka besinlerin glikoza çevrilmelerinin önlenmesi vardır. Kas ve yağ doku hücrelerinde insülin, hücre içinde önceden yapılmış glikoz taşıyıcılarının hücre membranına gelmelerini sağlar; böylelikle taşıyıcılar glikozun kandan hücre içerisine girmesini kolaylaştırır [7,8,9]. Ayrıca insülin, bu hücrelerde glikozun metabolizmasını arttırarak piruvata(oksijene bağlı olmayan "glikoliz") çevrilmesini sağlar; sonradan piruvat oksijene bağlı metabolizma ile CO₂ ve H₂O'ya çevrilir ve bu arada enerji kaynağı ATP molekülleri yeniden ortaya çıkar (Krebs siklusu). Sonuç olarak insülin, glikozu kandan dışarı çıkartmak, kullanılması ya da depolanması için organlara sokmak, kandaki şeker düzeyini aşağı değerlere çekmek görevini üstlenir [10 ve 11].

Kanda şeker düzeyi düşünce, insülin salgılanması azalır ve kan şekeri düzeyini arttırıcı hormonlar (glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol) devreye girer. Ardından, depolardan glikozun kana salınımı başlar. İşte, karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen bu sistemin herhangi bir nedenle bozulması, diyabetin ortaya çıkmasına yol açar [12].

Diyabette insülin direncinin en çok yerleştiği yerler karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusudur. Karaciğerde insülin direnci, bir gecelik açlıktan sonra glikoz meydana gelişini arttırır ve öğün sonrasındaki glikoz yapımının baskılanmasını azaltır. Emilim sonrası insüline bağımsız (başlıcası beyin) en büyük glikoz tüketen dokular glikozun % 25'ini taşır. Bu yüzden bu durumlar altında insülin direncinde ekstrahepatik dokulardan ziyade karaciğer oldukça önemli rol oynar. Öğün sonrasında, glikoz benzer şekilde karaciğer ve iskelet

dokuları tarafından alınır. Bu yüzden karaciğer ve kaslar öğün sonrası insulün duyarlılığında eşit olarak önemli rol oynar [13].

- **AST (Aspartat Aminotransferaz) :**

Aspartat aminotransferaz (AST) organ spesifik olmayan bir enzimdir. Hepatositlerde, kalp kasında, iskelet kaslarında, böbrek dokusunda ve plasentada bulunur. Bu dokularda nekroz geliştiğinde serum aspartat aminotransferaz konsantrasyonunda artış görülür. Hepatositlerin içinde bulunan aspartat aminotransferazın % 60-80'i mitokondri içinde bulunurken diğer bölümü çözünür formda sitoplazma içinde bulunur. Aspartat aminotransferazın mitokondriyel formunun salınımı için membran permeabilitesinde değişime neden olan harabiyetten daha şiddetli bir bozukluğun olması gereklidir. Bunun sonucu olarak aspartat aminotransferaz aktivitesindeki artış, alanin aminotransferazın artışından daha geç gerçekleşir. Aspartat aminotransferazın konsantrasyonundaki artış en yaygın olarak hepatoselüler hastalıklarda görülür [14 ve 15].

- **ALT (Alanin Aminotransferaz)**

Alanin aminotransferaz (ALT) sitoplazmik bir enzimdir. Hepatoselüler membran permeabilitesinin artışında hücre dışına salınımı artar. Yüksek serum alanin aminotransferaz seviyesi hepatoselüler hasarın şiddetli olduğunu gösterir. Alanin aminotransferaz transferazlar grubunda yer alır ve albumin metabolizmasında aspartat aminotransferaz ile birlikte görev alır. Alanin aminotransferaz, hücre sitoplazmasında L-alanin ve alfa-ketoglutarat'ın piruvat ve glutamata geri dönüşümlü transaminasyonunu katalize eder. Piridoksal 5'-fosfat, alanin aminotransferaz ve pek çok aminotransferazlara sıkı şekilde bağlanan bir kofaktördür ve aspartat aminotransferazda olduğu gibi B6 vitamininin alınımındaki yetersizlik enzim aktivitesinde azalmaya sebep olur [16 ve 17].

Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz'ın serumdaki yükselmiş aktiviteleri genellikle klinik pratikte ve sağlık taramalarında karaciğer hastalıklarının belirteci olarak kullanılır. Diyabetli hastalarda serum aminotransferazlarının yükselmesi sıklıkla gözlenmekte ve bu çoğunlukla karaciğere yağ infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır. Şişmanlıkta da serum aminotransferazlarının özellikle de alanin aminotransferazın (ALT) aktivitesinin yükseldiği bilinmektedir [18]. Diyabette serum glikoz konsantrasyonu; aspartat aminotransferaz aktivitesi ile birlikte serum alanin aminotransferaz düzeylerinde de önemli oranda yükselmektedir [19].

Diyabet hayati öneminden dolayı birçok yönden araştırılmaktadır. Geleneksel olarak uzun yıllardan beri bitkilerle tedavi insan hayatının ayrılmaz bir parçası olmuştur. Halk hekimliği olarak isimlendirilen bu durum kimi zaman modern tıbbın bile çare bulamadığı hallerde bitkilerle tedaviye başvurularda olumlu sonuçlar alınmıştır [20].

Günümüzde diyabetin kontrolünü sağlamak ve komplikasyonlarını azaltmada artık alternatif tedavilere ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir. Diyabetin tedavisinde ve önlenmesinde pek çok tıbbi bitki kullanılmaktadır. Antioksidan etki gösteren ve tıbbi bitki literatüründe yer alan günümüzde önemi gittikçe artan tedavi edici etkiye sahip bir meyve Punicaceae familyasından *Punica granatum* (Nar) meyve suyunun, meyve ve kabuk ekstraktlarının çekirdeklerinin tohum yağları, tohum ekstraktlarının ve çiçeğinin önemli oranda antioksidan özelliğe sahip olduğu bulunmuştur [21].

Punica granatum L. çiçeğinin metanolik ekstresinde, pelargonidin, 3,5 diglikozit, ursolik asit, urolük asit, daukosterol, oleonik asit,

brevifolinkarboksilat, pomegranat, sitosterol ile maslinik asit, asiatic asit ve alkan yapısında maddeler izole edilmiştir. Petrol eterli ekstresinde, sitosterol ve ursolik asit; kloroformlu ekstresinde bu ana bileşenler yanında maslinik asit, asiatic asit, sitosterol- β -D-glukozit; etil asetat ekstresinde 3,3',4'-tri-O-metilelajik asit, daukosterol, urolik ve maslinik asit; aseton ekstresinde etil brevifolinkarboksilat; etanolü ekstrede ise D-mannitol, elajik asit ve gallik asit, petrol eteri ekstresinde epikateşin, kateşin ve yine gallik asit, elajik asit bulunduğu saptanmıştır [22 ve 23].

2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Şimdiye kadar nar bitkisinin çiçeklerinin antioksidan etkisiyle ilgili çalışmalar çok az miktarda rapor edilmiştir. Son zamanlarda nar çiçeğinin yapılan litaretür taramalarında antioksidan etki gösterdiği saptanmıştır. Antioksidan etkisini sahip olduğu polifenolik bileşenleri sayesinde gösterdiği vurgulanmaktadır ve glukoz toleransını düzenlediği bulunmuştur [24].

Çalışmamız *Punica granatum* çiçeğinin antioksidan etki göstereceği dozlarda deneysel olarak STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara verilmesi ve karaciğer enzimleri AST ve ALT serum düzeylerindeki artma-azalma saptanmıştır. Ayrıca antioksidan etkisi olan *Punica granatum* çiçeğinin bu hasarı hangi dozlarda ne kadar önlediğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

3. DENEYSEL ÇALIŞMA (EXPERIMENTAL METHODS)

Deneylerde kullanılan Wistar albino cinsi ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edildi. Ratlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler, özel çelik kaplarda ve su da paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelletler halindeki rat yemleriyle beslendi.

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) (24.06.2008 / Toplantı: 6; Karar No:31) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı.

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının buldukları ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saatte karanlıkta takip edildi. Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 220 gr (220 ±40 gr) olan toplam 60 adet Wistar-albino cinsi erkek ratlar kullanıldı. Ratlar ağırlıkları birbirlerine en yakın olanlar ayrı ayrı seçilerek her kafeste 4 rat olacak şekilde 3'er kafesli 5 grup oluşturuldu. Bu gruplar;

- 1.Grup: Kontrol grubu (n=12)
- 2.Grup: Diyabet (STZ) grubu (n=12)
- 3.Grup: STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği I (n=12)
- 4.Grup: STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği II (n=12)
- 5.Grup: STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği III (n=12)

Mevcut laboratuvar şartlarımızda, deneysel diyabet oluşumunun kaçınıcı günlerde meydana geldiği gözlemlenerek deneysel uygulama başlatıldı. Çalışmanın başlangıcında ve her hafta düzenli bir şekilde ağırlık değişiklikleri kaydedildi.

- **Kontrol Grubu:** 12 adet rattan oluşan bu gruba 8 haftalık uygulama boyunca hergün sadece rat yemi ve su ile beslendi. Gruptaki ratların bazal ve 7 hafta sonra örneklerin alınması öncesinde olmak üzere toplam 2 kez kan şekerlerine bakıldı.

- **STZ Grubu:** 12 adet rattan oluşan bu gruba STZ, 60 mg/kg olacak şekilde 0.1 M fosfat-sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülerek intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. Bir hafta sonra kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçümü sonucu açlık kan glukozu 220 mg/dl'yi geçen ratlar, diyabetik olarak kabul edildiler. Ratlara 8 haftalık uygulama boyunca her gün sadece rat yemi+su verildi.
 - **STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği I:** İkinci grupta olduğu gibi diyabetik hale getirilen 12 adet rata 8 hafta boyunca her gün düzenli olarak 300mg/kg/gün nar çiçeği toz haline getirilerek %1.5 oranında nar çiçeği ve rat yemi pellet halinde oral yolla ile beslenmesi sağlandı.
 - **STZ+ Nar (*Punica granatum*) çiçeği II:** Diyabetik hale getirilen 12 adet rata 8 hafta boyunca her gün düzenli olarak 400mg/kg/gün nar çiçeği toz haline getirilerek %2.0 oranında nar çiçeği ve rat yemi pellet halinde verildi.
 - **STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği III:** Bu gruptaki diyabetik ratlara yine 8 hafta boyunca her gün düzenli olarak 500mg/kg/gün nar çiçeği toz haline getirilerek %2.5 oranında nar çiçeği ve rat yemi pellet halinde verildi.
- Kontrol grubunun kan glukoz seviyeleri 96±5.8 mg/dL, diyabet grubunun 231±3.2 mg/dL, diyabet + Nar çiçeği-I grubu 222±3.4 mg/dL, diyabet + Nar çiçeği-II grubu 228±3.8 mg/dL, diyabet + Nar çiçeği-III grubu 221±4.4 mg/dL olarak ölçüldü.

Deneyisel uygulamalar sonrasında etik kurulun aldığı kararlara uygun olarak dekapite edilen ratların kanları biyokimya tüplerine aktarılıp 5000 x g'de 10 dk. santrifüj edilip tüplere aktarıldı. Daha sonra analizleri yapılması için otoanalizör olympus AU2700 cihazında değerlendirildi.

4. BULGULAR (FINDINGS)

Deneyisel çalışmaların sonucunda diyabet grubunda 4 rat, diyabet + Narçiçeği-I grubu 2, diyabet + Narçiçeği-II grubu 3, diyabet + Narçiçeği-III grubunun 4'ü öldü. Deney aşamasının sonunda her gruptan 8 hayvan alındı.

Kontrol, Diyabet, diyabet + Narçiçeği-I grubu, diyabet + Narçiçeği-II grubu ve diyabet + Narçiçeği-III grubundan 8'er hayvan dekapite edilerek kan örnekleri alınıp AST ve ALT parametreleri çalışmak üzere tüplere konuldu.

- **AST Ölçümü:** Ticari kit kullanılarak OLYMPUS AU2700 otoanalizöründe yapıldı. Oluşan renkli bileşik 540 nm'de okundu AST miktarı tayin edildi. (Randox Laboratories Ltd., UK) [25].
- **ALT Ölçümü:** Ticari kit kullanılarak OLYMPUS AU2700 otoanalizöründe yapıldı. Oluşan renkli bileşik 540 nm'de okundu ALT miktarı tayin edildi. (Randox Laboratories Ltd., UK) [25].

Tablo 1. Deney hayvanlarının ortalama vücut ağırlıkları
(Table 1. Mean body weights of experimental animals)

| Vücut Ağırlığı (gr) | Kontrol | STZ | STZ+NÇI | STZ+NÇII | STZ+NÇIII |
|---------------------|---------|--------|---------|----------|-----------|
| Deney Öncesi | 232±36 | 211±17 | 216±22 | 220±26 | 228±30 |
| Deney Sonrası | 276±42 | 154±18 | 176±20 | 182±24 | 196±26 |

Tablo 2. Grupların AST ve ALT değerleri
(Table 2. AST and ALT values of groups)

| | | | |
|----------|----------|-----------|------------|
| a-p<0.05 | b-p<0.01 | c-p<0.001 | d-p<0.0001 |
|----------|----------|-----------|------------|

5. TARTIŞMA (DISCUSSION)

Diyabet, dünya genelini ilgilendiren kronik bir rahatsızlıktır. Bu hastalık, kronik hiperglisemiyle ve karbohidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki düzensizliklerle bağlantılı olacak şekilde nispeten veya tamamen insülin salınımındaki azalmayla karakterize edilir [26]. Son zamanlarda bitkisel materyallerdeki doğal antioksidanlara olan ilgi artmıştır. Hem bilimsel raporlardan ve hem de laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgiler göstermiştir ki bitkiler çok çeşitli antioksidan özellikte maddeler ihtiva etmektedir. Antioksidan özellik gösteren fitokimyasalların bazıları polifenoller, monoterpenler, lignanlar, flavonoidler, diterpenler, taninler gibi maddelerdir [27]. Çalışmamız narçiçeğinin antioksidan etki göstereceği dozlarda deneysel olarak STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara verilmesi ve diyabet sonucu yükselen karaciğer enzimleri (AST ve ALT) ne kadar düşürdüğü diyabetin hasarını hangi dozlarda ne kadar önlediği araştırıldı.

Narçiçeklerinin diyabetin tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Nar bitkisinin çeşitli ekstraktlarını antibakteriyel, antifungal, antiülser, antidiyabetik ve antioksidan özellikte olduğu çeşitli literatürlerde belirtilmektedir [28, 29, 30 ve 31]. Flavonoidler, en önemli ve en yaygın fenolik bileşiklerdendir [32 ve 33]. Bu bileşiklerin, fenolik yapılarından dolayı diyabetinde içinde olduğu serbest radikal aracılı rahatsızlıklarda faydalı olduğu bildirilmektedir [33]. Nardan elde edilen çeşitli alkaloidler, flavonoidler, polifenolik bileşikler, taninlerin (punicalin, pedunculagin, punicalagin, gallic ve ellagic asit esterleri) kuvvetli antioksidan özellikte olduğu bildirilmiştir [31].

Şimdiye kadar nar bitkisinin çiçeklerinin antioksidan etkisiyle ilgili çalışmalar çok az miktarda rapor edilmiştir. Son zamanlarda *Punica granatum* çiçeğinin yapılan litaretür taramalarında antioksidan etki gösterdiği saptanmıştır. Antioksidan etkisini sahip olduğu polifenolik bileşenleri sayesinde gösterdiği vurgulanmaktadır [28]. Narçiçeğinin posprandial hiperglisemiyi ve glukoz toleransını düzenlediği bulunmuştur [28].

| PARAMETRELER | KONTROL | STZ | STZ+NÇI | STZ+NÇII | STZ+NÇIII |
|--------------|-------------|---------------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| AST (U/L) | 268.24±8,87 | 426.12±36,06 ^d | 319.82±22.28 | 296.86±17.24 | 284.46±12.18 |
| ALT (U/L) | 57.54±4.28 | 171.46±7.64 ^d | 104.48±6.12 ^b | 79.46±8.24 | 71.98±5.56 |

Narçiçeğinin antidiyabetik ve kanamayı durdurucu kuvvetli etkisinin olduğu belirtilmektedir [34]. Hem *in vitro* ve hem de *in vivo* modeller kullanarak narçiçeğinin alkolik ekstraktlarının antioksidan aktivitesi çalışılmıştır. *In vitro* olarak ekstraktların çeşitli reaktif oksijen ve azot türlerini temizlediğini ve biyomoleküllerin oksidasyonunu engellediği bulunmuştur. *In vivo* olarak ise farelerde serbest radikal oluşumuna neden olan ferric nitriлотriacetate (Fe-NTA)'ın sebep olduğu hepatoksisiteye karşı narçiçeğinin koruyucu aktivitesinin olduğu bulunmuştur [24]. Narçiçeği diyabetin tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir. Narçiçeği ekstraktının normal ve alloxan ile diyabet oluşturulmuş ratlarda hipoglisemik etkisinin olduğu rapor edilmiştir [28].

Bu durum bize diyabetli hastaların eksojen olarak alacakları antioksidan içerikli bitkilerin özellikle narçiçeğinin tespit edilen dozda, oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı koruyucu olabileceğini gösterebilir.

Can ve arkadaşları (2004), diyabetojenik ajan olarak kullanılan streptozotocinin 100 mg/kg dozunda periton içi uygulanması ile deneysel diyabet oluşturdukları çalışmalarında serum ALT seviyelerinin normal ratlara oranla diyabetli ratlarda yükselmiş olduğunu ve bunun istatistiksel olarak $p < 0,001$ düzeyinde önemli olduğunu tespit etmişlerdir [35].

Gaithi ve arkadaşları (2004) ise 60 mg/kg streptozotocin ile deneysel diyabet oluşturdukları çalışmalarında serum ALT seviyelerindeki artışı $p < 0,05$ seviyesinde saptamışlardır [36]. Kusunoki ve arkadaşları (2004), karaciğer bozukluğunun belirteci olan ALT ve AST değerlerinin diyabetli ratlarda normal ratlara oranla yükselmiş olduğunu tespit etmişlerdir [37]. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki AST ve ALT değerleri $268.24 \pm 8,87$ ve $57.54 \pm 4,28$ iken STZ grubundaki değerler $426.12 \pm 36,06$ ve $171.46 \pm 7,64$ yükselmiştir ($p < 0.0001$). Narçiçeği uygulamasıyla bu değerlerin düştüğü saptandı. Narçiçeği uygulanan gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tanaka ve arkadaşlarının diyabetli farelerde metabolik bozuklukları ve karaciğer enzim aktivitelerini değerlendirdiği çalışmalarında aspartat aminotransferaz aktivitesinin kontrol grubuna oranla artmış olduğu tespit edilmişlerdir. Yüksek aspartat aminotransferaz aktivitesinin karaciğerdeki mitokondriyal kaynaklı olmadığı sitozolik kaynaklı olduğu da ortaya konmuştur. [38] Bu çalışmada aspartat aminotransferaz aktivitesinin alanin aminotransferaz aktivitesine oranla fark edilebilir derecede daha yüksek oranda arttığı saptanmıştır. Bu enzimler karaciğer hücrelerinin içinde bulunan enzimlerdir ve serum aktivitelerindeki artış meydana gelen hücresel hasarı ve karaciğer dokusundaki bozulmaları işaret etmektedir. Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz aktivitelerinin birlikte artışı diyabette oluşabilecek muhtemel karaciğer yağlanması ve karaciğer harabiyetine ışık tutmaktadır.

Çalışmamızda diyabet grubunda AST ve ALT değerleri yüksek tespit edildi. Serumdaki AST ve ALT değerleri narçiçeği verilen diyabetik gruplara yani STZ+Narçiçeği-I, STZ+Narçiçeği-II, STZ+Narçiçeği-III gruplarına uygulanması ile diyabet grubundaki artmış AST ve ALT değerlerini azalttığı kontrol grubuna en yakın sonuçların STZ+Narçiçeği-II ve STZ+Narçiçeği-III gruplarına ait olduğunu tespit edildi. Bu nedenle diyabetin oluşturduğu hasarın ve karaciğer enzimlerinden AST ve ALT artışının dışarıdan yani eksojen olarak alınan antioksidanlarla azalabileceği narçiçeğinin bu konuda etkili bir antioksidan olduğu ve antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Vincent, A.M., Russell J.W., Low, P. and Feldman, E.L., 1975. (2004) Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*, 25, 612-628
2. Kaur, C. and Kapoor, H.C., (2005). Antioxidant activity of some fruits in Indian diet. *Acta Horticulturae*, 696, 563-565.
3. Marchetti, P., Prato, S.D., Lupi, R., and Guerra, S.D., (2006), The pancreatic beta-cell in human type 2 diabetes, nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, Swedish - Italian Cooperation on Diabetes Research, 16, 1, 3-6.
4. Fanelli, C.G., Porcellati, F., Rosetti, P., and Bolli, G.B., (2006), Glucagon: the effects of its excess and deficiency on insulin action, swedish - italian cooperation on diabetes research nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 16, 1, 28-34

5. Tura, A., Willer, A.K., and Pacini, G., (2006), Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: Comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 72, 3, 298-301.
6. Zhao, Z., Redinga, H.K., Riggiob, S., Haroutunianb, V., and Pasinettia, G.M., (2006), Insulin receptor deficits in schizophrenia and in cellular and animal models of insulin receptor dysfunction, *Schizophrenia Research*, 84, 1, 1-14
7. Fawcetta, J., Tsuia, T.B., Kruer M.C., and Duckworth, W.C., (2004), Reduced action of insulin glargine on protein and lipid metabolism: possible relationship to cellular hormone metabolism, *Metabolism*, 53, 8, 1037-1044.
8. Duckworth, W.C., Fawcetta, J., Tsuia, B.T., Bennettd, R.G., and Hamel, F.G., (2004), Biological activity of a fragment of insulin, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 318, 4, 1019-1024.
9. Luis, D.M. ., Ferreira, B., Xu, D., Palmer, T.N., and Fournier, P.A., (2005)., Effect of impaired glucose uptake on postexercise glycogen repletion in skeletal muscles of insulin-treated streptozotocin-diabetic fasted rats, *Metabolism*, 54, 11, 1420-1427
10. Mohan, C., Memon, R.A., and Bessman, S.P., (1991), Amphibolic role of the krebs cycle in the insulin-stimulated protein synthesis, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 289, 1, 83-89
11. Avramoğlu, R.K., Basciano, H., and Adeli, K., (2006), Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states, *Clinica Chimica Acta*, 368, 1-2, 1-19.
12. Altuntas. Y, (2001), Diabetes mellitusun tanımı, tanısı ve sınıflaması her yönüyle diabetes mellitus, *Yenigün, Nobel*, 51-63.
13. Östenson, C.G., (2001), The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview, *Acta Physiol Scand*, 171, 241-247.
14. Lenaerts, A.J., Johnson, C.M., Marrieta, K.S., Gruppo, V., and Orme, I.M., (2005), Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26, 2, 152-158.
15. Mckenna, M.C., Hopkins, I.B., Lindauer, S.L., and Bamford, P., (2006), Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation, *Neurochemistry International*, 48, 6-7, 629-636.
16. Jansonius, J. N., (1998), Structure, evolution and action of vitamin B6-dependent enzymes, *Current Opinion in Structural Biology*, 8, 6, 759-769.
17. Turgut, K., (2000), *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis, Bahçivanlar Basımevi*, 179-226.
18. Miyake, Y., Eguchi, H., Shinchi, K., Oda, T., Sasazuki, S., and Kono, S., (2003), Glucose intolerance and serum aminotransferase activities in Japanese men, *Journal of Hepatology*, 38, 18-23
19. Maritim A.C., Sanders R.A., and Watkins J.B., (20039), Effects of lipoic acid on biomarkers of oxidative stres in streptozotocin-induced diabetic rats, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, Volume 14, 288-294.
20. Baytop, T., (1999). "Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)", II. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
21. Nawwar, M.A., Hussein, S.A., Merfort, I., (1994). NMR spectral analysis of polyphenols from *Punica granatum*. *Phytochemistry* 1994;36: 793-798.

22. Manav, S., (1988). Nar (*Punica granatum* L.) meyva kabuklarını eczacılıkta değerlendirme açısından Türkiye’de yetişen doğal ve kültür nar çeşitlerinin karşılaştırılması. Yüksek lisans tezi Ankara Üniversitesi, Ankara
23. Aksu, Ş., (2007) *Punica granatum* L. üzerinde farmakognozik araştırmalar yüksek lisans tezi Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.
24. Kaur, G., Jabbar, Z., Athar, M., and Alam, M.S., (2006) *Punica granatum* (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. Jul;44(7):984-93.
25. Ehret, W., Heil, W., Schmitt, Y., Topfer, G., et al., (1999) Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations and stability of blood, plasma and serum samples; WHO/DIL/LAB/; Rev.2/26pp.
26. Kahn, C.R., Weir, G.C., King, G.L., Jacobson, A.M., Moses, A.C., Smith, R.J., (2005) Joslin’s Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Boston. 331-338.
27. Nandkarni, A.K., (1976). Nandkarni’s Indian Materia Medica. Popular Prakashan, Bombay. pp. 1031-1035.
28. Jafri, M.A., Aslam, M., Javed, K., and Singh, S., (2000). Effects of *Punica granatum* Linn Flowers on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. J. Ethnopharmacol. 70, 309-314.
29. Charya, M.A.S., Reddy, S.M., Kumar, B.P., and Reddy, S.R., (1979). Laboratory evaluation of some medicinal plant extracts against two pathogenic fungi. New Botany 6,171
30. Ajaikumar, K.B., Asheef, M., Babu, B.H., and Padikkala, J., (2005). The inhibition of gastric mucosal injury by PGL (pomegranate) methanolic extract. J. Ethnopharmacol.96, 171-176
31. Bagri, P., Ali, M., Aeri, V., Bhowmik, M., and Sultana, S., (2009). Antidiabetic effect of *Punica granatum* flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. Jan;47(1):50-4.
32. Schinella, G.R., Tournier, H.A., Prieto, J.M., Mordujovich de Buschiazzo, P., and Rios, J.L., (2002). Antioxidant activity of anti- inflammatory plant extracts. Life Sci. 70, 1023-1033.
33. Czimmer, E., Hagymási, K., Blázovics, A., Kéry, A., Szoke, E., and Lemberkovics, E., (2000). In vitro antioxidant properties of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. Dec;73(3):437-43
34. Huang, T.H.W., Peng, G., Kota, B.P., Li, G.Q., Yamahara, J., Roufogalis, B.D. ve diğerleri (2005). Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. British Journal of Pharmacology, 145(6), 767-774, Ref: C. A. 143:206092.
35. Can, A., Akev, N., Ozsoy, N., Bolkent, S., Arda, B. P., Yanardağ, R. ve Okyar, A., (2004)., Effect of aloe vera leaf gel and pulp extracts on the liver in typeII diabetic rat models, Biol. Pharm. Bull., 27, 5, 694-698.
36. Ghaithi, F., Elridi, M., Adeghate, E., and Amiri, H.M., (2004)., Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats, Molecular and Cellular Biochemistry, 1-7.
37. Kusunkoi, M., Tsutsumi, K., Inove, Y., Hara, T., Miyata, T., Nakamura, T., Ogawa, H., Sakakibara, F., Fukuzawa, Y., Okabayashi, N., Kato, K., Ikeda, H., Kurokawa, T., Ishikawa, T., Otake, K., and Nakaya, Y., (2004)., Lipoprotein lipase activator no-1886 improves fatty liver caused by high-fat feeding in streptozotocin- induced diabetic rats, Metabolism, 53, 2, 260-263.



38. Tanaka K., Nanbara S., Koide H., and Hayashi T., (1988).
Aminotransferase activity in the liver of diabetic mice,
Diabetes Research and Clinical Practice, 5, 71-75.