



**ORAL YOLLA UYGULANAN DOĞAL TATLANDIRICI STEVİA'NIN
DİYABETİK YARA İYİLEŞMESİ VE SERUM ANTİOKSİDAN
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Nisanur KUNT

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Nisanur KUNT

26/07/2024

ORAL YOLLA UYGULANAN DOĞAL TATLANDIRICI STEVİA’NIN DİYABETİK
YARA İYİLEŞMESİ VE SERUM ANTİOKSİDAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Nisanur KUNT

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2024

ÖZET

Şeker yerine kalorisiz tatlandırıcıların (NCS) kullanımı diyabet hastaları için son yıllarda popüler bir diyet seçeneği haline gelmiştir. Bu nedenle çeşitli tatlandırıcıların etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik karşılaştırmalı çalışmaların yapılması önemlidir. Bu araştırmada, iki farklı NCS olan Sakarin ve Stevia’nın hem optimal dozajını belirlemek hem de yara iyileştirici faydalarını araştırmak için diyabetik ratlar kullanılmıştır. Bu çalışmada; 36 adet Wistar albino rat Streptozotocin (STZ) yoluyla diyabet yapıldıktan sonra rastgele altı gruba ayrılmıştır. Gruplar şu şekildedir; Grup A (diyabet), Grup B (Diyabet+Yara), Grup C (diyabet+yara+250 mg/kg Stevia), Grup D (diyabet+yara+500 mg/kg Stevia), Grup E (diyabet+yara+250 mg/kg Sakarin), Grup F (diyabet+yara+500 mg/kg Sakarin). Punch ile sırt yaraları açılmıştır. 7 gün boyunca Stevia ve Sakarin uygulamaları oral gavaj yoluyla yapıldıktan sonra 7. günün sonunda ratlardan kan örnekleri alınmıştır. Serum ve yara dokularındaki oksidatif stres, inflamasyon, protein karbonil (PC) düzeyleri, matriks metaloproteinaz (MMP) düzeyleri ve lipid profilleri gibi biyokimyasal parametreler spektrofotometrik yöntemler ile ölçülmüştür. Histolojik değerlendirmede hematoksilen-eozin ve Maison trikrom boyama teknikleri kullanılmıştır. Her iki NCS de biyokimyasal ve histolojik değerlendirmeler sonrasında yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunmuştur. Özellikle 250 mg/kg Stevia uygulamasında yara dokusunda oksidatif stres, inflamasyon, PC ve MMP düzeyleri azalırken yara kapanma oranları ve kolajen birikiminin artması dikkat çekicidir. 250 mg/kg stevia uygulaması yara dokusu oksidatif olaylarını azaltarak, diyabetik yara iyileşmesine pozitif katkı sağlamıştır. Diyabetik yaraların iyileşmesinde 250 mg/kg stevia uygulamasının, 500 mg/kg stevia ve 500 mg/kg sakarin uygulamasına göre daha etkili olduğu gözlenmiştir. Stevia’nın olumlu etkileri, zengin fenolik bileşikler ile ilişkilendirilmiştir.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Stevia rebaudiana, diyabetik yara iyileşmesi, oksidatif stres, matriks metalloproteinazlar, inflamasyon

Sayfa Adedi : 117

Danışman : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

THE EFFECT OF ORALLY ADMINISTERED NATURAL SWEETENER STEVIA ON DIABETIC WOUND HEALING AND SERUM ANTIOXIDANT PARAMETERS

(Ph. D. Thesis)

NİSANUR KUNT

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2024

ABSTRACT

Replacing sugars with non-caloric sweeteners (NCS) is a popular dietary option for diabetic people. Therefore, it is essential to conduct comparative studies to evaluate the efficacy of various sweeteners. In this research, diabetic rats were used to investigate saccharin and stevia's wound-healing benefits while determining the optimal dosage. In this study, 36 Wistar albino rats were induced with diabetes via STZ and randomly divided into six groups: group A (diabetes), group B (Diabetes+Wound), group C (diabetes+wound+250 mg/kg Stevia), group D (diabetes+wound+500 mg/kg Stevia), group E (diabetes+wound+250 mg/kg Saccharin), group F (diabetes+wound+500 mg/kg Saccharin) The dorsal wounds were inflicted via a punch. Stevia and saccharin administrations were made by oral gavage for 7 days. At the end of 7 days, blood samples were taken from the rats. Spectrophotometric methods measured biochemical parameters for oxidative stress, inflammation, protein carbonyl (PC) levels, matrix metalloproteinase (MMP) levels, and lipid profiles in serum and wound tissues. Hematoxylin-eosin and Masson trichrome staining techniques were used for histologic evaluation. Both NCSs positively contributed to wound healing after conducting biochemical and histologic evaluations. Notably, wound closure rates and collagen accumulation increased while oxidative stress, inflammation, PC levels, and MMP levels decreased in the wound tissue, especially in the 250 mg/kg stevia application. It has been proven that 250 mg/kg stevia administration interrupts oxidative events in wound tissue and contributes positively to diabetic wound healing. The administration of 250 mg/kg of stevia was observed to be more efficient in healing diabetic wounds compared to both 500 mg/kg stevia and saccharin administered at both doses. The positive effects of stevia can be attributed to its rich phenolic compounds.

Science Code : 20317

Key Words : Stevia rebaudiana, diabetic wound healing, oxidative stress, matrix metalloproteinases, inflammation

Page Number : 117

Supervisor : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitimim süresince ve tez dönemimim her anında değerli fikirlerini benimle paylaştığı, yardımlarını ve sonsuz desteğini hiçbir zaman esirgemediği, beni anladığı ve kendimi ifade etmemi sağladığı, her zaman yanımda olduğunu hissettirdiği için çok değerli danışmanım Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER'e, tez dönemimde tez konum hakkında değerli katkılarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman destek veren tez izleme komitesi üyelerim Prof. Dr. Kanuni Barbaros BALABANLI ve Prof. Dr. Nursel GÜL'e, tez çalışmamda kıymetli tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Emine Gülçeri GÜLEÇ PEKER'e, tüm laboratuvar çalışmalarım sırasında göstermiş olduğu destekten dolayı Arş. Gör. Elif Naz GÜRSOY'a, hayvan deneylerini yaptığım Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'nde destek sağlayan tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimin her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman bana destek veren ve arkamda duran haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim en değerlilerimden babam Orman Yüksek Müh. Hüseyin Avni ÇATAL başta olmak üzere annem Başöğretmen Nezihe ÇATAL'a ve canım kardeşime, kendimi geliştirmeme yardımcı olan ve her zaman yeni bakış açıları kazanmamı sağlayan kıymetli eşim Çağlar KUNT'a, her daim bana yaşam enerjisi veren sevgili çocuklarıma ve destekleriyle beni yalnız bırakmayan eşimin sevgili ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.
(Proje Kodu: FDK-2022-7732)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Diyabet	7
2.2. Diyabetin Sınıflandırılması	7
2.2.1. Tip 1 diyabet	7
2.2.2. Tip 2 diyabet	7
2.3. Diyabetin Tanı Kriterleri.....	8
2.4. Diyabetin Komplikasyonları	9
2.5. Tatlandırıcılar	10
2.5.1. Kalorili tatlandırıcılar.....	11
2.5.2. Kalorili olmayan tatlandırıcılar	12
2.6. Stevia'nın Diğer Tatlandırıcılardan Farkı	26
2.7. Stevia'nın Antioksidan Özelliği	26
2.8. Stevia'nın Antiinflamatuvar Özelliği	27
2.9. Stevia'nın Antihiperglisemik Özelliği	27
2.10. Diyabet Tedavisinde Stevia'nın Rolü	29

	Sayfa
2.11. Yara ve Yara İyileşmesi	32
2.11.1. Yara tipleri	32
2.11.2. Yara iyileşmesinin fazları	32
2.11.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	35
2.11.4. Yara iyileşmesi, oksijen ve reaktif oksijen türleri	36
2.11.5. Yara iyileşmesi ve diyabet	37
2.12. Oksidatif Stres ve Oksidatif Stres Kaynakları	37
2.13. Oksidatif Stres Oluşum Mekanizması	38
2.14. Diyabette Oksidatif Stres	38
2.15. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	39
2.16. Toplam Antioksidan Kapasitesi ve Toplam Oksidan Kapasitesi	39
2.17. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri	40
2.17.1. Serbest radikaller	40
2.17.2. Antioksidan savunma	41
2.18. Sitokinler	43
2.19. Yara İyileşmesi ve Sitokinler	43
2.20. Yara İyileşmesinde Stevia'nın Rolü	43
3. MATERYAL VE METOT	45
3.1. Etik Kurul	45
3.2. Deney Hayvanları	45
3.3. Diyabetin İndüksiyonu	45
3.4. Deneysel Tasarım	45
3.5. İstatistiksel Analiz	47
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	49
4.1. Diyabetik Ratlarda Stevia veya Sakarin Uygulamasının Açlık Kan Şekeri Düzeyleri Üzerine Etkileri	49

Sayfa

4.2. Diyabetik Ratlarda Stevia veya Sakarin Uygulamasının Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri	51
4.3. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Yara Dokusunda MDA, NO _x ve PC Düzeyleri Üzerine Etkileri.....	52
4.4. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Yara Dokusunda GSH ve Askorbik Asit Düzeyleri Üzerine Etkileri	54
4.5. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Serum AST, ALT, HDL, LDL, TG ve CHOL Düzeyleri Üzerine Etkileri	56
4.6. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Yara Dokusunda MMP-2, MMP-9 ve Kolajen Düzeyleri Üzerine Etkileri.....	61
4.7. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Serum TAS ve TOS Düzeyleri ile OSI Değeri Üzerine Etkileri.....	65
4.8. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Serum IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α Düzeyleri Üzerine Etkileri	68
4.9. Yara Boyutu ve Yara Kapanma Oranı (YKO).....	72
4.10. Histolojik Değerlendirme.....	73
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
KAYNAKLAR	97
ÖZGEÇMİŞ	117

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Prediyabet tanı kriterleri	8
Çizelge 2.2. Diyabet tanı kriterleri.....	9
Çizelge 2.3. Diyabet tanı algoritması.....	9
Çizelge 2.4. Steviol glikozitlerin aktiviteleri	24
Çizelge 2.5. Steviol glikozitlerin glisemik etkileri	28
Çizelge 2.6. Stevia'nın potansiyel biyoaktif metabolitleri ve diyabetik hastalığa karşı etki biçimleri	30
Çizelge 2.7. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.....	36
Çizelge 2.8. Başlıca reaktif oksijen türleri.....	40
Çizelge 2.9. Endojen Antioksidanlar	42
Çizelge 2.10. Ekzojen Antioksidanlar	42
Çizelge 3.1. Deney grupları	46
Çizelge 4.1. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların kan şekeri düzeyi üzerindeki etkileri.....	49
Çizelge 4.2. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların vücut ağırlığı üzerindeki etkileri	51
Çizelge 4.3. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda MDA, NO _x ve PC düzeyleri üzerine etkileri.....	53
Çizelge 4.4. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda GSH ve askorbik asit düzeyleri üzerine etkileri	55
Çizelge 4.5. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının serum AST, ALT, HDL, LDL, TG ve CHOL düzeyleri üzerine etkileri.....	58
Çizelge 4.6. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri üzerine etkileri	62
Çizelge 4.7. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda kolajen düzeyleri üzerine etkileri.....	64
Çizelge 4.8. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının serum TAS düzeyleri ve TOS düzeyleri ile OSI değerleri üzerine etkilere	66

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.9. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının serum IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α düzeyleri üzerine etkileri.....	69
Çizelge 4.10. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara boyutu ve yara kapanma oranı üzerine etkileri	72
Çizelge 4.11. Dokuların histolojik skorları.....	86



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Tatlandırıcıların sınıflandırılması	11
Şekil 2.2. Sakkarozun kimyasal yapısı	12
Şekil 2.3. Glikoz ve fruktozun kimyasal yapıları	12
Şekil 2.4. Sakarinin kimyasal yapısı	14
Şekil 2.5. Aspartamın kimyasal yapısı.....	15
Şekil 2.6. Neotamın kimyasal yapısı.....	16
Şekil 2.7. Sukralozun kimyasal yapısı	17
Şekil 2.8. Alitamın kimyasal yapısı	17
Şekil 2.9. Trehalozun kimyasal yapısı	18
Şekil 2.10. Asesulfam potasyumun kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.11. Siklamatin kimyasal yapısı	19
Şekil 2.12. (A) Steviosit ve (B) rebaudiozit A'nın kimyasal yapıları.....	22
Şekil 2.13. Luo han guo ekstraktının kimyasal yapısı	25
Şekil 2.14. Taumatinin kimyasal yapısı	25
Şekil 3.1. Deneysel tasarım ve sonuçlar	47
Şekil 4.1. Uygulama öncesi gruplara ait kan glikoz düzeyleri	50
Şekil 4.2. Uygulama sonrası gruplara ait kan glikoz düzeyleri	50
Şekil 4.3. Grupların kan glikoz düzeyindeki azalma oranı	51
Şekil 4.4. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların vücut ağırlığı üzerindeki etkileri	52
Şekil 4.5. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların MDA düzeyleri üzerindeki etkileri	53
Şekil 4.6. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların NO _x düzeyleri üzerindeki etkileri	54
Şekil 4.7. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların PC düzeyleri üzerindeki etkileri	54

Şekil	Sayfa
Şekil 4.8. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların GSH düzeyleri üzerindeki etkileri	56
Şekil 4.9. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların AA düzeyleri üzerindeki etkileri	56
Şekil 4.10. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların AST düzeyleri üzerindeki etkileri	58
Şekil 4.11. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların ALT düzeyleri üzerindeki etkileri	59
Şekil 4.12. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların HDL düzeyleri üzerindeki etkileri	59
Şekil 4.13. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların LDL düzeyleri üzerindeki etkileri	60
Şekil 4.14. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TG düzeyleri üzerindeki etkileri	60
Şekil 4.15. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların CHOL düzeyleri üzerindeki etkileri	61
Şekil 4.16. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların MMP-2 düzeyleri üzerindeki etkileri	63
Şekil 4.17. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların MMP-9 düzeyleri üzerindeki etkileri	64
Şekil 4.18. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların kolajen düzeyleri üzerindeki etkileri	65
Şekil 4.19. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TAS düzeyleri üzerindeki etkileri	66
Şekil 4.20. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TOS düzeyleri üzerindeki etkileri	67
Şekil 4.21. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların OSI değeri üzerindeki etkileri	68
Şekil 4.22. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların IL-1b düzeyleri üzerindeki etkileri	70
Şekil 4.23. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların IL-1 α düzeyleri üzerindeki etkileri	71
Şekil 4.24. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TNF- α düzeyleri üzerindeki etkileri	72

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.25. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların YKO üzerindeki etkileri	73
--	----



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Stevia rebaudiana</i>	20
Resim 2.2. <i>Stevia rebaudiana</i> ekili tarla.....	21
Resim 2.3. Kurutulmuş <i>Stevia</i> yaprakları	22
Resim 4.1. Grup A'ya ait histolojik görüntüler	74
Resim 4.2. Grup A'ya ait histolojik görüntüler	75
Resim 4.3. Grup B'ye ait histolojik görüntüler.....	76
Resim 4.4. Grup B'ye ait histolojik görüntüler.....	77
Resim 4.5. Grup C'ye ait histolojik görüntüler.....	78
Resim 4.6. Grup C'ye ait histolojik görüntüler.....	79
Resim 4.7. Grup D'ye ait histolojik görüntüler	80
Resim 4.8. Grup D'ye ait histolojik görüntüler	81
Resim 4.9. Grup E'ye ait histolojik görüntüler.....	82
Resim 4.10. Grup E'ye ait histolojik görüntüler.....	83
Resim 4.11. Grup F'ye ait histolojik görüntüler	84
Resim 4.12. Grup F'ye ait histolojik görüntüler	85
Resim 4.13. Tüm gruplara ait histolojik görüntüler.....	85
Resim 4.14. Tüm gruplara ait histolojik görüntüler.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	yüzde
$\mu\text{mol/l}$	mikromol/litre
G	gram
kg	kilogram
kcal	kilokalori
mg	miligram
mg/dl	miligram/desilitre
mg/l	miligram/litre
nmol/l	nanomol/litre
Kısaltmalar	Açıklamalar
8-OHG	8-Hidroksiguanin
AA	Askorbik asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AD	Adipöz Doku
ADI	Kabuledilebilir Günlük Alım
AESR	Aqueous Extract of Stevia rebaudiana (Stevia rebaudiana sulu ekstresi)
AGE	Advanced Glycation end Product (İleri Glikasyon Sonlanma Ürünü)
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALT	Alanin transaminaz
ANOVA	Analysis of Variance (Varyans Analizi)
AST	Aspartat transaminaz
ATP	Adenozin trifosfat
C	Collagen (Kolajen)
DM	Dermis
DM	Diabetes mellitus

Kısaltmalar**Açıklamalar**

DNA	Deoksiriboz nükleik asit
DPPH	1-1-difenil 2-pikril hidrazil
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ED	ED: Epidermis
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
EPC	Endothelial Progenitor Cell (Endotelial Progenitor Hücre)
FAO	Food and Agriculture Organization (Gıda ve Tarım Örgütü)
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
G	Granülasyon
GRAS	Genel Olarak Güvenli
GSH4	Glutatyon
GÜDAM	Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi
H&E	Hematoksilen-Eozin
HbA1c	Glikosile Edilmiş Hemoglobini
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HF	Hair Follicle (HF: Saç folikülü)
IL-1	İnterlökin-1
IL-10	İnterlökin-10
IL-1α	İnterlökin-1 α
IL-1β	İnterlökin-1 β
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IκB	Ikappa B
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee (FAO/WHO Ortak Uzman Komitesi)
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Kısaltmalar**Açıklamalar**

LPS	Lipopolisakarit
MDA	Malondialdehit
MMP	Matriks metaloproteinaz
MMP-2	Matriks metaloproteinaz-2
MMP-9	Matriks metaloproteinaz-9
MTC	Masson Trikrom
NADPH	Nikotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat)
NBS	Nişasta Bazlı Şeker
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NO_x	Nitrik oksit
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
O_x-LDL	Oksitlenmiş Lipoprotein
PC	Protein Karbonil
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PEG2	Prostaglandin E2
PG	Plazma Glikozu
RA	Rebaudiosit A
RCT	Reaktif Klor Türleri
RNT	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SG	Steviol Glikozit
ST	Steviosit
STZ	Streptozotosin
TAS	Total Antioksidan Seviyesi
TGF-β	Transforming growth factor-beta (Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta)
TIMP	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri)
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- α
TOS	Total Oksidan Seviyesi

Kısaltmalar**Açıklamalar****WHO**

World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

YKO

Yara Kapanma Oranı

 α -SMA

lpha-Smooth Muscle Actin (Alfa-Düz Kas Aktini)



1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi üzerinde uzun zamandır çok tartışılmakta ve çalışılmaktadır. Tıp alanındaki gelişmelerle birlikte yara tedavisinde ilerlemeler yaşanmaktadır. Çok eski çağlardan beri bitki ekstraktları yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (Kisacik ve Güneş, 2017). Özellikle son yıllarda bazı hastalıkların ciddi bir şekilde artması, sentetik ilaçların yan etkisi olması ve tedavide yetersiz kalması ve bitkilerin tedavi edici özelliklerinin araştırılıp kullanılmalarına neden olmuştur. Yara iyileşmesinde etkili olan bu tıbbi bitkilerin çoğu bilimsel literatürde yerini almaktadır. Bitkisel ilaçların zengin içerikleri ile vücudun birçok bölgesinde etkili olabilmesi, sentetik ilaçların ise tek bir bölgeye etki etmesi nedeniyle geniş kitleler tarafından kullanılabilir (Dorai, 2012).

1980'li yıllardan günümüze kadar uzanan süreçte diyabet yetişkin popülasyonda %4,7'den %8,5'e yükselmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, diyabetin 2030'da dünya çapında 7. önde gelen ölüm nedeni olacağını bildirmiştir (Hussein, Eid, Jaliah, Taha ve Lashin, 2020). Dünya üzerinde 340 milyondan fazla kişiyi etkileyen ve çok yönlü bir metabolik hastalık olan diyabet, hastaların büyük kısmında diyabetik yaralar geliştirmektedir. Yaraların iyileşme süresi uzadıkça, iş gücü kaybı artmakta, ülke ekonomisi de olumsuz yönde etkilenmektedir. Diyabetik hastalarda, glikozu metabolize etme kabiliyeti azalmakta ve oluşan hiperglisemik koşullarla yara iyileşme sürecinde gecikmeler olmaktadır (Patel, Srivastava, Singh ve Singh, 2019).

Yara iyileşmesi; yara boyutu, derinliği ve konumu, hastanın yaşı ve lokal veya sistemik hastalığın varlığı gibi birçok makroskopik faktöre bağlı olmasının yanı sıra sitokinler, proteazlar ve reaktif oksijen türleri gibi moleküler faktörlere de bağlıdır. Yetersiz oksijen, kronik inflamasyon, fibroblast senesansı, kritik sitokin ve büyüme faktörü seviyeleri, anormal matriks metaloproteinaz (MMP) aktivitesi, bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyon gibi birçok faktör yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır. Kronik yara sınırlarında fibroblast ve keratinosit proliferasyonu inhibe edilmektedir. Bunun yanı sıra kronik yaralarda sitokin ve Tip II Transformasyon Edici Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β) reseptörü gibi büyüme faktörü reseptörleri down regüle olabilmektedir (Morton ve Phillips, 2016).

Uzun süren yara tedavisinin getirdiği ekonomik zorlukların yanı sıra, hastaların psikolojik olarak olumsuz yönde etkilenmeleri ve günlük rutinlerine dönememeleri de önemli sorunlar

oluşturmaktadır. Yaraların iyileşme süresini kısaltmak için yara bakımında kullanılan topikal ajan ve pansuman malzemesi çeşitleri giderek artmaktadır (Kisacik ve Güneş, 2017).

Artan şeker (sakkaroz) tüketimi, obezite gibi çeşitli beslenme ve tıbbi problemlerle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle şeker yerine düşük kalorili tatlandırıcılar araştırılmaktadır. Düşük kalorili şeker ikamelerinin önemli bir kısmı yüksek yoğunluklu tatlandırıcılar olarak bilinmekte olup sakkarozdan en az 50-100 kat daha tatlıdır. Günümüzde dünya pazarındaki en yaygın yüksek yoğunluklu tatlandırıcılar yapay bileşiklerden yapılmaktadır. Bu tür yapay tatlandırıcılar şekerin tadının yerini tam olarak tutmamaktadır ve Sakarin gibi bazı yapay tatlandırıcı türleri, yoğun olarak kullanıldıklarında potansiyel mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir (Gasmalla, Yang, Musa, Hua ve Ye, 2017). Bu nedenle, sofr şeker i ikamesi olarak düşük kalorili doğal tatlandırıcılara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm dünyada bitkisel tedavilere ilgi giderek artmakta olup Amerika Birleşik Devletleri'nde bitkisel tedavi kullanma sıklığı % 86, Almanya'da ise % 52'dir. Ülkemizdeki kullanım sıklığı ile ilgili istatistiksel bir veri olmamasına rağmen, çok sayıda hastanın tıbbi tedavinin yanı sıra bitkisel tedavilere de başvurduğu bilinmektedir (Durusoy ve Ulusoy, 2007). Anadolu kültüründe de bitkisel ürünlerin kolay elde edilebilmesi ve uygun miktarda kullanıldıklarında yan etkiye neden olma olasılığının düşük olması nedeniyle yara tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (Süntar ve diğerleri, 2010).

Şeker otu olarak da bilinen *Stevia rebaudiana* bitkisi dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmasa da literatürde birçok hastalığı önleyici ve tedavi edici olarak kullanıldığını belirten yayınlara rastlamak mümkündür. Stevia ekstraktı tüketiminin ratlarda kolesterol, trigliserit, LDL düzeylerini önemli ölçüde azaltması, HDL düzeylerini ise artırması stevia ekstraktının hipolipidemik etkisi olduğunu göstermektedir (Sharma, Mogra ve Upadhyay, 2009; Hossain ve diğerleri, 2011; Ahmed ve diğerleri, 2018; Elanga, Massoud, Yousef ve Mohamed, 2016; Akbarzadeh ve diğerleri, 2015; Abdel-Aal ve diğerleri, 2021). Stevia'nın (1 ml/kg) ve nano-Stevia'nın (1 ml/kg) intragastrik olarak uygulanması sonrası erkek diyabetik ratlarda hipergliseminin, anksiyojenik etkinin ve hafıza bozukluğunun tersine çevirildiği belirtilmiştir (Khakpai ve diğerleri, 2023). Stevia yapraklarının, hipoglisemik etkisinin yanı sıra diyabetik ratlarda oksidatif stresi azaltarak karaciğer ve böbrek hasarını hafifletmede de önemli bir rolü bulunmaktadır (Shivanna, Naika, Khanum ve Kaul, 2013). Brezilya ve Paraguay'da çok uzun yıllardan beri doğal tatlandırıcı ve antihiperglisemik ajan

olarak kullanılmakta olan *Stevia rebaudiana* içerdiği steviol glikozitler (steviosid, rebaudiosid A, steviolbiosid, dulcosid A) sayesinde sakkarozdan 200-350 kat tatlı olma özelliğe sahiptir. Günümüzde tüm dünyada, obezite, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardaki ciddi artışa bağlı olarak şekersiz (tatlandırıcı içeren) ve kalorisiz gıdaların kullanımının önemi gün geçtikçe daha da artmaktadır (Geuns, 2003). Fonksiyonel özellikler ve etkileri açısından çeşitli üstünlüklere sahip *stevia* bitkisi özellikle diabetik hastalar ve kalori kısıtlaması yapan kişilerin kullanabileceği ısıya dayanıklı ve kalorisiz doğal bitkisel bir tatlandırıcıdır (Goyal, Samsheer ve Goyal, 2010).

Yapılan bazı çalışmalarda sulu *Stevia rebaudiana* ekstraktı uygulanan yaralarda hücre dışı matriksin önemli bir proteini olan ve yara mukavemetine katkıda bulunan kolajenin devrinin ve buna bağlı olarak da granülasyon dokusunun hidroksiprolin içeriğinin arttığı gösterilmiştir (Pattanayak ve diğerleri, 2008). Kolajenin parçalanması sonucu serbest hidroksiprolinin ve peptitlerinin serbest bırakılması gerçekleşir. Dolayısıyla hidroksiprolinin ölçümü, kolajen devri için bir indeks olarak kullanılabilir (Sasidharan ve diğerleri, 2012). Araştırmalar eksizyon yara modeli uygulanan farelerde *Stevia rebaudiana*'nın yara iyileştirmesini teşvik edici aktivite sergilediğini, ancak etkinin konsantrasyonla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Uygun konsantrasyonda epitelizasyon periyodunun azalması, granülasyon dokusu oluşumu, kolajen sentezi ve yara kasılma oranının arttığı görülmüştür (Das, 2013).

S. rebaudiana'nın güçlü bir radikal temizleyici ve oksidatif DNA hasarını engelleyici aktivitesi bulunmaktadır (Ghanta, Banerjee, Poddar ve Chattopadhyay, 2007). Ratlar üzerinde yapılan bir çok çalışmada *Stevia*'nın oksidatif stres riskini azaltabileceği ve ratları streptozotosin kaynaklı diyabete karşı koruyabileceği belirtilmiştir (Shivanna ve diğerleri, 2013). *Stevia* ekstraktlarının antioksidan özelliği göstermesinin sebebi içerdiği fenolik bileşikler olduğu düşünülmektedir (Karagöz ve Demirdöven, 2018; Shukla, Mehta, Bajpai ve Shukla, 2009; Bursac Kovacevic ve diğerleri, 2018; Özdemir, Başer ve Çakır, 2014; Kunt ve Cevher, 2023; Pandiyan, I, Srisakthi ve Shanmugam, 2023). Papaefthimiou, Kontou, Bagos ve Braliou (2023), *stevia* ekstraktının antioksidan özellikleri sayesinde çeşitli hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebileceğini bildirilmiştir. *Stevia rebaudiana*'nın antiinflamatuvar etkisinin varlığı ise hem in vivo hem in vitro ortamda bir çok çalışma ile ortaya konmuştur (Cai ve diğerleri, 2023; Yasukawa, Kitanaka ve Seo, 2002; Boonkaewwan, Ao, Toskulkao ve Rao, 2008; Sehar, Kaul, Bani, Pal ve Saxena, 2008; Kunt

ve Cevher, 2023; Yasukawa ve diğerleri, 2002; Ramos-Tovar ve diğerleri, 2019; Pandiyan ve diğerleri, 2023). Han ve diğerleri (2023), tarafından yapılan çalışmada steviosid ile tedavi edilen farelerde periodontal dokulardaki alveolar kemik rezorpsiyonunun ve inflamasyonun azaltılabildiğini gösterilmiştir. Mehmodd ve diğerleri (2022), stevia ekstraktındaki polifenollerin böbrek inflamasyonunun tedavisinde uygulanabileceğini önermiştir.

Yara iyileşmesi ve bakımı için gelişen tıp, bilim ve teknoloji alternatif yara ürünlerinin gelişmesine olanak vermiştir. Bu ürünlerde özellikle antioksidan özellikleri nedeni ile bitkilere yönelinmiştir. Yapılan çalışmalarla stevia ekstraktının antioksidan (Karagöz ve Demirdöven, 2018; Shukla ve diğerleri, 2009; Bursac Kovacevic ve diğerleri, 2018; Özdemir ve diğerleri, 2014; Kunt ve Cevher, 2023; Pandiyan ve diğerleri, 2023; Ghanta ve diğerleri 2007; Deshmukh, Fernandes, Akarte ve Emmanuel, 2007; Alshawwa ve diğerleri, 2022; Carrera-Lanestosa ve diğerleri, 2020), antimikrobiyal (Khatun, Muhit, Hossain, Al-Mansur ve Rahman, 2022; Alshawwa ve diğerleri, 2022; Pandiyan ve diğerleri, 2023; Myint ve diğerleri (2023), antiinflamatuvar (Cai ve diğerleri, 2023, Yasukawa ve diğerleri, 2002; Boonkaewwan ve diğerleri, 2008; Sehar vd., 2008; Kunt ve Cevher, 2023; Yasukawa ve diğerleri, 2002; Ramos-Tovar ve diğerleri, 2019; Pandiyan ve diğerleri, 2023; Han ve diğerleri, (2023); Mehmood ve diğerleri (2022); Myint ve diğerleri (2023), antikanser (Iatridis, Kougioumtzi, Vlataki, Papadaki ve Magklara, 2022; Alshawwa ve diğerleri, 2022), antihiperglisemik (Assaei ve diğerleri, 2016; Aghajanyan, Ovsisyan ve Trchounian, 2017; Carrera-Lanestosa ve diğerleri, 2020; Chowdhury ve diğerleri, 2022; Kunt ve Cevher, 2023), antihiperlipidemik (Sharma ve diğerleri, 2009; Hossain ve diğerleri, 2011; Ahmed ve diğerleri, 2018; Elanga ve diğerleri, 2016; Akbarzadeh ve diğerleri, 2015; Abdel-Aal ve diğerleri, 2021) ve antidiyabetik (Hameed ve diğerleri, 2023; Myint ve diğerleri, 2020; Ahmad ve Ahmad, 2018; Abdel-Aal, Abdel-Rahman, Al Bayoumi ve Ali, 2021; Perumal, Manickam, Bang, Velmurugan ve Oh, 2016; Padilla-Mayne ve diğerleri, 2024; Cabeça ve diğerleri, 2023) gibi bir çok etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Ancak diyabetik yaralarda oksidatif stres üzerine etkisine dair kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Stevia ekstraktının diyabetik yara dokusunda oksidan olaylar üzerine olumlu etki ederek yara iyileşmesindeki önemli sorunların tedavisi için bir kaynak oluşturup oluşturamayacağı, diyabetik yara iyileşmesinin proliferasyon aşamasında doğal tatlandırıcı Stevia'nın uygun dozu olumlu etki göstererek diyabetik yara iyileşmesinin sebep olduğu düzensizliklere cevap verip veremeyeceği, doğal tatlandırıcı Stevia ile diyabet hastaları tarafından yaygın olarak kullanılan yapay tatlandırıcı Sakarinin hem oksidatif olaylar hem de yara iyileşmesindeki

cevapları açısından kıyaslandığında aralarında fark bulunup bulunmadığı sorularına cevap aranması sonucu bu tez çalışmasının yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu tez çalışmasında Stevia'nın diyabetik yaralarda kullanılabilirliğini test etmek, belirtilen doz ile yara iyileşmesi süreçlerinde iyileşmeyi antioksidatif etkisiyle desteklediğini ve proliferatif oluşumlardaki etkinliğini biyokimyasal verilerle ortaya koymak, Stevia ekstraktının iyileştirici etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Yüz yıldan beri tatlandırıcı olarak kullanılan Sakarin (Frija ve diğerleri, 2019) günümüzde hala yiyecek ve içeceklerde en yaygın kullanılan ve düşük kaloriye sahip olan bir tatlandırıcıdır (Yılmaz, 2016). Yapılan çalışmalarda Sakarin'in yumurtalıklar üzerinde olumsuz biyolojik etkilere olduğu (Jiang, Qi, Wei, Q ve Shi, 2018), proinflatuar metabolitleri arttırdığı, antiinflatuar metabolitleri azalttığı, bağırsak mikrobiyotasını ve metabolik fonksiyonlarını değiştirerek farelerde karaciğer iltihabına neden olduğu (Bian ve diğerleri, 2017), bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişikliğin glikoz intoleransının artmasına yol açtığı (Suez ve diğerleri, 2014) bildirilmiştir. Bian ve diğerleri (2017), altı aylık Sakarin maruziyetinden sonra fare karaciğerinde inflamasyon araçları iNOS ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'nın ekspresyonunun arttığını, yüksek iNOS ve TNF- α ekspresyonunun da karaciğer iltihabına yol açtığını ortaya koymuştur. Ayrıca yapay tatlandırıcıların oksidatif stresi indükleyebildiği (Ibragić ve diğerleri, 2021; Mourad ve Noor, 2011) ve bu durumun bakterilerde antibiyotik direncinin gelişmesine sebep olduğu (Dwyer ve diğerleri, 2009; Jin ve diğerleri, 2011; Kohanski ve diğerleri, 2010) rapor edilmiştir. Yu ve Guo (2022), Sakarin dahil dört farklı yapay tatlandırıcının Gram negatif ve pozitif bakterilere karşı antibiyotik benzeri antimikrobiyal aktivite gösterebildiğini bildirmiştir. Bu çalışmada; yaygın olarak kullanılan yapay tatlandırıcı Sakarin'in ve doğal tatlandırıcı Stevia'nın farklı dozları karşılaştırılarak yara iyileşmesindeki özellikle oksidatif stres üzerine olan etkileri aydınlatılmaya çalışılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

Diyabet (DM), insülin sekresyonundaki bozukluklar, insülin direnci ya da her ikisi gibi sebeplerden glikoz seviyesindeki artış ile meydana gelen en yaygın metabolik hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), diyabetin 2030 yılında küresel anlamda yedinci sırada gelen ölüm nedeni olacağını bildirmektedir (Jan, Habib, Shinwari, Ali ve Ali, 2021).

2.2. Diyabetin Sınıflandırılması

2.2.1. Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet kalıtsal poligenik bir otoimmün hastalıktır. İnsülin eksikliğinin sonucunda hiperglisemi oluşmasıyla karakterizedir. Dünya üzerinde her ülke farklı sıklıkta rastlanmasına rağmen ortalama 250 kişiden biri bu hastalıktan muzdariptir. Araştırmalara göre bu hastalığın erkeklerde görülme oranı daha fazladır. Son 25 yılda bu hastalığa dair bilgiler hızla artmaktadır (DiMeglio, Evans-Molina ve Oram, 2018).

Tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturan Tip 1 diyabetin insan sağlığı açısından ciddi etkileri vardır. Hastalığın başlangıcını tetikleyen etmenler çok bilinmemektedir. Tip 1 diyabet hastası olan kişilerde multidisipliner sağlık ekibi tarafından bakım uygulanması gerekir. Kan şekeri takibi, insülin kullanımı, yemek planlanması ve komplikasyon oluşumunun izlenmesi amacıyla yapılan taramalar gibi birçok yönden dikkat gerektiren uygulamalar yapılmaktadır (Daneman, 2006).

2.2.2. Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet insüline bağımlı olmayan diyabettir ve diyabet hastası olarak adlandırılan kişilerin yaklaşık %90'ı tip 2 diyabettir. Çoğu zaman genetik, çevre şartları, beslenme gibi etmenlerle ilişkilidir. Bu hastalık sebebiyle böbrek yetmezliğine, görmede bozukluğa, diyabetik ayağa ve kardiyovasküler hastalıklara sebebiyet vermektedir. Bunun sonucunda ise yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerin, sağlıklı bireylere göre

ölüm oranlarının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. 2011 yılında dünyada yaklaşık 4,6 milyon kişinin tip 2 diyabettenden öldüğünü bildirmiştir (Santos ve diğerleri, 2022).

Hiperglisemi sebebiyle oluşan Tip 2 diyabet, insülin direnci ve pankreatik β -hücre disfonksiyonu ile karakterize edilmektedir. Obeziteye bağlı insülin direncinin gelişiminde rol aldığı öne sürülen ilk inflamatuvar yapıcı proinflamatuvar faktör TNF- α idi. Obez kemirgenlerin yağ dokusunda, insülin sinyalleşmesinin güçlü bir negatif düzenleyicisi olan TNF- α 'nın salgıladığı gösterilmiştir. TNF- α , adiposit lipolizini uyarıp yüksek serum serbest yağ asidi konsantrasyonları oluşturup insülin duyarlılığının azalmasına yol açabilmektedir. Birçok araştırma obezite ve obeziteye bağlı insülin direncinin inflamasyonla yakından ilgili olduğunu göstermektedir (Wang ve diğerleri, 2016).

2.3. Diyabetin Tanı Kriterleri

Önümüzdeki 25 yıl içinde ise 700 milyon kişinin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir. Bu sayısının artmasıyla birlikte diyabetik yaraların geç iyileşmesi başta olmak üzere diyabetin neden olduğu birçok problem ortaya çıkmaktadır (Li ve Wu, 2022).

Aşağıda Çizelge 2.1’de prediyabet tanı kriterleri, Çizelge 2.2’de ise diyabet tanı kriterleri ve Çizelge 2.3’te diyabet tanı algoritması verilmiştir.

Çizelge 2.1. Prediyabet tanı kriterleri (Uygur ve Gogas Yavuz, 2017)

Plazma Glikozu (PG)		
Riskli Grup	Açlık (mg/L)	Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)’nde 2. saat plazma glukozu
Bozulmuş Açlık Glikozu	100-125	
Bozulmuş Glikoz Toleransı		140-199
HbA1c		% 5,7–6,4

Çizelge 2.2. Diyabet tanı kriterleri (Uygur ve Gogas Yavuz, 2017)

Açlık kan glukoz düzeyi	≥ 126 mg/dl
Raslantısal plazma glukozu+ diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2. saat plazma glukozu	≥ 200 mg/dl
Hemoglobin A1c (%)	$\geq \%6,5$

Yukarıdaki kriterlerden birinin olması diyabet tanısı için yeterlidir.

Çizelge 2.3. Diyabet tanı algoritması (Uygur ve Gogas Yavuz, 2017)

Glukoz testi	Aralık	Teshiş
Açlık kan glukoz düzeyi(mg/dl) (8 saatlik açlık sonrasında)	≥ 126 100-125 <100	Diyabet Bozulmuş açlık glukozu Normal
75 g glukoz yüklemesinin 2 saatlik oral glukoz tolerans testi(mg/dl)	140-199 <140	Bozulmuş glukoz toleransı Normal
Hemoglobin A1c (%)	$\geq 6,5$ 5,7-6,4 $\leq 5,7$	Diyabet Diyabet riski yüksek Normal

2.4. Diyabetin Komplikasyonları

Oksidatif stres ve şeker hastalığı arasında ilişki bulunmaktadır. Çok kararsız reaktif türler olan serbest radikaller kısa ömürlü reaktiflerdir. Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içermekte olup hücre bileşenlerinin oksidasyonuna sebep olur. Böylece hücrelerde tahribata sebep olmaktadır. Hiperglisemi ile birlikte serbest radikal üretimini de uyarabilmektedir. Vücudun bağışıklı sistemi zayıfladığında, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) oluşumu nötralize edilemez ve oksidatif stres oluşur. ROS ve antioksidanlar arasındaki dengesnin bozulması insan sağlığına zarar verir. Serbest radikaller, gen ekspresyonunu değiştirmenin yanı sıra hücre içindeki sinyal yollarını da tetiklemektedir. Bunlar da insülin direncine yol açan glukoz taşıma aktivitesi ile bağlantı halindedir. Diyabette oluşan ROS, hücresel mekanizmaların zarar görmesine neden olmasının yanı sıra oksidatif stres nedeniyle insülin direncini de artırır (Chandra, Singh, Dwivedi ve Jain, 2019).

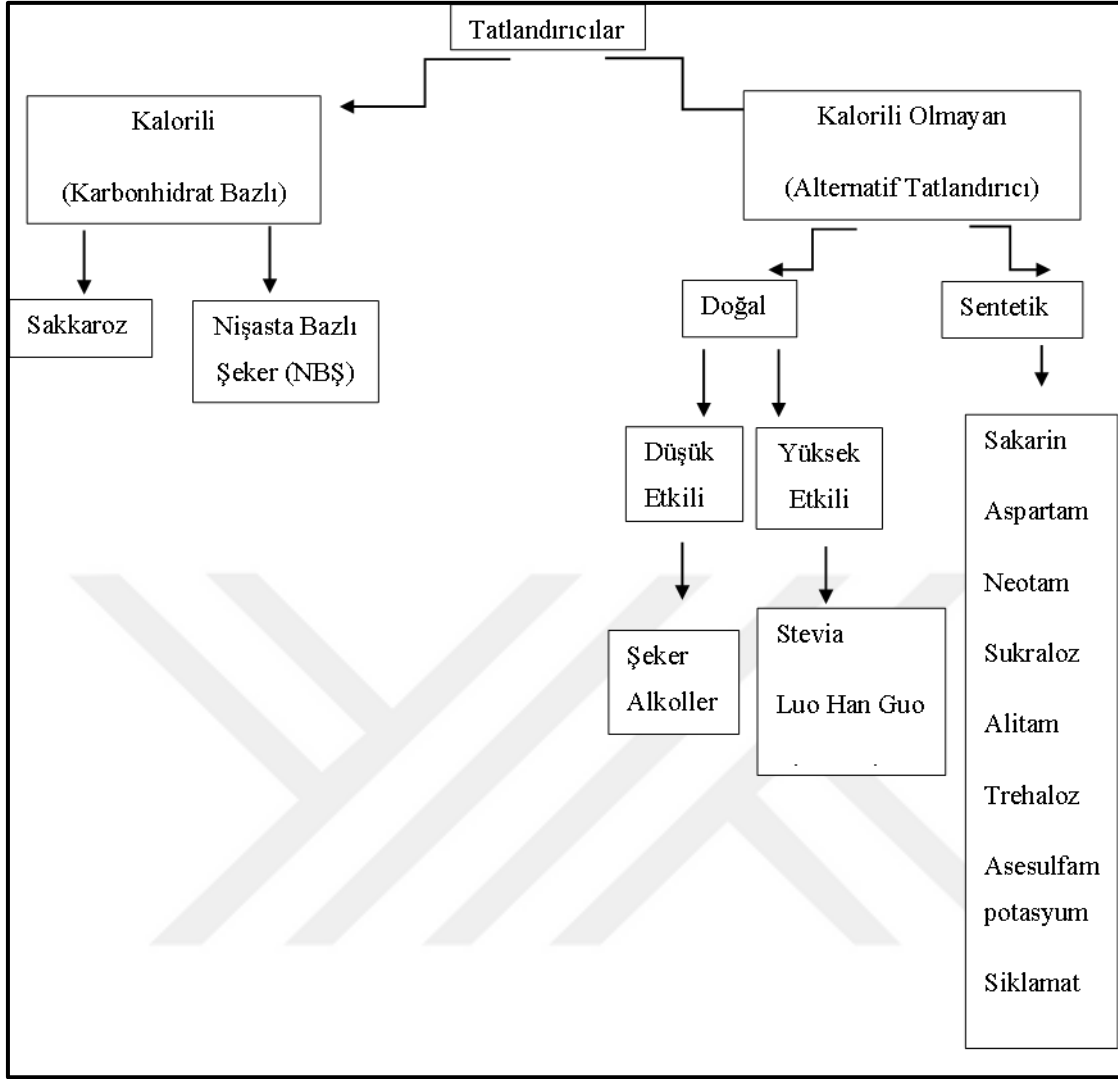
Mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklar sonucu majör morbidite ve mortalite oluşur. Bu da diyabetle ilişkilendirilmektedir. Sonucunda oluşan komplikasyonların önlenmesi, azaltılması ve yönetilmesi amacıyla çeşitli yaklaşımlar geliştirilmektedir (Daneman, 2006).

Lipid profilini değiştiren diyabet, hücrelerin lipid peroksidasyonuna daha duyarlı olmasına sebep olur. Oksitlenmiş Lipoproteinlerin (O_x-LDL) diyabetteki kardiyovasküler komplikasyonlara etkisini olduğuna ve LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) oksidasyonunu arttırdığına dair literatür bilgileri bulunmaktadır. Lipidlere, proteinlere ve DNA'ya hasar verebilmekte olan serbest radikallerin diyabetik komplikasyonlarda önemli rolü vardır. Diabetes mellitusla birlikte kalp-damar hastalıkları, felç, diyabetik ayak ülseri, nöropati, nefropati ve retinopati gibi oksidatif strese bağlı komplikasyonlar oluşabilmektedir (Chandra ve diğerleri, 2019).

2.5. Tatlandırıcılar

Tatlandırıcılar doğal (Stevia) veya yapay (aspartam, asesülfam, sodyum siklamat, sukraloz) olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Çoğu tatlandırıcı sakkarozla göre yüksek tatlılık derecesine sahiptir. Kalorisiz tatlandırıcıların sakkaroz yerine kullanımı, obezite ve diyabeti kontrol etmede yarar sağlanmaktadır (Nascimento ve diğerleri, 2021). Beslenme alışkanlıkları sebebiyle oluşan kronik hastalıkları azaltmak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sakkaroz (sofra şekeri) tüketiminin azaltılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. DSÖ'ye göre toplam enerji alımının %10'undan fazla serbest şeker kullanılmamalıdır. Düşük glisemik ve insülinemik indeksli ve karyojenik olmayan özelliklere sahip birçok tatlandırıcı, daha düşük kalorili ve şekeri azaltılmış gıda üretiminde kullanılmaktadır (Campostrini, Díaz, Rivero ve Sosa, 2022).

Tatlandırıcılar, Şekil 2.1.'de görüldüğü üzere kimyasal yapılarına göre kalorili olan (karbonhidrat türü) tatlandırıcılar ve kalorili olmayan (alternatif tatlandırıcılar) olmak üzere iki ana guruba ayrılmaktadır.



Şekil 2.1. Tatlandırıcıların sınıflandırılması (Karagöz ve Demirdöven, 2018)

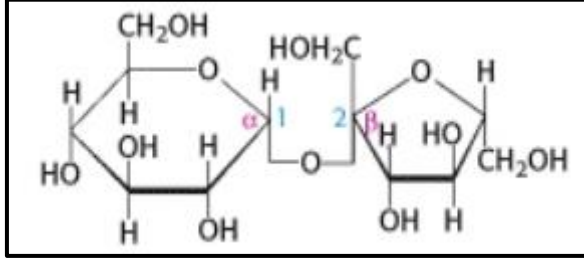
2.5.1. Kalorili tatlandırıcılar

Karbonhidrat bazlı tatlandırıcılardır. Sakkaroz ve nişasta bazlı şeker bu gruptadır. (Karagöz ve Demirdöven, 2018).

Sakkaroz

Glikoz ve fruktoz, bitkisel karbonhidratların temelini oluşturan basit şekerlerdir. Daha çok meyvelerde bulunmaktadır. Glikoz ve fruktozun birleşimi ile oluşan sakkaroz ise birçok gıdada tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Sakkaroz'un formülü $C_{12}H_{22}O_{11}$ formülüyle gösterilir. Sadece bitkiler tarafından üretilen sakkaroz insan metabolizması için çok önemlidir. Beyaz, kokusuz, kristalli ve saf yapıdadır. Şeker kamışı veya şeker pancar belirli

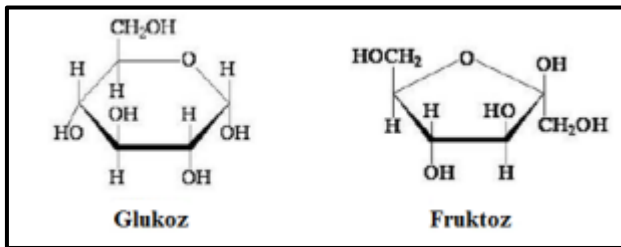
işlemlerden geçirildikten sonra %99,9 saflıkta sakkaroz elde edilir. Son 50 yılda yiyecek ve içeceklerde sakkaroz veya yüksek fruktozlu mısır şuruplarının kullanımının artmasının obezite ve diyabete neden olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Topsakal, 2018). Sakkarozun kimyasal yapısı Şekil 2.2.'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Sakkarozun kimyasal yapısı (Yiğit, 2010)

Niştasta bazlı şeker

Mısır niştastasının önce glukozu, sonra da bu glukozun enzimatik izomerizasyonu ile fruktoza dönüştürülmesi ile niştasta bazlı şeker (yüksek fruktozlu mısır şurupları) elde edilir. Glikoz ve fruktozun kimyasal yapıları Şekil 2.3.'te verilmiştir. Doğal ve besleyici tatlandırıcılardır. Sakkarozu tatlılık, kalori ve metabolizma açısından benzerdir. Birçok tatlının yapımında kullanılır. Niştasta bazlı şekerle vücuda yüksek miktarda alınan fruktoz nedeniyle sağlık açısından olumsuz etkiler oluşur. Fazlasının karaciğerde trigliserid olarak depolanmasıyla birçok hastalık riski beraberinde gelir. Normaden daha az insülin salgılanması, doyma hissini geciktirir veya ortadan kaldırır (Karaoğlu,2014).



Şekil 2.3. Glikoz ve fruktozun kimyasal yapıları (Örek ve Mertoğlu, 2020)

2.5.2. Kalorili olmayan tatlandırıcılar

Kalorili olmayan tatlandırıcılar doğal ve yapay (sentetik) olmak üzere iki grupta incelenmektedir (Karagöz ve Demirdöven, 2018).

Yapay (sentetik) tatlandırıcılar

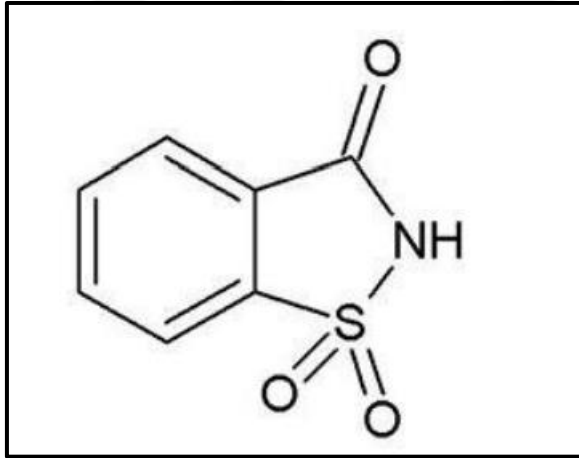
Yapay tatlandırıcılar, sentez yoluyla elde edilirler ve tatlılık dereceleri çok yüksektir. Hem kalori değerleri hem glisemik indeksleri sıfır ya da çok düşüktür (Chattopadhyay, Raychaudhuri ve Chahrabarty, 2014). Bu tatlandırıcılar; kalorisiz tatlandırıcılar, düşük kalorili tatlandırıcılar, besleyici olmayan tatlandırıcılar ya da güçlü tatlandırıcılar olarak da bilinmektedir. Düşük miktarda kullanılmaları ile vücuda kalori almadan tatlılık duygusunun yaşanabilmesi sebebiyle diyabet hastalarının yanı sıra obezite hastaları için de şekere alternatif olarak görülmektedir. Bu da çok yaygın kullanılmalarını sağlamaktadır (Bellisle ve Drewnowski, 2007; Fowler, 2016).

Obezite ve Tip 2 diyabet, diyet alışkanlıklarını ve enerji dengesinin düzenlenmesiyle vücuttaki fazla kiloların verilmesi ve sonrasında da vücut ağırlığının korunması ile önlenmektedir. Vücuda fazla miktarda şeker alımı ile beslenmedeki enerji yoğunluğu arttırıldığı takdirde yaşanan metabolik bozukluklar yeniden meydana gelebilmektedir. Şekerli gıdaların tüketimi ile obezitenin yol açtığı kardiyometabolik komplikasyonlar birbiri ile yakından ilgilidir. Dolayısıyla vücuttaki enerji dengesini düzenlemek amacıyla yüksek kalorili şekerler yerine yapay tatlandırıcılar kullanımıyla bu durumdan kaçınmak gerekmektedir. Yapay tatlandırıcılar kalorisiz olmaları ve tatlılık derecelerinin daha yüksek olmaları sebebiyle enerji alımını azaltmada umut vericidir (Pang, Goossens ve Blaak, 2021).

Sakarin

1989 yılında bulunan Sakarin, çok uzun yıllardır kullanılmakta olup kalorisiz tatlandırıcılar arasında en eski geçmişe sahip olanıdır. Tatlılık değerinin sakaroza göre 300 kat daha fazla olması, kalori değerinin sıfır olması, ısıya ve düşük pH'a dayanıklı olması gibi önemli özelliklere sahiptir. ADI (Kabuledilebilir Günlük Alım) değeri 5 mg/kg/gün olarak FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından belirlenmiştir (Shankar, Ahuja, ve Sriram, 2013). Gastrointestinal sistemde absorplanmayan ve metabolize olmayan bu tatlandırıcı, değişme uğramadan feçes ile vücuttan atılır (Lemos, Maria-Luz Fernandez ve Santos, 2018). Hakkında çok fazla araştırma yapılan Sakarin'in glisemik indeksi sıfırdır. Diğer yapay tatlandırıcılarda olduğu gibi Sakarin'in de yağ birikimine sebep olup kilo aldırıldığını düşündüren hayvan deneyleri de (Swithers, Martin ve Davidson, 2010) bulunmaktadır. Gebelik ve laktasyon döneminde plasentaya ve anne sütüne geçebildiği için

kullanılması önerilmemektedir (Shankar ve diğ erleri, 2013) Sakarin ve rebaudioside A, günlük hayatımızda kalorisiz tatlandırıcılar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır; fakat, bu tür tatlandırıcıların biyolojik mekanizmaları üzerindeki belirsizliğini korunmaktadır. Çalışmalardan birinde günlük Sakarin maruziyetinin etkilerini değerlendirmek için fareler hayvan modeli olarak kullanılmıştır. Rebaudioside A ile tedavi edilen gruplarda azalmış serum progesteron seviyeleri, Sakarin ile tedavi edilen gruplarda ise yüksek serum progesteron seviyeleri görülmüştür. Sakarin'ın yumurtalıklar üzerinde olumsuz biyolojik etkiler gösterdiği ve rebaudioside A'nın dişi ratlarda potansiyel bir steroidojenik bozucu olduğunu düşünülmektedir (Jiang ve diğ erleri, 2018). Sakarinin kimyasal yapısı  ekil 2.4.'te verilmiştir.



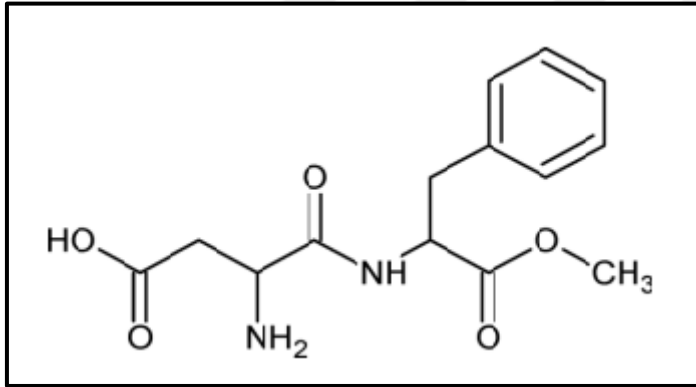
Şekil 2.4. Sakarinin kimyasal yapısı (Yılmaz, 2016)

Aspartam

Kokusuz ve beyaz renkte olan aspartam, toz halde kararlıdır. Ancak ısıya karşı dayanıklılığı düşük olduğundan pişirme için uygun değildir. Kararlılığı sadece sıcaklığın artışıyla değil, düşük pH değerlerinde de azalma gösterdiğinden asitli içeceklerde de kullanıma uygun değildir. Gram başına 4 kkal veren ve glisemik indeksi sıfır olan aspartam, aspartik asit ile fenil alaninden oluşan dipeptidin metil esteridir. Tatlılık derecesinin sakkarozdan 200 kat daha fazla olması sebebiyle az miktarı bile ürünleri tatlandırmak için yeterli olmaktadır. Ratlarda mesane kanserine sebep olduğuna dair şüpheler olduğundan 1965 yılında onay alamamıştır. Bilim insanları aspartamın kanser ve beyin hasarı ile ilişkisine ait birbiri ile çelişkili bulgular ortaya koymasına rağmen 1981 yılında FDA tarafından kuru besinlerde kullanımına onay verilmiştir (U.S. Food and Drug Administration, 1981). Tüm yiyecek ve

içecekler için genel tatlandırıcı olarak kullanımı ise 1996 yılında onaylanmıştır (U.S. Food and Drug Administration, 1983). ADI Değeri 50 mg/kg/gün olarak FDA tarafından belirlenmiştir (Shankar ve diğerleri, 2013). Kullanımı bu dozu aşmadığında nörotoksik, karsinogenik ya da başka herhangi bir olumsuz etki oluştuğu görölmemiştir (Magnuson, Burdock, Doull, Kroes ve Marsh, 2008).

Yaklaşık 100 ölkede neredeyse 6000 örende popöler olarak kullanılan kullanılan ve en yaygın tatlandırıcılardan biri olan aspartam az miktarda bile kandaki metanol konsantrasyonunu büyük ölçüde artırabilmektedir. Bazı alışmalar, aspartamın gıda alımını azalttığını ve kilo kontrolüne yardımcı olduğunu gösterirken bazı çalışmalar da iştahı uyarak kilo alımına yol açabileceğini öne sürmektedir. Karışık bulgular nedeniyle, şu anda kilo kontrolü için besleyici olmayan tatlandırıcıların kullanımına ilişkin resmi bir tavsiye bulunmamaktadır (Abdelwahab, Yousuf, Ramadan ve Elimam, 2017). Aspartamın kimyasal yapısı şekil 2.5.’te verilmiştir.



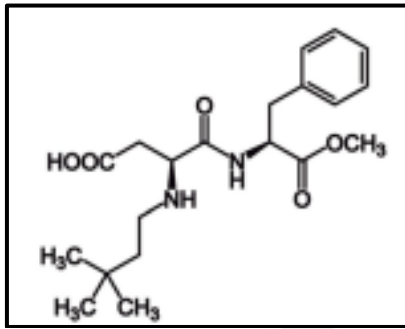
şekil 2.5. Aspartamın kimyasal yapısı (elik, 2014)

Mide-bağırsak sisteminde fenilalanin, aspartik asit ve metanole metabolize olan aspartam, fenilalanin oluşumu nedeniyle fenilketonüri hastalığı olan kişiler için tehlike oluşturmaktadır (Mackey ve Berlin, 1992) . Dolayısıyla aspartam içeren örünlerin üzerinde “fenilalanin içerir” uyarısı bulunmasını FDA tarafından zorunlu kılmıştır (Magnuson ve diğerleri, 2008).

Neotam

Kimyasal olarak aspartama benzeyen neotam renksiz ve toz haldedir. Sakkarozdan 8000 kez daha fazla tatlı derecesine sahiptir. Neotamın kimyasal yapısı şekil 2.6.’da verilmiştir. ADI

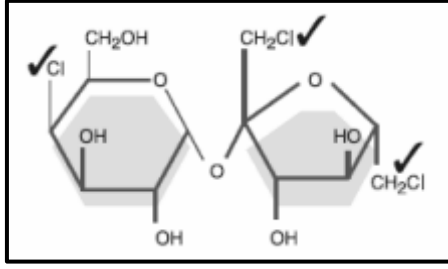
değerini 18 mg/kişi/gün olarak belirlemiş olup kuru halde kararlıdır, nem çekici değildir (U.S. Food and Drug Administration, 2002). JECFA (Joint Food and Agriculture Organization (FAO)/WHO Expert Committee) tarafından ADI 2 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir. (Joint FAO/WHO Expert Committee, 2004). Vücuttan yetmiş iki saatte atılan neotamın kalori değeri ve glisemik indeksi sıfırdır (Chattopadhyay ve diğerleri, 2014). Hidrolizi sırasında az miktarda metanol ancak sağlığa zararlı bir etkisinin olmadığı, hatta fenilketonüri hastaları için bile güvenli olduğu bildirilmiştir (Kroger, Meister ve Kava, 2006).



Şekil 2.6. Neotamın kimyasal yapısı (Ruiz-Ojeda, Plaza-Diaz ve Saez-Lara, 2019)

Sukraloz

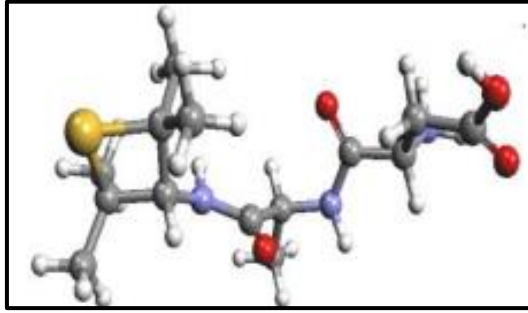
Sukraloza, FDA tarafından 1999 yılında genel amaçlı tatlandırıcı olarak kullanılmak üzere onay verilmiştir (U. S. Food and Drug Administration, 1998, 1999). Sükralozun kimyasal yapısı Şekil 2.7.'da verilmiştir. ADI değeri 5 mg/kg/gün olan sukralozun tatlılık değeri sakaroza göre yaklaşık 600 kat fazladır. Tadının şekere benzemesinin yanısıra kalori değeri ve glisemik indeksi sıfırdır. Sudaki çözünürlüğü yüksektir. Kararlı olduğu geniş bir sıcaklık ve pH aralığı vardır (Chattopadhyay ve diğerleri, 2014). Oral yolla alındığında büyük oranda sindirilmeden feçesle, az bir bölümü ise absorplanarak idrar yoluyla vücuttan dışarı atılır. Sukralozun toksik veya karsinogenik etkisinin olmadığı ve karbonhidrat metabolizmasını etkilemediği yönünde birçok çalışma bulunmaktadır. Dolayısıyla diyabetli kişiler tarafından tercih edilebilmektedir.



Şekil 2.7. Sukralozun kimyasal yapısı (Yılmaz, 2007)

Alitam

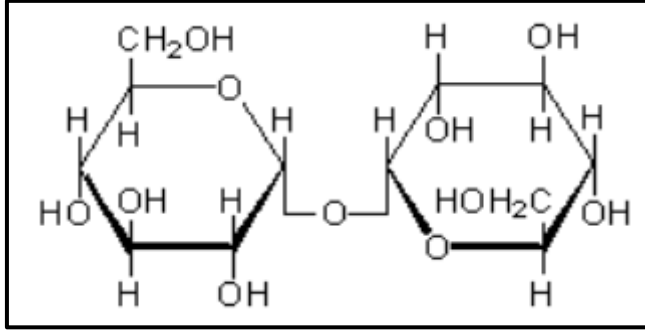
Kalori değeri ve glisemik indeksi sıfır olan, tatlılık değeri ise sakkarozdan 2000 kez daha fazla olan alitam, aspartik asit ve D-alaninamit türevinden oluşmaktadır. Alitamın kimyasal yapısı Şekil 2.8.'de verilmiştir. Tatlılık değeri çok yüksek olduğundan ürünlerde az miktarda kullanılması yeterli olmaktadır (Özdemir ve diğerleri, 2014). ADI değeri 1 mg/kg/gün olan bu tatlandırıcının gastrointestinal kanalda absorplanışı kolaydır. Aspartik asit ve alanin metabolize olarak vücuttan atılır. Yeni Zelanda, Çin, Avustralya ve Kolombiya gibi ülkelerde kullanım onayı bulunmaktadır (Mooradian, Smith ve Tokuda, 2017; Chattopadhyay ve diğerleri, 2014; Kroger ve diğerleri, 2006).



Şekil 2.8. Alitamın kimyasal yapısı (Chopra, Gaba, Chaudhary, Chung ve Rawat, 2020)

Trehaloz

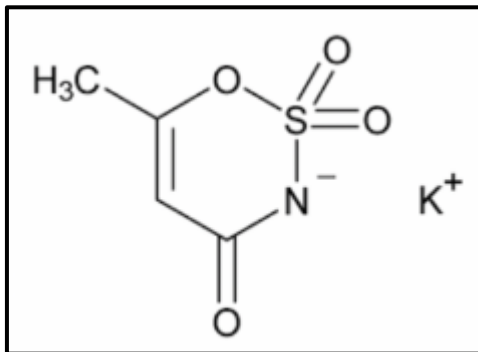
Trehaloz maddesi nişastanın enzimatik hidrolizinden üretilmektedir. İki glikoz molekülü, 1,1-glikozit bağı ile birleşir ve bu disakkariti oluşturur. Sakkarozun yarısı kadar tatlılık değerine sahiptir. İnce bağırsakta trehalaz enzimi tarafından hidroliz olur ve ortaya çıkan glikoz absorplanıp metabolize olur. 'ADI değeri' tanımlanmamıştır. Kore, Tayvan Japonya ve İngiltere'de onaylıdır (Mooradian ve diğerleri, 2017; Chattopadhyay ve diğerleri, 2014; Kidd ve Devorak, 1994). Trehalozun kimyasal yapısı Şekil 2.10.'da verilmiştir.



Şekil 2.9. Trehalozun kimyasal yapısı (Yiğit, 2010)

Asesulfam potasyum

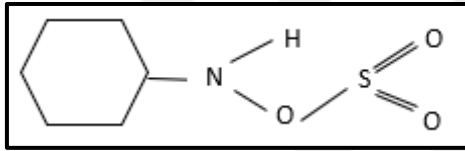
Asesulfam potasyum, ilk kez 1967 yılında geliştirilmiştir (Clauss vd., 1970). Beyaz renkli ve kristalize toz haldedir. Tatlılık değeri sakkarozdan yaklaşık 150-200 kez daha fazla olan bu tatlandırıcının kalori değeri ve glisemik indeksi sıfırdır (Özdemir ve diğerleri, 2014). Oral yolla alındıktan sonra metabolize olmadan idrarla dışarı atılır (Shankar ve diğerleri, 2013). Asesulfam potasyumun belirlenen ‘ADI değeri’ 15 mg/kg/gün’dür (Carocho, Morales ve Ferreira, 2017). ADI değerinin aşılmadığı dozlarda kullanıldığında herhangi bir toksik veya karsinojenik etkisi olduğu ile ilgili bir araştırma sonucu bulunmamaktadır. Isıya dayanıklı olduğundan yüzlerce ülkede binlerce üründe kullanılmaktadır. Gıda ürünlerinde hem daha iyi bir tat elde etmek hem de toplam tatlandırıcı miktarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (Shankar ve diğerleri, 2013). Asesulfam potasyumun kimyasal yapısı Şekil 2.10.’da verilmiştir.



Şekil 2.10. Asesulfam potasyumun kimyasal yapısı (Yılmaz, 2007)

Siklamat

1937 yılında sentezlenmiş olan siklamatin kalori değeri ve glisemik indeksi sıfırdır. Tatlılık derecesi düşük olan siklamat, sakkarozdan 30 kez daha tatlıdır. Tatlılık derecesinin düşük olması sebebiyle istenen tadı elde edebilmek için diğer yapay tatlandırıcılara göre daha fazla kullanılmalıdır. Genelde Sakarin ile birlikte kullanılır ancak bir miktar acımsı tada sahiptir. Toksisitesi çok düşüktür. Metabolize olduğunda az da olsa toksik etkisi oluşmaktadır. (Bopp, Sonders ve Kesterson, 1986). Bu yüzden 1970 yılında FDA tarafından yasaklanmış, ancak yeniden yapılan incelemeler sonunda yasak iptal edilmiştir. Metabolizasyonu kişiden kişiye farklılık gösterdiği için siklamata ait ADI değeri belirlenememiştir (Kroger ve diğerleri, 2006). Siklamatin kimyasal yapısı Şekil 2.11.'da verilmiştir.



Şekil 2.11. Siklamatin kimyasal yapısı (Yılmaz, 2007)

Doğal tatlandırıcılar

Stevia

Doğal tatlandırıcılar biri olan ve Asteraceae familyasına ait *Stevia rebaudiana* Bertoni bitkisi, Güney Amerika kökenlidir. Stevia bitkisi (özellikle yaprakları), şeker ikamesi olarak dünya çapında ticari değeri olan steviosid, rebaudiosit (A'dan F'ye), steviolbioside ve isosteviol gibi bitkiye tatlılık özelliğini veren birçok steviol glikozit içermektedir. Stevia bitkisinin obezite ve diyabete karşı tedavi edici özelliğinin bulunmasının yanı sıra antikanser, antihipertansif ve antiinflamatuvar özelliklerinin olduğu da bilinmektedir (Nascimento vd., 2021).



Resim 2.1. Stevia rebaudiana

Stevia'nın kimyasal yapısı

Stevia yaprakları ayrıca çeşitli proteinler, karbonhidratlar, lif, fosfor, demir, kalsiyum, çinko, potasyum, sodyum, magnezyum, flavonoidler, A vitamini ve C vitamini de içermektedir (Shivanna vd., 2013). Stevia yapraklarında antioksidan aktiviteye sahip çeşitli fenolik bileşikler vardır. Bu fenolik bileşiklerin sınıfları ise şöyledir (Kovačević ve diğerleri, 2018): hidroksibenzoik asitler, hidroksisinamik asitler, flavonoidler.



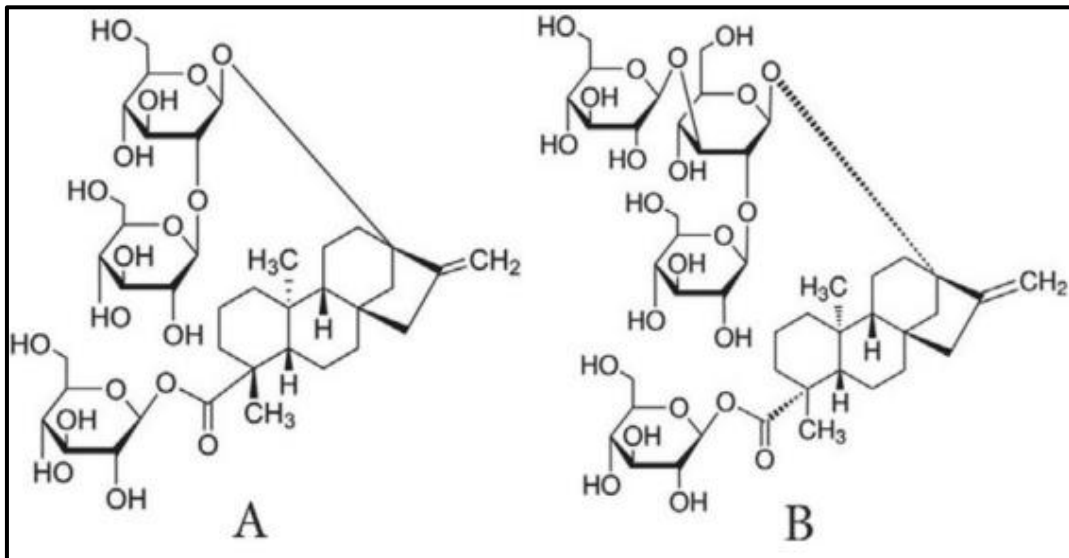
Resim 2.2. *Stevia rebaudiana* ekili tarla

Stevia yaprakları kuru yaprağa göre % 4-13 steviosid, % 2-24 rebaudiosit A, % 1-2 rebaudiosit C, % 0,4-0,7 dulkosit A, az miktarda da steviolbiosit ve rebaudiosit B, D, E, F ve M steviol glikozitleri içermektedir (Kovačević ve diğerleri, 2018). Steviol glikozitler (SG'ler), *Stevia*'ya tatlılık veren ve kalorisi olmayan sekonder metabolitlerdir (Shivanna vd., 2013; Debnath, Ashwath, Hill, Callahan, Dias, 2018). Steviosit (ST) ve Rebaudiosid A (RA) içlerinde en bol bulunanlarıdır. Steviol glikozitler sakkarozdan yaklaşık 300 kat daha tatlıdır (Khan, Ayoub-Charette, Sievenpiper ve Comelli, 2019). Steviosid, sakkaroz göre 110-270 kat daha tatlı iken rebaudiosid A 180-400 kat daha tatlıdır. Steviosite kıyasla RA, daha yüksek tatlılık derecesine sahiptir. Bunun yanısıra rebaudiosit A ağızda acı bir tat bırakmamaktadır (Debnath ve diğerleri, 2018).



Resim 2.3. Kurutulmuş Stevia yaprakları

Stevia rebaudiana Bertoni'deki iki ana steviol glikozit olan (A) steviosit ve (B) rebaudiozit A'nın kimyasal yapıları aşağıda Şekil 2.12'de verilmiştir.



Şekil 2.12. (A) Steviosit ve (B) rebaudiozit A'nın kimyasal yapıları (Kovačević ve diğerleri, 2018)

Steviol glikozitler, FDA tarafından ‘Genel Olarak Güvenli (GRAS)’ olarak kabul edilmiştir (Pang ve diğerleri, 2021)

Stevia’nın kullanım alanları

Günümüzde Stevia; reçel, sütlü tatlılar, komposto, kek, pasta, kurabiye, şekerleme gibi ürünlerde kullanılabilmektedir (Nunes vd., 2007). Kalorisinin olmaması sebebiyle diyabetik ve aşırı kilolu insanlar için kalori kontrollü diyetlerde önemli rol oynar (Kumar, Jha ve Singh, 2007). Bu doğal tatlandırıcı 2005 yılında Gıda ve Tarım Örgütü / Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi tarafından tatlandırıcı olarak kullanım onayı almıştır (Joint Food and Agriculture Organization/World Health Expert Committee on Food Additives, 2005).

Stevia’nın biyolojik aktivitesi

Stevioside, kör bağırsakta ‘steviol’e hidrolize olmaktadır. Steviol plazma konsantrasyonunun, 15 dakikalık oral yükleme sonrasında hızlı emilimle maksimum seviyeye yükseldiği bilinmektedir ve bu durum hızlı emilimin göstergesidir. Uzun süreli steviosit tüketimi, insanlarda beslenme dozunda belirgin bir yan etki oluşturmamaktadır (Rotimi ve diğerleri, 2018).

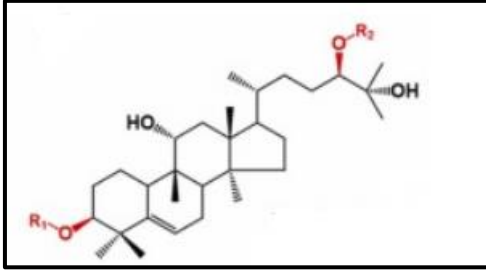
Stevia rebaudiana’nın içerdiği steviol glikozitlerden bazılarının çeşitli hastalıklara karşı olan biyolojik aktivitesi Çizelge 2.4’de verilmiştir.

Çizelge 2.4. Steviol glikozitlerin aktiviteleri (Singh, Chauhan, Yadav ve Kumar, 2019)

Compounds	Aktivite Testi	Test Modeli	Doz	Sonuç
Steviol	Genotoksosite	Fare	250 mg/kg 500 mg/kg 1000 mg/kg 2000 mg/kg	Negatif
Steviosid	Mutajenik Etki	Hücre Kültürü	50 mg	Negatif
Steviol	Mutajenik Etki	Hücre Kültürü	2 mg	Negatif
Steviosid	Antireprodaktif Aktivite	Hamster	0,5 g/kg 1 g/kg 2,5 g/kg	Negatif
Steviosid	Antireprodaktif Aktivite	Rat	0,025 g/kg	Negatif
Steviosid	İnsulin Arttırımı	Rat	0,025 g/kg	Pozitif
Steviosid	İnsulintropic Aktivite	In vitro- Fare adacık hücresi	1 nmol/L	Pozitif
Steviosid	Pankreatik Beta-Hücre Uyarımı	Hücre Kültürü	1-100 µmol/L	Pozitif

Luo han guo

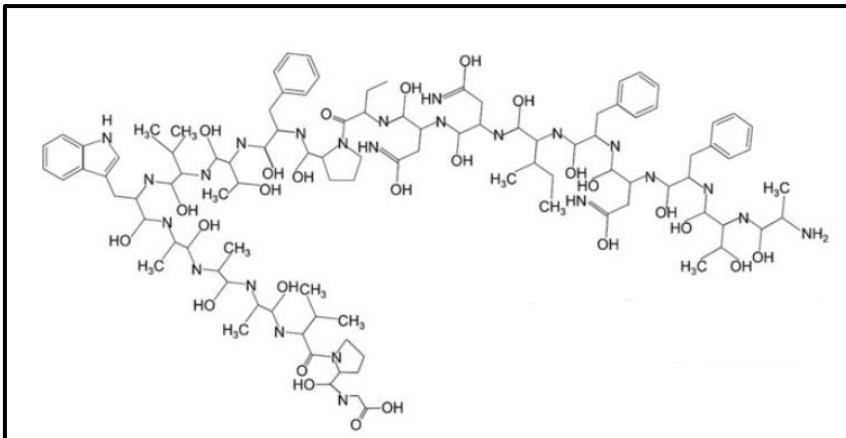
Çinliler tarafından yaklaşık 300 yıldan beri tüketilen Çin meyvesi Luo Han Guo'dan elde edilen tatlandırıcı birçok içecekte kullanılmaktadır. Bu tatlandırıcı, mogrozitler olarak bilinen oldukça kararlı triterpen glikozitlerden oluşmaktadır ve tatlılık değeri sakkarozdan yaklaşık 250-300 kat fazladır. Luo han guo ekstraktının kimyasal yapısı Şekil 2.13.'de verilmiştir. Kalorisi yoktur. Glisemik indeksi sıfırdır. Luo han guo ürünlerinin Japonya, Avustralya, Yeni Zelanda ve ABD' de diyet takviyelerinde kullanımı serbesttir. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada köpeklere 90 gün boyunca 3000 mg/kg dozunda luo han guo meyvesine ait tatlandırıcıdan oral gavaj yoluyla verilmiştir. Klinik gözlemler, vücut ağırlığı ölçümü, gıda tüketimi, hematoloji analizi, kan kimyası analizi, idrar tahlili, brüt otopsi, organ ağırlığı ölçümü, toksikoloji ve histopatoloji çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde önemli bir olumsuz görülmemiştir (Qin ve diğerleri, 2006).



Şekil 2.13. Luo han guo ekstraktının kimyasal yapısı (Zhao, Su, Li, Luo, Chen ve Wu, 2023)

Taumatın

İlk olarak Batı Afrika'ya özgü *Thaumatococcus daniellii*'den izole edilen taumatin tatlı tadı olan bir proteindir. Taumatin, iki ana bileşen (taumatin I ve taumatin II) ve üç küçük bileşen (taumatin a, b ve c) olmak üzere en az beş tatlı formdan oluşur. Taumatinin kimyasal yapısı Şekil 2.14.'te verilmiştir. Sakarozdan 100 000 kat daha tatlıdır. Taumatin'in hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite gibi hastalıklara yönelik olası tıbbi etkileri bulunmaktadır. Taumatinin doğal ve düşük kalorili bir şeker ikamesidir. Lys67 ve Arg82'nin tatlılığın ortaya çıkmasında önemli bir rolü olmasına rağmen tatlılığının yapısal temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Taumatinin en bol bulunan bileşeni olan taumatin I ile ilgili daha fazla çalışmalar bulunmaktadır. Taumatin I'in çeşitli kristal formları (monoklinik, ortorombik, tetragonal ve hekzagonal) kapsamlı bir şekilde incelenirken, taumatin II'nin yapısı çok az incelenmiştir (Masuda, Ohta, Tani, Mikami ve Kitabak, 2011).



Şekil 2.14. Taumatinin kimyasal yapısı (Bilal ve diğerleri, 2022)

2.6. Stevia'nın Diğer Tatlandırıcılardan Farkı

Gıda endüstrisinde büyük ilgi gören tatlandırıcılar yiyecek ve içeceklerde maliyeti düşürmesinin yanı sıra tatlandırma gereksinimini gidermek amacıyla da obezite ve diyabet hastaları tarafından kullanılmaktadır. Tatlandırıcılar; yapay tatlandırıcılar, doğal tatlandırıcılar ve şeker alkollerinde sınıflandırılabilir. Meyve ve sebzelerin çoğunda doğal olarak bulunan şeker alkollerinde az miktarda kaloriye sahiptir. Yapay tatlandırıcıların çoğunda ise kalori ya sıfırdır ya sıfıra yakındır (Özdemir ve diğerleri, 2014). Yapay tatlandırıcıların kilo kontrolü için her zaman etkili olmadığı, fareler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bağırsak mikrobiyotasının olumsuz etkilenmesiyle obezite ile ilişkili bazı metabolik değişikliklere sebep olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde yapay tatlandırıcıların kullanımı ile ilişkili olası kanser risk faktörü sıklıkla tartışılmaktadır (Schiano ve diğerleri, 2020). Bazı çalışmalarda Stevia, aspartam ve sakkarozla karşılaştırılmış ve Stevia kullanan bireylerde postprandial glukoz seviyesinin azaldığı görülmüştür. Son zamanlarda yapay tatlandırıcıların karsinojen oldukları ile ilgili verilerin oluşmasıyla Stevia gibi alternatif bir tatlandırıcılar daha fazla önem kazanmaya başlamıştır (Özdemir ve diğerleri, 2014).

Düşük yan etki insidansı ve düşük maliyet gibi bazı avantajları olan bitkisel tıbbi günümüzde yoğun bir şekilde rağbet edilmektedir. Uzun zamandır diyabet tedavisi için kullanılan ve etik olarak onaylanmış tek ilaç olan 'metformin', tıbbi bir bitki olan *Galega officinalis*'ten elde edilmektedir. Yıllar içerisinde doğal kaynaklı antidiyabetik ve antioksidatif ajan arayışları sonucunda *S. Rebaudiana* bitkisinin önemli antihiperlipidemik, antidiyabetik ve antioksidatif özelliklere sahip olduğu anlaşılmış olup etki mekanizmalarını araştırmaya başlanmıştır (Singh, Garg ve Yadav, 2013).

2.7. Stevia'nın Antioksidan Özelliği

Stevia rebaudiana'dan elde edilen sulu ekstraktın fitokimyasal analizi ile tanenler, karbonhidrat, diterpenler, flavonoidler ve polifenolik bileşikler içeriği ortaya konmuştur. Flavonoidler, hücre nekrozunun başlangıcını önlemekte veya yavaşlatmakta ya da vaskülariteyi geliştirerek lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Lipid peroksidasyonu engellenerek hücre hasarları önlenmektedir. DNA sentezi teşvik edilmektedir. Böylece kolajen fibrillerin gücü ve canlılığı artmaktadır (Das, 2013). *Stevia rebaudiana*, yüksek

fenolik içeriği sayesinde lipofilik bir radikal olan 1-1-difenil 2-pikril hidrazil (DPPH) radikalini inhibe edebilmektedir. Nitrik oksit, hidroksil radikalini, süperoksit anyonunu ve hidrojen peroksiti ortamdaki temizleme özelliği ile doğal bir antioksidan kaynağı olarak görev yapmaktadır. Standart askorbik asite (AA) göre daha güçlü bir antioksidandır (Shukla ve diğerleri, 2009). *S. rebaudiana*'nın yapısında quercetin, quercetin-3-O-arabinosid, quercitrin, kaempferol-3-O-rhamnosid, apigenin, luteolin ve apigenin-4-O-glukozid gibi flavonoidler bulundurmaktadır. Dolayısıyla güçlü bir radikal temizleyici ve oksidatif DNA hasarını engelleyici aktivitesi vardır (Ghanta ve diğerleri, 2007). Flavonoidler ve tanenler, antimikrobiyal özelliklerinden dolayı yara iyileşme sürecini desteklemektedir (Deshmukh ve diğerleri, 2009). Araştırmalara göre *Stevia* yaprakları oksidatif stres riskini azaltmaktadır. Diyabetik ratlarda yapılan çalışmalardan birinde *Stevia* ekstraktının oksidatif ve histolojik değişiklikler üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Özdemir ve diğerleri, 2014).

2.8. *Stevia*'nın Antiinflatuvar Özelliği

Stevia rebaudiana'nın içerdiği steviosidin, antiinflatuvar etkisiyle deri iltihabının inhibe olmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Yasukawa vd., 2002). İçerdiği isosteviolün ise deoksiriboz nükleik asit (DNA) polimeraz ve insan DNA topoizomeraz II'yi inhibe etme özelliği bulunmaktadır (Mizushima vd., 2005). Antiinflatuvar özelliğe sahip steviosid ve steviolün toksik olmayan dozlarda kullanılmasıyla insan kolon hücrelerinde IL-8 salınımına olan etkisi araştırılmıştır. TNF- α tarafından indüklenmiş interlökin-8 (IL-8) salınımını steviolün baskıladığı, NF- κ B ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir (Boonkaewwan ve diğerleri, 2008). Bunun yanı sıra steviosid, fagositik aktivite ile B ve T hücre proliferasyonunu uyarmaktadır (Sehar vd., 2008). Böylece steviosidin enfeksiyonlara karşı bağışıklığı desteklediği düşünülmektedir.

2.9. *Stevia*'nın Antihiperglisemik Özelliği

Stevia bitkisinin içermekte olduğu steviol glikozitlerden biri olan rebaudiosit A'nın tip 2 diyabete etkisinin olup olmadığını göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada, Ca^{+2} varlığında yüksek glukozda insülin stimülasyonunu indüklediği kanıtlanmıştır. Aynı zamanda steviosidin de 3T3-L1 hücrelerinde insülin duyarlılığına önemli etkisi olduğu belirtilmiştir (Vaghela ve Soni, 2020). Steviol glikozitlerin glukoz metabolizmasındaki glisemik etkileri Çizelge 2.5'de verilmiştir.

Stevioside'nin glikoz metabolizmasında önemli yeri vardır. İnsanlarda, Stevia'nın insülin duyarlılığı ve tokluk glikoz seviyeleri üzerinde olumlu faydaları bulunmaktadır (Salehi ve diğerleri, 2019). Antihiperglisemik ve kan basıncını düşürücü etkileri, tip 2 diyabetik ratlarda detaylı şekilde araştırılmıştır. Steviosid, glikolizde görev alan genlerin indüklenmesiyle insülin sekresyonunu arttırmaktadır. Steviosid, hem antihiperglisemik hem kan basıncını düşürücü etkiye sahiptir. Tip 2 diyabet tedavisinde terapötik potansiyeli vardır (Jeppesen ve diğerleri, 2003).

Çizelge 2.5. Steviol glikozitlerin glisemik etkileri (Salehi ve diğerleri, 2019)

Model	Doz	Süre	Etki	Referans
Fareden izole edilmiş pankreatik ada hücreleri	Rebaudiosid A 10^{-16} to 10^{-6} M	in vitro	Doza bağlı olarak insülin üretiminde artış	Abudula ve diğerleri, (2004)
Fareden izole edilmiş pankreatik ada hücreleri	Rebaudiosid A 10^{-16} to 10^{-6} M	in vitro	ATP kanallarının inhibisyonu ve insülinotropik etki	Abudula ve diğerleri, (2008)
Goto-Kakizaki diyabetik tip 2 ratlar	Rebaudiosid A, 25 mg/ (kg·gün)	8 hafta	Etkisiz	Dyrskog ve diğerleri, (2005)
Goto-Kakizaki diyabetik tip 2 ratlar	Stevioside, 25 mg/(kg·gün)	6 hafta	Birinci faz insülin tepkisinde artış ve glukagon seviyesinde baskılanma	Jeppesen ve diğerleri, (2003)
Obez ve insülin dirençli Zucker ratlar	Steviosid, 500 mg/(kg·gün)	Akut gavaj	Glikoz-insülin indeksinde azalma	Lailerd ve diğerleri, (2004)
Tip 2 diyabet hastası insanlar	Steviosid, 1 g	Akut	İnsülinojenik indekste yaklaşık % 40 artış	Gregersen, Jeppesen, Holst ve Hermansen, (2004)

2.10. Diyabet Tedavisinde Stevia'nın Rolü

Tip 2 diyabet kronik bir metabolik bozukluktur. Kronik hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilgilidir. Güney Amerika'nın yerlileri tarafından geleneksel olarak diyabet tedavisinde uzun yıllardan beri *Stevia rebaudiana* kullanılmaktadır. Bu bitkinin yapraklarından ekstrakt elde edilmesiyle ilgili bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Herhangi bir hastalığa sahip olmayan sağlıklı deneklerde Stevia ekstraktının oral alımı sonucu plazma glikozunun hafifçe bastırıldığı, diyabet hastası bireylerde ise kan şekeri % 35 oranında azalma olduğu belirlenmiştir (Jeppesen ve diğerleri, 2003). Stevia çalışmalarında diyabetik ratlara bir ay boyunca Stevia verilmesi sonucu kontrol grubuna göre kan glukoz seviyelerinde azalma, insülin seviyelerinde artış, diyabette ve metabolik sendromda iyileşme olduğu belirlenmiştir. 15 gün Stevia kullanan Tip 2 diyabetli ratlarda kontrol grubuna göre böbrekteki mitokondrial hasar ve vakuolizasyon daha az olduğu görülmüştür. Stevia ekstraktının diyabete bağlı renal hasarı azalttığı düşünülmektedir (Özdemir vd., 2014).

S. rebaudiana anti-hiperglisemik özelliğe sahip olmasının yanı sıra diyabet hastalarında sakaroz için bir ikame görevi gördüğünden diyabetik ratlarda kan şekeri seviyesini korur ve glikoz toleransını artırır. Glikojenoliz ve glukoneogenez süreçlerini düşürür ve duodenumda glikozu emip hipoglisemiye yol açar. Steviosid, pankreasın β hücrelerini etkiler. Böylece insülin seviyesini artır ve kan şekeri seviyesini düşürür. Diyabetik albino ratlarda yapılan bir çalışmada Stevia ekstraktlarının random BGL, açlık kan şekeri seviyesini, glikosile edilmiş (HbA1c) hemoglobini (% 5,32) ve İnterlökin-6 (IL-6) miktarlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonunda Stevia ekstraktının diyabetik hastalarda insülin direncini düşürmeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Günümüzde hızla talebin arttığı doğal gıda pazarı için Stevia'nın son derece önemli, yüksek etkili bir tatlandırıcı kaynağı olduğu öngörülmektedir (Jan ve diğerleri, 2021). Hameed ve diğerleri (2023), yaptıkları çalışmada tarçın, Stevia ve deve sütünün, streptozotosin ile indüklenen Albino Wistar ratlarının kan şekeri seviyelerinde ve diyabetle ilişkili komplikasyonlarda önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Myint ve diğerleri (2020), STZ diyabetik fareler üzerinde Stevia'nın içerdiği steviol glikozitlerin antidiyabetik bir etkisi olduğunu rapor etmiştir. Ahmad ve Ahmad (2018), 8 haftalık çalışma süresinden sonra Stevia sulu ekstraktı kullanımı ile farelerde yem alımının ve canlı ağırlık artışının azalarak kalori yönetimi ve kilo kontrolünün iyileştiğini belirtmiştir. Ayrıca, Stevia ekstraktı kullanımı ile kan şekeri

seviyesinde (- % 73,24), açlık kan şekeri (- % 66,09) ve glikozile (HbA1c) hemoglobinde (% 5,32) anlamlı ($P < 0,05$) azalma olmuştur. İnsülin seviyesi ise diyabetik ratlarda, diyabetik ve diyabetik olmayan kontrol farelerine kıyasla anlamlı ölçüde düzelmiştir. Abdel-Aal ve diğerleri (2021), Stevia ve saksagliptinin bir arada kullanılan ratlarda TC, TG ve LDL'nin belirgin şekilde düştüğünü ve HDL'nin arttığını göstermiştir. Malondialdehit (MDA) önemli ölçüde azalmıştır ve GSH'yi artmıştır. Stevia, saksagliptinin antidiyabetik etkilerini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Perumal ve diğerleri (2016), Stevia yaprağı ekstraktı ile tedavi edilen diyabetik ratların ortalama açlık kan şekeri seviyelerinin, diyabetik kontrol grubuna göre ciddi ölçüde azalma gösterdiğini rapor etmiştir. Cabeça ve diğerleri (2023), Stevia faksiyonlarını peynir altı suyu protein izolatını güçlendirmek için çok işlevli bir fenolik bileşik kaynağı olarak kullanmıştır. Antioksidan aktivitesinde %80'lik bir artış gösterilmiştir. Streptozotosin tarafından indüklenen diyabetik hayvanların glisemik kontrolünde belirgin antidiyabetik etkiler ortaya koymuştur. Çizelge 2.6'te Stevia'nın potansiyel biyoaktif metabolitleri ve diyabetik hastalığa karşı etki biçimleri verilmiştir.

Çizelge 2.6. Stevia'nın potansiyel biyoaktif metabolitleri ve diyabetik hastalığa karşı etki biçimleri

Biyoaktif Metabolit	Etki Biçimi	Referans
Stevia ekstraktı	300 mg/kg dozda verildiğinde diyabetik ratlarda anti-hiperglisemik etki göstermektedir.	Assi ve diğerleri, (2020)
Stevioside	Streptozotosin ile indüklenen diyabetik albino ratlarda random BGL ve açlık kan glukoz düzeyi ile glikosile (HbA1c) hemoglobin miktarını düşürmektedir.	Ahmad and Ahmad, (2018)
Steviol	Glutasyon konsantrasyonunu düşürerek iki önemli antioksidan enzimin (süperoksit dismutaz ve katalazın) ekspresyonunu artırarak güçlü bir antioksidan bileşik görevi göstermektedir.	Prata ve diğerleri, (2017)

Çizelge 2.6. (devam) Stevia'nın potansiyel biyoaktif metabolitleri ve diyabetik hastalığa karşı etki biçimleri

Biyoaktif Metabolit	Etki Biçimi	Referans
Glikozitler	BGL ve vücut ağırlığı azalmaktadır.	Das, (2017)
Glikozitler	Glikojenoliz ve glukoneogenez süreçlerini düşürerek ve glikozu duodenumda emerek hipoglisemiye yol açmaktadır.	Assaei ve diğerleri, (2016), Gregersen ve diğerleri, (2004) ve Shivanna ve diğerleri, (2013)
Glikozitler	Anti-oksidan aktiviteyi ve PPARy'ye bağlı mekanizmayı artırarak insülin seviyesini arttırmakta, pankreas dokusunun anti-diyabetik aktivitesini geliştirmektedir.	Assaei ve diğerleri, (2016)
Steviosid ve steviol	Gelişmiş bir Glut4 mRNA transkripsiyonu ile birlikte Glut4 proteini ve glikoz taşınmasını teşvik etmektedir.	Bhasker, Madhav, Chinnamma, (2015)
Steviosid	Proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini düşürerek inflamasyonu azaltmaktadır.	Wang ve diğerleri, (2014)
Steviosid ve steviol	IL-1 β , IL-6 ve IL-10'un gen ekspresyonunu düşürmektedir. Ek olarak, yenidoğan rat fibroblastında glikoz alımını arttırmakta ve antioksidan aktivitesi göstermektedir.	Boonkaewwan ve Burodom, (2013)
Steviosid	IL-1 β , IL-6 ve TNF- α miktarlarını düşürerek f NF- κ B ve I κ B seviyelerini inhibe etmektedir.	Fengyang ve diğerleri, (2012)
Steviosid	Ratların karaciğerinde fosfoenolpiruvat karboksikinas geninin ekspresyonunu azaltarak insülin seviyesini yükseltmektedir.	Chen ve diğerleri, (2005)

2.11. Yara ve Yara İyileşmesi

Yara, cilt yapısının kırıldığı veya tahrip olduğu durum anlamına gelmekle birlikte şiddeti ve derinliği değişebilmektedir. Sadece yırtılmayı (açık yara) değil, aynı zamanda daralmayı (kapalı yara) da içerir. Patolojide ise cilt yapılarıyla sürdürülen travmanın epidermisten geçerek dermise zarar verdiği durum olarak açıklanmaktadır (Han, 2015).

2.11.1. Yara tipleri

Cilt ve mukozayı oluşturan dokuların fiziki ve fonksiyonel bütünlüğünün kaybolması sonucu oluşan yaralar; major travma, kontuzyon, laserasyon, hematoma, aşınma, yanık ya da cerrahi insizyona bağlı olarak doku harabiyetiyle meydana gelebilir (Sağlam 2019). Yaralanma ile başlayan ve doku bütünlüğünün yeniden yapılandırılması ile sonlanan yara iyileşmesi çok iyi organize olmuş birbirini takip eden bir dizi olaylar içerir (Enoch ve Leaper, 2008). İyileşme süreleri ve sürecin sonlandırılabilmesine göre akut veya kronik yara tipleri bulunmaktadır. Travmatik, cerrahi, patolojik veya iskemik olaylar sonrası ortaya çıkan yaralara akut yara, yaralanma oluşumu itibarıyla 8 hafta içinde iyileşme ile sonuçlanmayanlara ise kronik yara olarak gruplandırılmaktadır (Leong ve Phillips, 2004).

2.11.2. Yara iyileşmesinin fazları

Yara iyileşmesi; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme gibi birbiriyle ilişkili olayları takip eder (Coskun Cevher ve diğerleri, 2022; Kaltalioglu, Coskun Cevher, Fatmanur ve Celebi, 2013); Sağlam 2019; Kılıç, Güleç Peker, Acartürk, Kılıcaslan ve Coskun Cevher, 2013). Yaralanma gerçekleştiğinde kan damarlarının devamlılığı bozulabilmekte ve kan bileşenleri damar dışına çıkabilmektedir. Damarlarda vazokonstriksiyondan sonra damar lümeninde fibrin tıkaç oluşur. Koagülasyon ve trombosit çökmesi ile hücre migrasyonu için geçici bir iskelet yapısı oluşumu sağlanır. Yaralanmış hücrelerden fibrinojen, fibronektin ve trombospodini de içeren koagülasyonu uyarıcı çeşitli öncül faktörler salınır ve koagülasyon mekanizması başlar. Vazokonstriksiyonu sonrası trombosit ve mast hücrelerinden salınan vazoaaktif mediyatörler (histamin, lökotrien, bradikinin) salgılanır. Bu durum da vazodilatasyona ve vasküler permeabilite artışına neden olur. Böylece, kızarıklık, sıcaklık, şişlik ve ağrı gibi inflamasyon belirtileri ortaya çıkar (Enoch ve Leaper, 2008 ; Robbins, Kumar and Cotran, 1994).

Trombositler, pıhtı oluşumunun yanı sıra trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi bazı büyüme faktörlerini de salgılar. Bu büyüme faktörleri sayesinde fibroblast ve diğer mezenkimal hücrelerin etkinliği de başlatılır (Martin ve Leibovich, 2005; Kılıc ve diğerleri, 2013). EGF, yara iyileşmesindeki en önemli faktörlerden biri olmakla birlikte keratinosit proliferasyonunu ve migrasyonunu uyararak yaranın hızla kapanmasına yardımcı olur, inflamasyonun çözülmesini kolaylaştırır, hücre çoğalmasını ve epitelizasyonu indükler, kolajen birikimini ve anjiyogenezi uyararak yara iyileşmesini hızlandırır (Sarı Kılıcaslan, Coskun Cevher ve Gulec Peker, 2013; Gulec Peker, Coskun, Ebegil Acartürk, 2010).

Kemotaktik uyarıların etkisiyle yaralanmadan yaklaşık 6 saat sonra nötrofiller yara bölgesine gelir. Makrofajlardan salgılanan PDGF, TNF- α , IL-1 ve IL-6 sayesinde nötrofiller yara bölgesine çekilir. Aktif nötrofiller, yaralanma bölgesinde patojenlerden kurtulmak için Nikotinamid- adenin dinükleotid- fosfat (NADPH) oksidaz enziminin kullanıldığı bir reaksiyon ile ROS salınımını başlatır. Nötrofillerin proteaz salgıladığı gibi makrofajlar, mast hücreleri, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar da metalloproteinaz sentezleyebilirler. Bu proteinazlarla ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yıkımını sağlarlar. Çeşitli proteaz inhibitörleri sayesinde ise sağlam dokular korunabilmektedir (Oral 2009; Gulec Peker ve diğerleri, 2010).

Nötrofiller tarafından IL- α , IL-1 β ve TNF- α salgılanır. Böylece sonraki süreçte keratinosit, makrofaj ve fibroblastlardan salgılanacak olan büyüme faktörleri aktive edilir. Bir süre sonra nötrofillerin sayısı azalmaya başlar (Öztaş, 2021).

Yara bölgesine nötrofillerden sonra lenfositler gelir. Buradaki bakteri ya da ekstrasellüler proteinler makrofajlar tarafından parçalanayıp lenfositlere sunulur. Bu durum sonrası lenfositler proliferasyon olur ve sitokin salgılamasına neden olur. T₈ lenfositler IFN- γ sentezi yaparak hem monositlerden TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini arttırmaya, prostaglandin sentezini de inhibe ederek inflamatuvar mediatörlerin artmasına neden olur hem IL-2 sentezini uyararak monositlerin antimikrobiyal etkinliğini artırır (Wahl, Wahl ve McCarthy, 1978; Dore, Perry ve Kuo, 1983; Jimenez, Freundlich ve Rosenbloom, 1984). Mast hücreleri enzim, histamin ve diğer aktif aminleri sentezlerken, makrofajlar da sitokin salgılayarak iyileşme sürecini düzenler. Yara bölgesine lenfositlerle aynı zamanda gelen

monositler, tüm inflamatuvar evre boyunca görülen yara makrofajlarını oluşturur. Makrofajlar esas olarak PDGF, TGF- β , interlökinler ve TNF gibi faktörler salgılamasıyla fibroblast göçünün, proliferasyonunun ve kolajen sentezinin düzenlenmesinde ve fagositozta görevlidirler (Kaltalioglu ve diğerleri, 2013; Dindar, Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2017; Goksen, Balabanli ve Coskun Cevher, 2017), Barbul ve diğerleri, 1982; Barbul, Shawe, Frankel, Efron ve Wasserkrug, 1989; Artuç, Hermes, Steckelings, Grutzkau ve Henz, 1999; Leibovich ve Ross, 1975; Diegelmann, Cohen ve Kaplan, 1981). TNF ve IL-1, makrofajlarda bulunan indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini uyararak patojenlerin yok edilmesini sağlayan nitrik oksit (NO) yapımına neden olurlar. Pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alan nitrik oksit (NO), memelilerin vücudunda önemli bir sinyal molekülüdür ve NO sentaz enzimi yoluyla üretilen kararsız nitrojen radikalidir (Kalay ve Coskun Cevher, 2012; Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2021). TGF- β , yara iyileşmesinde yara epitelinin oluşumu, inflamasyon, kan pıhtısı oluşumu ve hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesi aşamalarında görev alan bir düzenleyicidir. TGF- β ile NO üretimi arasında, her birinin diğerinin tepkisini etkilediği ve TGF- β 'nın, NOS için mRNA'nın translasyonunu azaltarak makrofajlar tarafından nitrik oksit üretiminin inhibisyonunu indüklediği bildirilmiştir (Coskun Cevher, Gulec Peker, Balabanli, Ahiska ve Acarturk, 2011). Yara bölgesinde makrofajların görülmeye başlaması ile inflamatuvar evre tamamlanarak proliferatif evreye geçilmektedir (Nussler ve Billiar, 1993).

Yaralanmadan yaklaşık 4 gün sonra başlayan ve bazı durumlarda 21 güne kadar sürebilen proliferatif fazda anjiyogenez, kolajen birikmesi, granülasyon dokusu oluşumu, yara kasılması (kontraksiyon) ve epitelizeasyon gerçekleşmektedir. MMP düzeylerinin artmasıyla kolajenin, büyüme faktörlerinin, denatüre proteinlerin parçalanması, büyüme faktörlerinin salgılanması, anjiyogenez ve epitelyal migrasyonun gerçekleşmesi sağlanır. Sonrasında ise kronik yaralarda MMP'lerin çoğalması, yeni oluşan matriksin parçalanmasına sebep olur ve yara iyileşmesini geciktirir (Tort ve diğerleri, 2020). Bir önceki fazda salınmış olan sitokinler ve büyüme faktörleri sayesinde proliferatif fazının tamamlanması sağlanır. İyileşmenin en uzun safhası olan ve 21 günden 2 yıla kadar sürebilen yeniden şekillenme ve olgunlaşma sürecinde ise yara bölgesinde fibroblast sayısının azalır, kolajen sentezi ve yıkımının bir arada gerçekleşmesiyle kolajen düzeyi dengeye ulaşır, epitelizeasyonun tamamlanır, kapiller yoğunluğun azalır, yara alanının renginin soluklaşır, yara gerilim direncinin artar ve skar dokusu oluşur (Öztürk, 2020; (Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2015). Yara kasılması ve kolajen yeniden şekillenmesi ile karakterize edilen bu süreçte kolajen

metabolizmasının dengesi kısmen MMP aktivitesinin düzenlenmesi ile belirlenir. Yeniden yapılanma, yaranın gerilme mukavemetinin artmasına neden olur ve yaralı doku daha sonra olgunlaşmaya başlar (Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2015). Yaralanmadan 1 ila 8 hafta sonra hızla artmaya başlayan yara kasılma süreci, yara miyofibroblastları tarafından üretilir. (Kähäri ve Toriseva, 2009; Gobin, Lau ve West, 2006) Yara onarımının sonucu olan skar oluşumu görünüş olarak estetik kabul edilmez. Hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinde görev alan TGF – β ' ya karşı nötrleştirici antikörlerin yanı sıra TGF sinyalleşme aracılarının aktivitesini azaltan solüsyonların kullanımı ile inflamatuvar cevap ve skar oluşumunu azaltılabilmektedir. (Barbul et al., 1998; Berman, Viera ve Vivas, 2012; Coskun Cevher ve diğerleri, 2011).

Yara iyileşmesi, doku hasarına karşı verilen hücrel cevap olayıdır ve bu olayda kolajenler, keratinositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, makrofajlar ve trombositler görev almaktadır. Diyabet, bu hücrelerin salgıladıkları sitokinlerde, inflamatuvar medyatörlerde veya büyüme faktörlerinde azalmaya yol açmasıyla, inflamasyon, kolajen birikimi, hücrelerarası matriks farklılaşması, fibroblast çoğalması ve yara kontraksiyonu gibi yara iyileşme süreci olaylarında anormalliklere sebebiyet vermesiyle yara iyileşmesini bozmaktadır (Kolluru, Bir ve Kevil, 2012; Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2015; Gulec Peker, 2021)

Malnutrisyon, enfeksiyonlar, hipoksi, immunosupresyon, yaşlanma ve *Diabetes Mellitus* (DM) gibi faktörler yara iyileşme sürecini engellemekte, mortalite ve morbiditede artışa yol açabilmektedir. DM hastalığına sahip bireylerde yara iyileşmelerinde gecikmeler olmasının nedeninin kan şekeri düzeyinin yüksek olması sonucu hücre proliferasyonu ve kolajen yapımının engellemesi, fibroblast oluşumu ve büyüme faktörlerinin azaltılması, yara dokusu hücrelerindeki apoptozisin arttırması, anjiyojenezin, granülasyon dokusu oluşumunun, kemotaksin ve fagositozun azalması ve dolayısıyla enfeksiyon oluşumunun artması olarak düşünülmektedir (Young ve McNaught, 2011 ; Blakytty ve Jude, 2006; Kaltalioglu, Balabanli ve Coskun Cevher, 2020).

2.11.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Uzun yıllardan beri yara iyileşmesi hakkında detaylı çalışmalar yapılmış, yara iyileşmesini etkileyen birçok faktör saptanmıştır. Çizelge 2.7'de yara iyileşmesini etkileyen bu faktörler

gösterilmektedir (Lavan ve Hunt, 1990; Erdem ve Çelebi, 1996; Fetil, 2007; Fetil, 2017; Guo ve DiPietro, 2010).

Çizelge 2.7. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Yaralanma şekli	Beslenme
Enfeksiyon	Dolaşım bozuklukları
Yaranın lokalizasyonu	Kalıtsal hastalıklar
Oksijen seviyesi	Cinsiyet
Lokalize enfeksiyon	Yaş
Kanser	Büyüme faktörleri
Yabancı cisim ile kontaminasyon	Hormonlar
Hematokrit-Hemoglobin	İrk
Hematom	Menapoz
Sigara kullanımı	İlaçlar
Ölü boşluklar	Kronik hastalıklar
Kronik radyasyon	
Sütürler	
Yara hidrasyonu	
Ödem	
Mekanik stres	
Sıcaklık	

2.11.4. Yara iyileşmesi, oksijen ve reaktif oksijen türleri

Mitokondri tarafından üretilen ROS biyomoleküllerde kalıcı bir oksidatif hasar birikimi bırakmaktadır (Cannizzo, Clement, Sahu, Follo, ve Santambrogio, 2011; Alonso-Fernandez ve De La Fuente, 2011). Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon redüktaz gibi birkaç antioksidan savunma mekanizması ile ROS oluşumu önlenilmekte veya oluşturulduktan sonra nötralize edilebilmektedir (Lenaz vd., 2002; Babizhayev ve Yegorov, 2016). ROS konsantrasyonunun, bu mekanizmaların kapasitesini aşması durumunda, oksidatif reaksiyonlar sonucu serbest radikaller DNA, protein lipid gibi vücutta bulunan bileşiklere zarar vermektedir. Hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için ROS seviyeleri ve antioksidanlar arasındaki bir dengenin korunması çok önemlidir. Aerobik organizmaların fizyolojik aktivitelerini oksidatif strese karşı koruyan, enzimatik ve enzimatik olmayan (AA ve GSH gibi) antioksidan maddelerden oluşan bir antioksidan savunma sistemi bulunur (Ma, 2014; Gulec Peker, Balabanli, Ozer ve Coskun Cevher, 2021). ROS oluşumunun, lipid peroksidasyonu yoluyla hücre zarlarının tahrip ettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Enzimatik olmayan antioksidanlar, ROS'un temizlenmesinde görevlidir. AA kendi başına

antioksidan etki gösterebildiği gibi GSH veya E vitamini ile etkileşime girerek de antioksidan etki gösterebilmektedir. Dolayısıyla hücreler arası AA ile GSH düzeyleri arasında ilişki vardır (Gulec Peker, Coskun, Ozer, Balabanli ve Gonul, 2010).Yapılan bazı çalışmalarda düşük ROS seviyelerinin ve antioksidanlardaki artışın bağışıklığı arttırabileceği ve oksidatif stresi azaltabileceği, dolayısıyla canlıda hem genel zindeliği etkilediği hem yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (De La Fuente ve Miquel, 2009; Calabrese ve diğerleri, 2011; Gems ve Partridge, 2008).

2.11.5. Yara iyileşmesi ve diyabet

Diyabet hastalarında bacak veya ayak ülserleri gibi diyabetik yaralar gelişmekte, glikozu metabolize etme kabiliyetinin azalmasıyla hiperglisemik durumlar ve düzen dışı bir yara iyileşme süreci görülmektedir. Kronik yara ve akut yara şeklinde görülebilmektedir. Kronik yaralarda yara iyileşmesi en az 12 hafta sürmektedir. Oksidatif hasarı önlemek için ROS seviyeleri ile antioksidanlar arasındaki hassas denge diyabet durumunda bozulur ve hastada normal yara iyileşmesindeki aşamalar bozulur, iyileşme süreci gecikir (Patel ve diğerleri, 2019; Gulec Peker, 2021). Diyabet hastalarının bağışıklık sistemlerinin zayıflamasıyla enfeksiyonla mücadelede zorluk çekmeye başlarlar. Bunun sonunda küçük yaralar büyük enfekte yaralara dönüşebilir. Diyabet hastalarında aterosklerotik damar hastalığının görülme durumu da yaygındır. Kan perfüzyonunun azalmasıyla yara iyileşmesinde aksaklıklar oluşur. Bunun yanı sıra diyabette eNOS (Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz) fosforilasyonunun bozuk olması ve arginaz eksikliğinin oluşması yara onarımını düzenleyen NO (nitrik oksit)'nün üretimi azaltmaktadır. Araştırmalara göre; ROS seviyesinin artmasıyla yara iyileşmesinin gecikmekte, çok ilerlememiş olan diyabetik yaralarda eNOS ile iyileşme sağlanabildiği ortaya konmuştur. Bazı antioksidanların diyabetik yara iyileşmesini hızlandırdığı da bildirilmiştir (Kolluru ve diğerleri, 2012; Gulec Peker ve diğerleri, 2021; Gulec Peker ve diğerleri, 2010; Coskun Cevher ve diğerleri, 2022; Kaltalioglu, 2012; Dindar ve diğerleri, 2017; Kaltalioglu, 2013; Kaltalioglu, 2020; Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2021; Coskun Cevher ve diğerleri, 2011; Coskun Cevher ve diğerleri, 2022).

2.12. Oksidatif Stres ve Oksidatif Stres Kaynakları

Hayatın devamı için gerekli olan oksijenin vücuda girmesiyle birlikte % 1-3'ü 'ROS'a dönüşür. Oksijen ve nitrojen kaynaklı ROS ve RNT (Reaktif Nitrojen Türleri) reaktif

türlerinin oluşumu ile oksidatif hasar oluşur. Bu da kanser, diyabet gibi fonksiyon bozuklukları ortaya çıkarır. İmmün sistem hücrelerinde sinyal molekülleri olarak görev yapmalarının yanı sıra savunma mekanizması olarak da görev yapmaktadırlar. ROS, olgun myeloid hücreler tarafından doğal bağışıklık cevabı sırasında oluşmaktadır ve normal hücrelerarası sinyalleşmede etkilidir. Fagositler aktive olduklarında ROS üreterek bakterilerin öldürülmesini sağlar. ROS üretiminin fazla olduğu durumda ise oksidatif stres, hücre fonksiyon kaybı, apoptoz veya nekroz meydana gelir. Diyabet durumunda hiperglisemi sonucu ROS'un hücresel düzeyi artar. Diyabette ROS oluşumunun asıl kaynağı NADPH oksidazdır. NADPH oksidaz bağımlı ROS'un fazla üretimi hiperglisemi aracılı oksidatif stresi artırır. Yara iyileşmesinde bakteriyel kontaminasyonun giderilmesi açısından ROS üretimi çok önemlidir (Hamamcıoğlu, 2017; Gulec Peker ve diğerleri, 2021; Gulec Peker ve diğerleri, 2010; Coskun Cevher ve diğerleri, 2022; Kaltalioglu, 2012; Dindar ve diğerleri, 2017; Kaltalioglu, 2013; Kaltalioglu, 2020; Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2021; Coskun Cevher ve diğerleri, 2011; Coskun Cevher ve diğerleri, 2022).

2.13. Oksidatif Stres Oluşum Mekanizması

Hücresel metabolizma sırasında reaktif oksijen türlerinin artışı (hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi) ile onları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif denge bozulur. Oksidatif stresteki bu artışla birlikte reaktif oksijen türleri hücre içindeki lipit, protein ve DNA'daki çift bağlara saldırır ve bir hidrojen atomu koparır. Bu kopuşla zincirleme oksidasyon reaksiyonları başlar. Sonuçta hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelir. Oksidatif hasar sonucunda açığa çıkan MDA, protein karbonil (PCO), 8-hidroksiguanin (8-OHG) gibi ürünlerin oluşumu oksidatif hasar varlığını göstermektedir (Özcan, Erdal, Çakırca ve Yönden, 2015).

2.14. Diyabette Oksidatif Stres

Diyabetli bireylerde antioksidan savunma sistemi aktivitelerindeki azalma, fiziksel aktivitede azalma, beslenme düzeninin ve glukoz toleransının bozulması, inflamasyon gibi durumlar sonucu oksidatif stresin oluşmasıyla ROS/RNS ile protein, lipit ve nükleik asitlerin nonenzimatik glikasyonu ile oluşan ileri glikasyon son ürünleri birçok hücrenin disfonksiyonuna sebep olur. Bunun sonucu olarak da nöropati, nefropati, retinopati ve

vasküler hastalıkların oluşumu tetiklenir. İnsülin sekresyonunun bozulmasıyla da diyabet hastalığı ilerlemektedir (Koçyiğit ve Karadağ, 2020).

2.15. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Yara iyileşmesinde inflamatuvar hücreler tarafından normalden fazla ROS üretilir. Membran lipidlerinin peroksidasyonu, sülfidril enzimlerinin inaktivasyonu, çapraz proteinlerin bağlanması ve DNA'nın parçalanması ile hücreye zarar verebilir. Bu detoksifikasyon enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar ile gerçekleştirilir. Bunun yanı sıra PDGF sinyal iletiminde görev alan hidrojen peroksit gibi ROS'lar hücresel haberciler olarak da görev yapmaktadır. Ayrıca yara iyileşmesinde bakteriyel kontaminasyonun giderilmesinde ROS üretimi önemlidir. Bu nedenle oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin korunması çok önemlidir (Kaltalioglu ve diğerleri, 2013). Oksidasyona karşı mücadele eden antioksidanlar, oksidatif strese karşı etkilerini farklı şekilde gösterebilirler. α tokoferolda olduğu gibi serbest radikal üreten lipid peroksidasyonu basamaklarına etki ederek reaksiyonları kırabilir, glutatyonda olduğu gibi direkt olarak ROS konsantrasyonunu azaltabilir, süperoksit dismutazın yaptığı gibi serbest radikal üretimini başlatan ilk radikali etkisiz hale getirebilir ya da geçiş metalleri ile şelat oluşturarak etkisini gösterebilirler (Çaylak, 2011). Moradnia ve diğerleri (2024), çeşitli biyoaktif bileşiklerin ROS'un temizlenmesinde, antioksidan enzimlerin artırılmasında, proinflamatuvar enzimlerin ve sitokinlerin inhibe edilmesinde, bağışıklık hücrelerinin ve sinyal yollarının modüle edilmesinde etkisi olduğunu bildirmiştir.

2.16. Toplam Antioksidan Kapasitesi ve Toplam Oksidan Kapasitesi

Vücudun genel antioksidan durumunu ölçmede Total Antioksidan Seviyesi (TAS), genel oksidasyon durumunu ölçmede ise Total Oksidan Seviyesi (TOS) kullanılmaktadır. Bu iki parametreden yola çıkılarak oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmaktadır. OSİ, oksidatif stres ve antioksidan durumun genel dengesini gösteren önemli bir değerdir (Bağrıyanık, 2020).

2.17. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikalleri, son yörüngesinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren atom ya da moleküllerdir. Kararsız yapıda olan ve kararlı duruma geçme eğiliminde olan bu serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir (Karabulut ve Gülay, 2016).

2.17.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, biyolojik sistemlerde organik materyalin termal yıkımı, mitokondride aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından oksijenin kataliz edilmesi, ultraviyole ışınları, zihinsel stres gibi çeşitli reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır (Karabulut ve diğerleri, 2016).

Serbest radikaller aşağıdaki üç tipte sınıflandırılabilir (Asmat, Abad ve Ismail, 2016):

1. ROS
2. RNT
3. Reaktif klor türleri (RCT)

Oksijen bir oksidan ajandır ve vücuttaki metabolizması sırasında oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) nedeniyle toksik etki gösterebilir. Çizelge 2.8’te başlıca reaktif oksijen türleri verilmiştir (Karabulut ve diğerleri, 2016).

Çizelge 2.8. Başlıca reaktif oksijen türleri

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroperoksil ($\text{HOO}^\cdot$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($\text{OH}^\cdot$)	Hipobromöz asit (HBrO_2)
Peroksil ($\text{LOO}^\cdot$)	Ozon (O_3)
Alkoksil ($\text{LO}^\cdot$)	Singlet oksijen (O_2)
Süperoksit ($\text{O}_2^\cdot$)	Hipoklorik asit (HOCl)
Lipid peroksil (LOOH)	

Serbest radikal hasarına karşı lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA oldukça hassastır. Lipitler ile serbest radikallerin reaksiyonu sonucu oluşan lipid peroksidasyonu hücrenin fonksiyonunu bozmakta, hücrenin membranına, akışkanlığına ve geçirgenliğine zarar vermektedir. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi ise proteinin içerdiği

aminoasit kompozisyonuna göre belirlenmektedir. Bu etki proteinler üzerine doğrudan olmaktadır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerle (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein) serbest radikaller daha kolay reaksiyona girmektedir. Bu durum proteinlerin fonksiyonunun ve enzim aktivasyonunun bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. Bunun yanı sıra serbest radikallerin poli sentetaz enzimini (ADP-riboz) aktive etmesiyle DNA parçalanması ve progamlanmış hücre ölümü meydana gelmektedir. Karbonhidratların da serbest radikallerle reaksiyona girmesiyle oksidatif stres sebep olmaktadır (Karabulut ve diğerleri, 2016).

2.17.2. Antioksidan savunma

Antioksidanlar, insan vücudunda serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif stresi ortadan kaldırmada kullanılan en önemli silahtır. Antioksidanların serbest radikalleri temizleme özelliğinin yanı sıra hücre hasarını engelleme özelliği de bulunmaktadır. Vücut tarafından doğal olarak üretilen ya da dışarıdan ek olarak alınan antioksidanlar serbest radikal süpürücüsü olarak davranırlar. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve verdikleri hasarları engellemek amacıyla vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” adı verilir (Karabulut ve diğerleri, 2016).

Antioksidanlar, endojen ve ekzojen olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu antioksidanlardan endojen kaynaklı olanlar ise enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Çizelge 2.9 ve Çizelge 2.10’de bu antioksidanlardan bazılarına yer verilmiştir (Aydemir ve Karadağ, 2009).

Çizelge 2.9. Endojen Antioksidanlar

Endojen Antioksidanlar	
Enzimatik Olanlar	Enzimatik Olmayanlar
Süperoksit Dismutaz	Melatonin
Glutasyon Peroksidaz	Seruloplazmin
Glutasyon Redüktaz	Transferrin
Glutasyon S-Transferaz	Laktoferrin
Katalaz	Glutasyon
Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz	Sistein
	Ürik asit
	Glikoz
	Albumin
	Bilirubin

Çizelge 2.10. Ekzojen Antioksidanlar

Ekzojen Antioksidanlar
Allopurinol
Oksipurinol
Pterin aldehit
Tungsten
Adenozin
Lokal Anestezikler
Non Steroid İnflamatuarlar
Kalsiyum Kanal Blokerleri
Mannitol
Trolox-C
Ebselen
Asetilsistein
Desferroksamin
Demir şelatörleri
Vitamin E
B-Karoten
Vitamin C
Koenzim Q

Antioksidanlar; süpürücü etki, bastırıcı etki, zincir reaksiyonlarını kırma etkisi ve onarma etkisi olmak üzere dört farklı yolla ROS'ları ve ROS'ların oluşturdukları hasarları önlemektedir. Süpürücü etkide ROS, serbest oksijen radikalleri ile etkileşime girerek tutulur veya daha az reaktif bir moleküle dönüştürülüp ortamdan uzaklaştırılır. Bastırıcı etkide ROS,

serbest oksijen radikalleriyle etkileşir ve onlara bir hidrojen akatarır. Böylece aktivitesi azalır ya da inaktif hale dönüşür. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisinde, serbest oksijen radikallerini kendisine bağlar ve zincir reaksiyonlarını kırıp fonksiyonlarını kırar. Onarma etkisinde ise serbest radikallerin oluşturdukları hasar onarılır (Pinchuk ve Lichtenberg, 2002; Karabulut ve Gülay, 2016).

2.18. Sitokinler

Sitokinler, dokularda uyarılara cevap olarak salgılanan, biyolojik fonksiyonları düzenleyen proteinlerdir. Sitokinlerden bazıları Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-10 (IL-10)'dur. Yapılan bir çok çalışma büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin yara iyileşmesini hızlandırdığına dair kanıt sağlanmıştır (Öztopalan, Işık ve Durmuş, 2017; Kaltalioglu, 2012).

2.19. Yara İyileşmesi ve Sitokinler

Sitokinler, dokuların iyileşmesi ve yenilenmesi sürecinde anahtar rol oynamaktadır (Wei ve diğerleri, 2024). Sitokinler, fibroblast ve epitel hücrelerinin toplanmasında ve aktivasyonunda görev almaktadır. Ayrıca makrofajlar tarafından salınan pro-inflamatuar sitokinler, inflammatuar reaksiyonların up-regülasyonunda rol oynar. Bu da ağrının artmasına sebep olur. Pro-inflamatuar sitokin seviyelerinin down-regülasyonunda ise yara iyileşme sürecini desteklenmektedir. Antiinflammatuar ajanlarla proinflammatuar sitokinler inhibe edilir ve inflammatuar faz süresi azaltılır (Zulkifli, Abd Gani, Zaidan, Misran ve Hassan, 2024).

2.20. Yara İyileşmesinde Stevia'nın Rolü

Yara iyileşmesi, hasarlı dokudaki hücresel yapıları ve doku katmanlarını normal durumuna döndürmek için yara bölgesinin büzülmeye uğradığı fibroblastik aşamada başlamaktadır. Bazı araştırma sonuçlarına göre sulu Stevia özlerinin topikal uygulamasıyla yaralar, yanıklar, akne, sebore, dermatit ve sedef hastalığında daha az yara izi olduğu ve iyileşmenin arttığı ortaya konmuştur. Flavonoidlerin, sadece hücre nekrozunun başlangıcını önleyerek veya yavaşlatarak değil, aynı zamanda vaskülariteyi iyileştirerek de lipid peroksidasyonunu azalttığı bilinmektedir. Çalışmalar, flavonoidlerin ayrıca, yara iyileşmesinden ve artan

epitelizasyon hızından sorumlu gibi görünen büzücü ve antimikrobiyal özelliklerinden dolayı yara iyileşme sürecini desteklediğinin bilindiğini ortaya koydu (Babakhanyan, 2017).

Stevia rebaudiana ekstraktı ile tedavi edilen yaralarda yara iyileşmesine katkıda bulunan kolajenin oluşumu ve granülasyon dokusunun hidroksiprolin içeriği artmaktadır (Kunt ve Coskun Cevher, 2023).

Yapılan çalışmalardan birinde erkek farelerde oluşturulan yaralarda 10 gün boyunca topikal olarak uygulanan bazal krem, tetrasiklin ve *Stevia* sulu ekstresinin (% 10) yara iyileşmesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. *Stevia* kullanan farelerde kan damarı ve fibrosit sayısının arttığı, lenfosit ve makrofaj sayısının azaldığı ve yara yüzeyinin daha çok kapandığı görülmüştür (Abbasi, Ghaneialvar, Saneai, Zangeneh ve Zangeneh 2021).

Başka bir çalışmada ise *Stevia rebaudiana*'nın sulu ekstresinin (AESR) yara üzerine topikal olarak uygulanmasıyla (500 mg/kg b.w.) 15. gün yara bölgesinde önemli ölçüde azalma olduğu, belirgin bir yara izi kalmadığı ve yara iyileşmesine kesin bir etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada AESR, granülasyon dokusunun kolajen devri için bir indeks olan hidroksiprolin içeriğinde önemli bir artış göstermiştir. Bu da kolajen devrinin arttığına göstergedir. Kolajen hücre dışı matriksin önemli bir proteindir ve yara mukavemetine katkıda bulunan ana bileşendir. AESR'nin herhangi bir yan etkisinin bulunmaması sebebiyle yara tedavisinde kullanımı önerilmektedir (Das, 2013).

Nafaji, Tahvilian, Farhadi ve Zangeneh (2017), yara oluşturulmuş erkek rat grubun 20 gün boyunca *Stevia* ekstraktı ile tedavi etmiştir. *Stevia* ile tedavi edilen yaralı ratlarda lenfosit sayısı yaralı kontrol grubuna göre azalmış, kan damarları, fibrositler ve fibroblastlar artmıştır. Bu çalışmanın sonucunda *Stevia* bitkisinin ratlarda yara iyileşmesini etkilediği belirtilmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (kod numarası: G.Ü. ET-22.008) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GÜDAM) deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılan 200-250 g ağırlığında, 36 adet yetişkin erkek wistar rat, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilmiştir. Ratlar çalışma süresi boyunca bu merkezde oda sıcaklığı 25 ± 1 °C'de, % 50-55 nemde ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda, hava alabilecek şekilde tel kapakları olan kafesler içerisinde tutulmuştur. Ratlar, kafesin üzerindeki suluklardan kolayca su içebilmişlerdir. Çalışma süresince ratlar laboratuvar koşulları altında standart kuru pelet yem ve su ile ad libitum şekilde beslenmiştir. Kafesler çalışma boyunca her üç günde bir düzenli olarak temizlenmiştir. Çalışma başlangıcında kuyruktan alınan kan ile ratların başlangıç kan glukoz düzeyleri glukometre ile vücut ağırlıkları ise hassas terazi ile ölçülmüştür.

3.3. Diyabetin İndüksiyonu

Ratların diyabet olması amacıyla tek doz 60 mg/kg streptozotosin (STZ) (SO130, Sigma Aldrich, ABD) intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Kan şekerinin 250 mg/dl'nin üzerinde olması diyabetin gerçekleştirildiğini göstermektedir. STZ'nin ratlarda pankreasın beta hücrelerini tahrip etmek suretiyle kalıcı diyabet oluşturduğu bilinmektedir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012).

3.4. Deneysel Tasarım

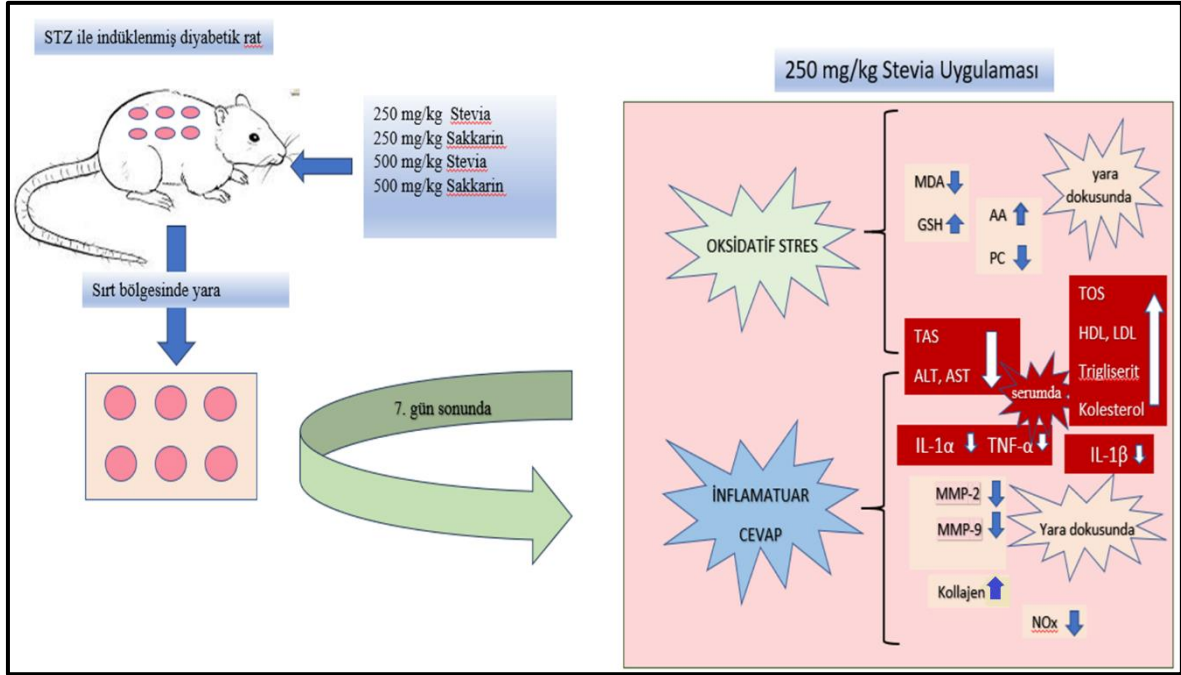
Deney öncesi enfeksiyonun önlenmesi amacıyla yara oluşturulmadan önce hayvanların sırt bölgelerine Batikon uygulanmıştır. Tüm hayvanların sırt bölgesinde omurganın her iki

yanında paralel olacak şekilde 8 mm'lik punch biyopsi (Acu-Punch, Acuderm, ABD) ile yara oluşturulmuştur. Yaralar genel anestezi altında kas içine ketamin (Alfamine 50mg/kg) ve ksilazin (Alfazyne 5mg/kg) enjekte edilerek yapılmıştır. Stevia ekstraktı ile tedavi edilecek bir grup rata 250 mg/kg ve 500 mg/kg Stevia ekstraktı oral gavaj yoluyla verilmiştir. Sakarin aynı şekilde ve dozlarda uygulanmıştır. Deney grupları Çizelge 2.11'de belirtildiği gibi oluşturulmuştur.

Çizelge 3.1. Deney grupları

Grup A	Diyabet + 7 gün süreyle uygulama yapılmamıştır. (n=6) (Kontrol Grubu)
Grup B	Diyabet + Yara oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle herhangi bir uygulama yapılmamıştır. (n=6) (Uygulama Yok Kontrol Grubu)
Grup C	Diyabet + Yara oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle 250 mg/kg Stevia ekstraktı ile oral gavaj yoluyla tedavi edilmiştir.
Grup D	Diyabet + Yara, yara oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca 500 mg/kg Stevia ekstraktı ile oral gavajla tedavi edilmiştir. (n=6)
Grup E	Diyabet + Yara oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca 250 mg/kg Sakarin ile oral gavaj yoluyla tedavi edilmiştir.
Grup F	Diyabet + Yara oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle 500 mg/kg Sakarin ile ağızdan gavaj yoluyla tedavi edilmiştir.

Uygulamalar tamamlandıktan sonra ratların kan glukoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Sonrasında ise anestezi altında ratların kalplerinden kan alınmış ve yara dokuları çıkarılmıştır. Yara dokusundaki Malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO_x) ve glutasyon (GSH) seviyeleri, matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) seviyeleri, kolajen miktarı, protein karbonil (PC) seviyeleri ve C vitamini (askorbik asit) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin 1 α (IL-1 α) ve interlökin 1 β (IL-1 β) seviyeleri ticari kitler kullanılarak serumda ölçülmüştür. TOS değerinin TAS değerine oranının yüzdesi olarak ifade edilen oksidatif stres indeksi hesaplanmıştır. Sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiş ve Anova Varyans Analizi yapılmıştır. Ayrıca Hematoksilen Eozin boyama, Trichoma üçlü boyama, skar dokularının histolojik ve histopatolojik analizleri hizmet alımı şeklinde yapılmıştır. Yapılan çalışmanın özeti ve kullanımı en uygun olacak doza ait sonuçlar Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Deneysel tasarım ve sonuçlar

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile gerçekleştirildi. P değerleri <0,05 anlamlı kabul edildi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

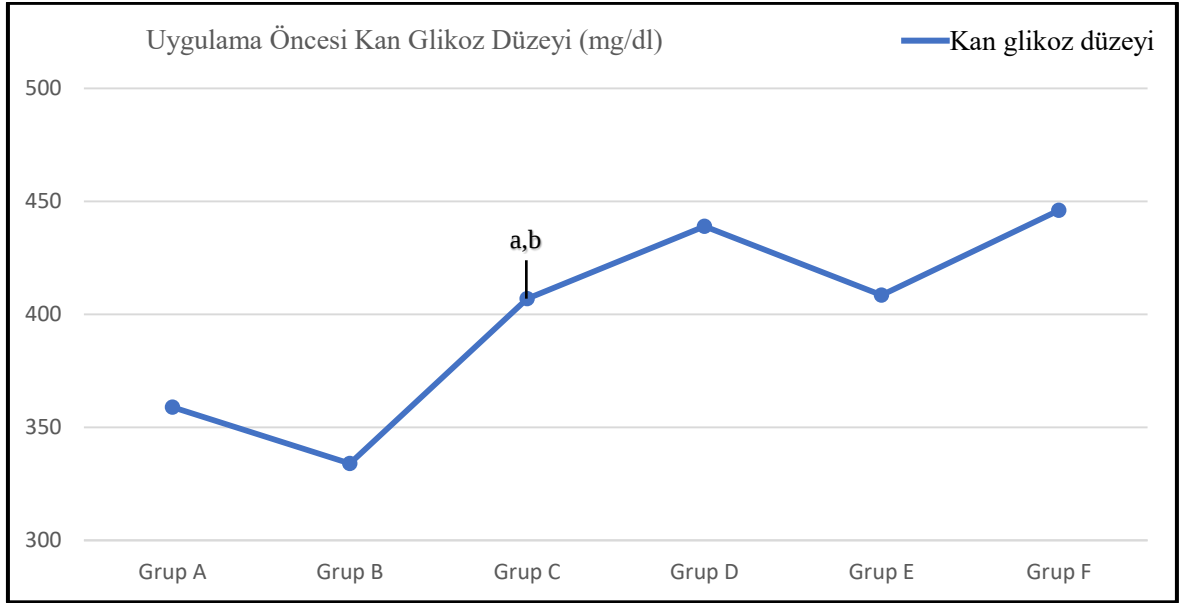
4.1. Diyabetik Ratlarda Stevia veya Sakarin Uygulamasının Açlık Kan Şekeri Düzeyleri Üzerine Etkileri

250 mg/kg Stevia ile tedavi edilen diyabetik ratlarda (Grup C) kan glikoz değeri, tedavisiz kontrol grubundaki ratlara (Grup B) göre çok düşüktür. Özellikle, 250 mg/kg Stevia ile tedavi edilen diyabetik ratlarda (Grup C) tedavi sonrası kan glikoz değeri, tedavi öncesi kan glikoz değerine göre % 51,8 oranında önemli azalma göstermiştir ($P<0,05$). Grup 3'ün 250 mg/kg Stevia, Grup D'ün 500 mg/kg Stevia, Grup E'in 205 mg/kg Sakarin, Grup F'nin ise 500 mg/kg Sakarin ile tedavisi sonucunda kan glikoz değerleri sırasıyla % 51,8; % 13,2; % 20,8; % 0,48 oranında azalmıştır. 250 mg/kg Stevia ile tedavi edilen diyabetik ratlarda (Grup C) kan glikoz değeri, 500 mg/kg Sakarin ile tedavi edilen diyabetik ratlara (Grup F) göre önemli oranda daha düşüktür ($P<0,05$) (Çizelge 4.1). 500 mg/kg Stevia ile tedavi edilen diyabetik ratlarda (Grup C) ve 500 mg/kg Sakarin ile tedavi edilen diyabetik ratlarda kan glikoz değeri ise kontrol gruplarındaki diyabetik ratlara (Grup A ve Grup B) göre yüksektir. Gruplara ait kan glikoz düzeyleri Çizelge 4.1., Şekil 4.1., Şekil 4.2.'de, grupların kan glikoz düzeyindeki azalma oranı ise Şekil 4.3'te verilmektedir.

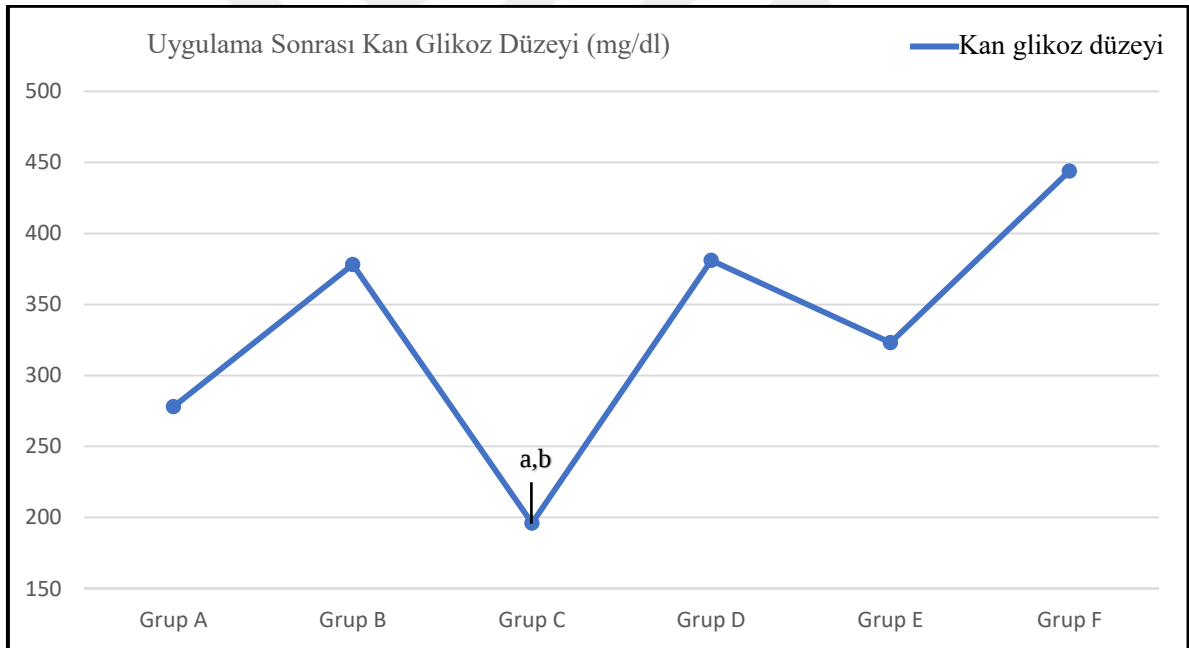
Çizelge 4.1. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların kan şekeri düzeyi üzerindeki etkileri

Gruplar	Uygulama Öncesi Kan Glikoz Düzeyi (mg/dl)	Uygulama Sonrası Kan Glikoz Düzeyleri (mg/dl)
Grup A	359±125,08	278,2±150
Grup B	334±127,47	378±136,11
Grup C	407±110,02 ^{a,b}	196±114,73 ^{a,b}
Grup D	439,12±91,42	381±163,50
Grup E	408,5±58,11	323,5±62,98
Grup F	446± 48,34	443,83±94,15

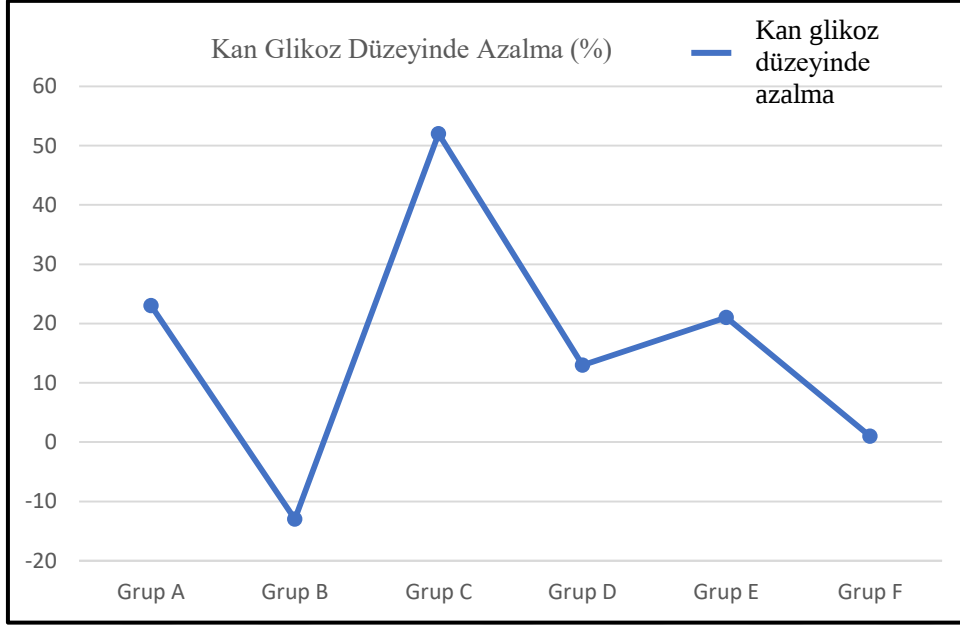
a : Kendi grubu içindeki ratların ilk kan glikozu ve son kan glikozu kıyaslandığında ($p < 0,05$) b: 500 mg/kg Sakarin uygulanan grup ile kıyaslandığında ($p < 0,05$)



Şekil 4.1. Uygulama öncesi gruplara ait kan glikoz düzeyleri



Şekil 4.2. Uygulama sonrası gruplara ait kan glikoz düzeyleri



Şekil 4.3. Grupların kan glikoz düzeyindeki azalma oranı

4.2. Diyabetik Ratlarda Stevia veya Sakarin Uygulamasının Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

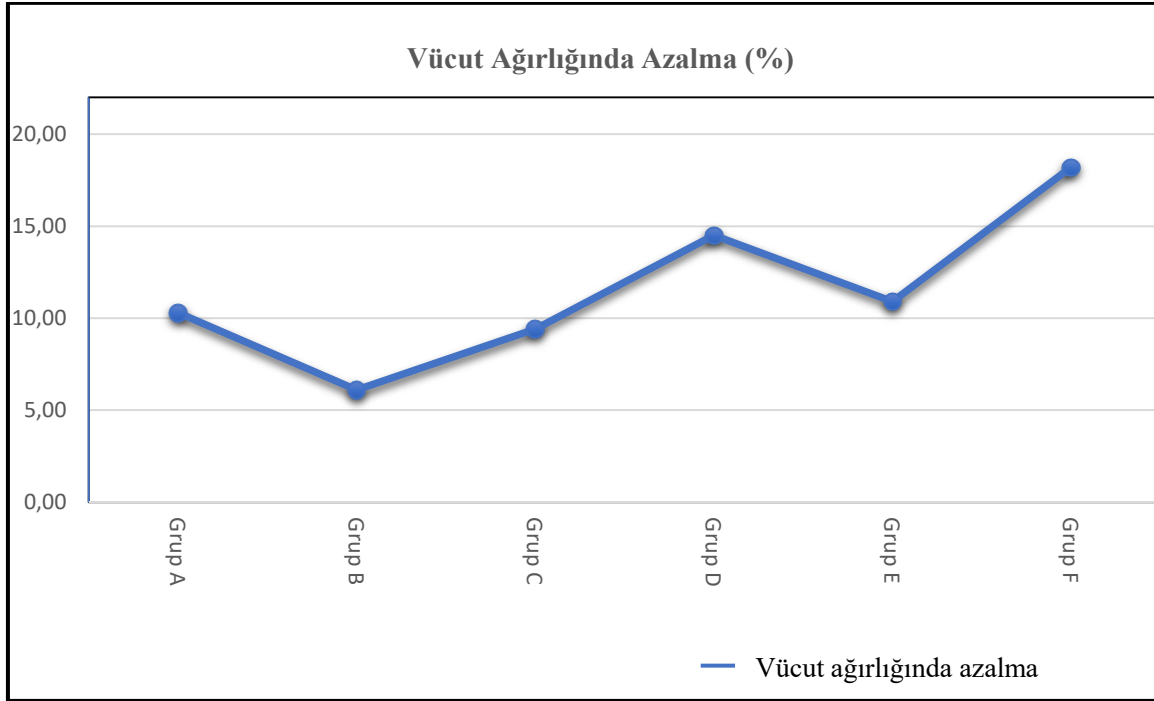
500 mg/kg Stevia ile tedavi edilen diyabetik ratlarda (Grup D) tedavi sonrası vücut ağırlığı, tedavi öncesi vücut ağırlığına göre % 14.5 oranında önemli azalma göstermiştir ($P<0,05$).

500 mg/kg Sakarin ile tedavi edilen diyabetik ratlarda (Grup F) tedavi sonrası vücut ağırlığı, tedavi öncesi vücut ağırlığına göre % 18.1 oranında önemli azalma gösterdi ($P<0,05$). Gruplar arasında önemli vücut ağırlığı farkı görülmedi. Gruplara ait ağırlık değerleri Çizelge 4.2’de verilmektedir. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların vücut ağırlığı üzerindeki etkileri Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların vücut ağırlığı üzerindeki etkileri

Gruplar	Uygulama Öncesi Ağırlık (g)	Uygulama Sonrası Ağırlık (g)
Grup A	226,6±5,68	203,2±18,99
Grup B	226±11,97	212,14±19,88
Grup C	234,85±7,71	212,85±19,91
Grup D	231±11,48 ^a	197,5±17,64 ^a
Grup E	237±11,48	211±14,80
Grup F	232,16±12,12 ^a	190±19,39 ^a

a : Kendi grubu içindeki ratların ilk ağırlığı ve son ağırlığı kıyaslandığında ($p < 0,05$)



Şekil 4.4. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların vücut ağırlığı üzerindeki etkileri

4.3. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Yara Dokusunda MDA, NO_x ve PC Düzeyleri Üzerine Etkileri

Grup A, tüm gruplarla karşılaştırıldığında; Grup C dışındaki tüm gruplarda MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p < 0,05$). Grup B ile uygulama grupları karşılaştırıldığında Grup B ve Grup C arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$). Grup B, uygulama gruplarıyla karşılaştırıldığında Grup B ile Grup D arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Stevia kullanan gruplar karşılaştırıldığında Grup C'nin MDA düzeyleri istatistiksel olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Stevia kullanan gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında Grup C'de MDA düzeylerinin istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Sakarin tüketen gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Grupların MDA düzeyleri Şekil 4.5.'te gösterilmiştir. Grupların MDA, NO_x ve PC düzeyleri Çizelge 4.3'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Grup A ile diğer tüm gruplar karşılaştırıldığında; Grup A ile diğer tüm gruplar arasında NO_x düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0,05$). Grup B, uygulama gruplarıyla karşılaştırıldığında Grup B'nin NO_x düzeyinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Uygulama grupları karşılaştırıldığında; Grup C diğer gruplarla karşılaştırıldığında NO_x düzeylerinde istatistiksel olarak azalma görüldü ($p < 0,05$).

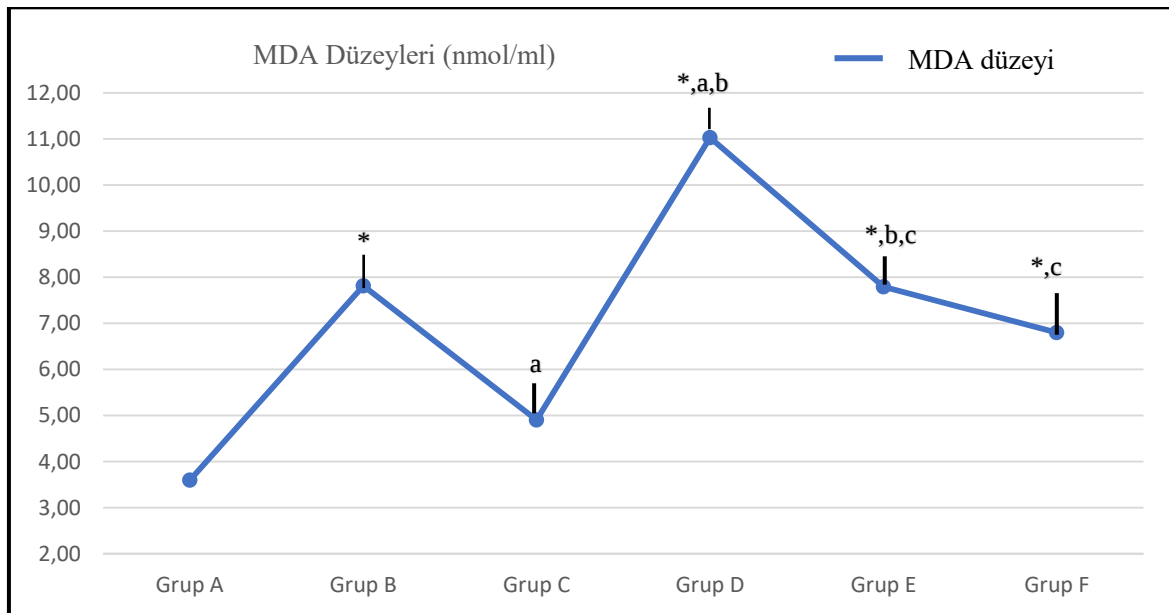
Sakarin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında Grup F'de Grup E'ye göre NO_x düzeylerinde istatistiksel olarak artış görüldü ($p < 0,05$). Grupların NO_x düzeyleri Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.

Grup B ile uygulama grupları karşılaştırıldığında Grup C'nin PC değerlerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$). Uygulama grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında; Grup C'nin PC değerinin diğer uygulama gruplarına göre azaldığı görüldü ($p < 0,05$). Grupların PC düzeyleri Şekil 4.7.'de gösterilmiştir.

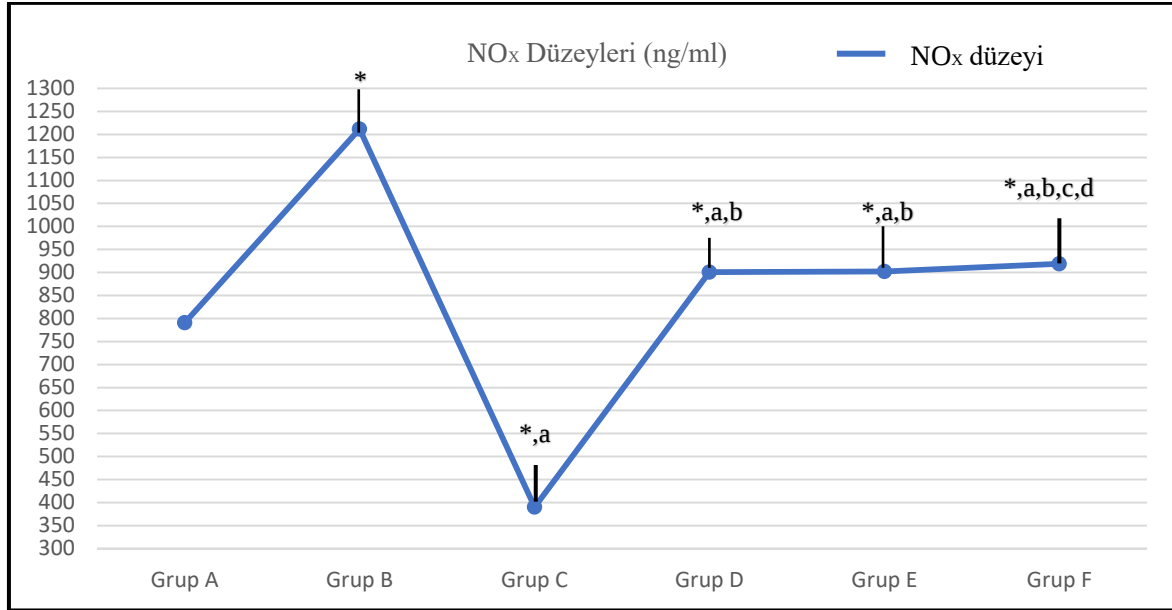
Çizelge 4.3. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda MDA, NO_x ve PC düzeyleri üzerine etkileri

	MDA (nmol/ml)	NO _x (ng/ml)	PC (ng/ml)
Grup A	3,60±1,09	790,54±5,38	166,90±8,57
Grup B	7,81±1,04*	1212,37±7,29*	188,45±7,16*
Grup C	4,90±1,23 ^a	389,49±7,21*, ^a	133,14±6,67*, ^a
Grup D	11,03±1,45*, ^{a, b}	900,68±4,13*, ^{a, b}	196,60±8,77*, ^b
Grup E	7,79±1,49*, ^{b, c}	902,14±5,05*, ^{a, b}	166,90±3,83 ^{a, b, c}
Grup F	6,80±1,54*, ^c	918,71±4,16*, ^{a, b, c, d}	187,79±8,66*, ^{b, d}

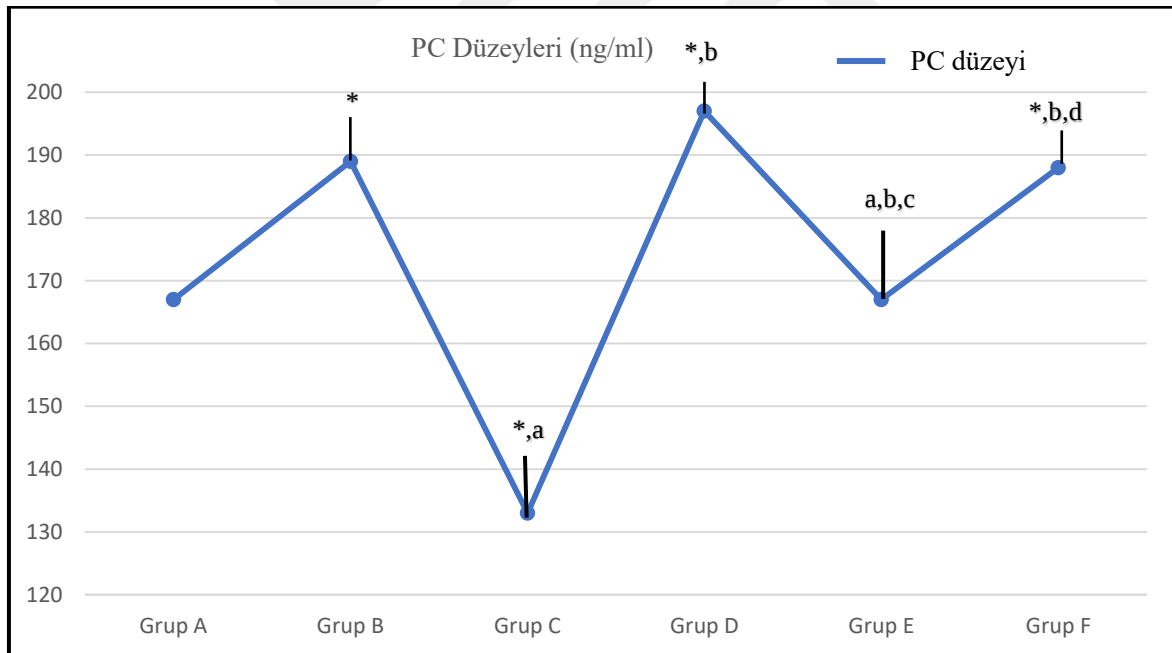
*: Grup A ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) a : Grup B ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) b: Grup C ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) c: Grup D ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) d: Grup E ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)



Şekil 4.5. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların MDA düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.6. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların NO_x düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.7. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların PC düzeyleri üzerindeki etkileri

4.4. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Yara Dokusunda GSH ve Askorbik Asit Düzeyleri Üzerine Etkileri

Grup A tüm gruplarla karşılaştırıldığında; Grup C dışındaki tüm gruplarda GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p < 0,05$). Grupların GSH

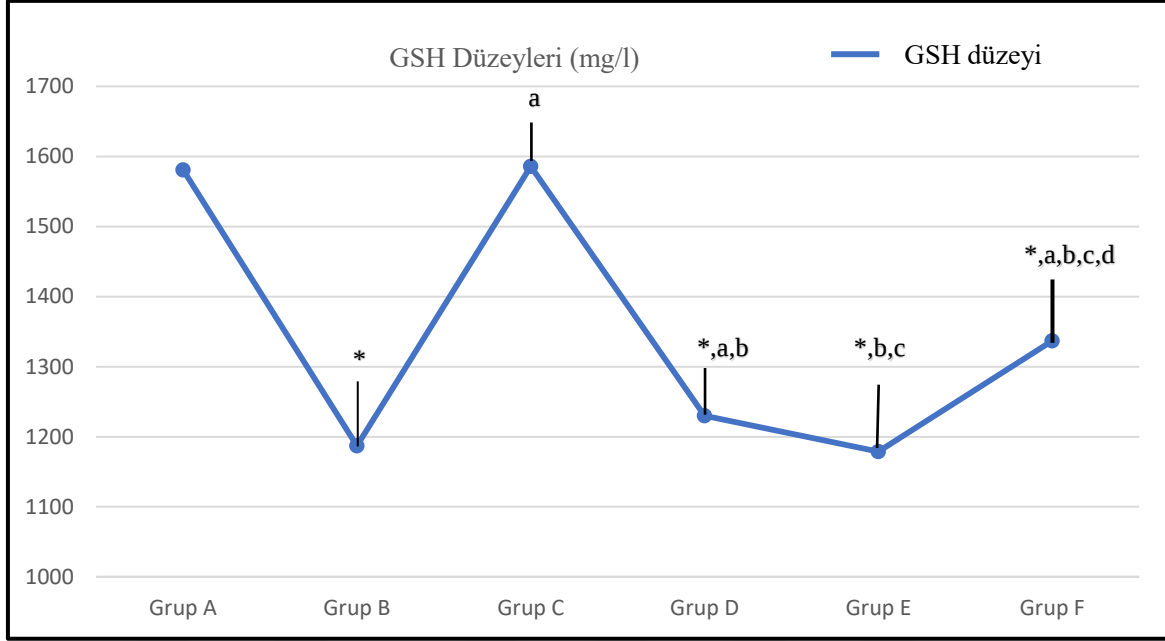
düzeyleri Şekil 4.8.'de gösterilmiştir. Uygulama grupları karşılaştırıldığında; Grup C'de yara dokusu GSH düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Grupların GSH ve askorbik asit düzeyleri Çizelge 4.4'de verilmiştir.

Askorbik asit düzeyleri değerlendirildiğinde; Grup A ile tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Grup B ile uygulama grupları karşılaştırıldığında; Grup B ile uygulama grupları arasında istatistiksel fark ($p<0,05$) gözlenmiştir. Uygulama grupları karşılaştırıldığında ise Grup C'de yara dokusu askorbik asit düzeylerinde diğer uygulama gruplarına göre istatistiksel olarak artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Grupların AA düzeyleri Şekil 4.9.'da gösterilmiştir.

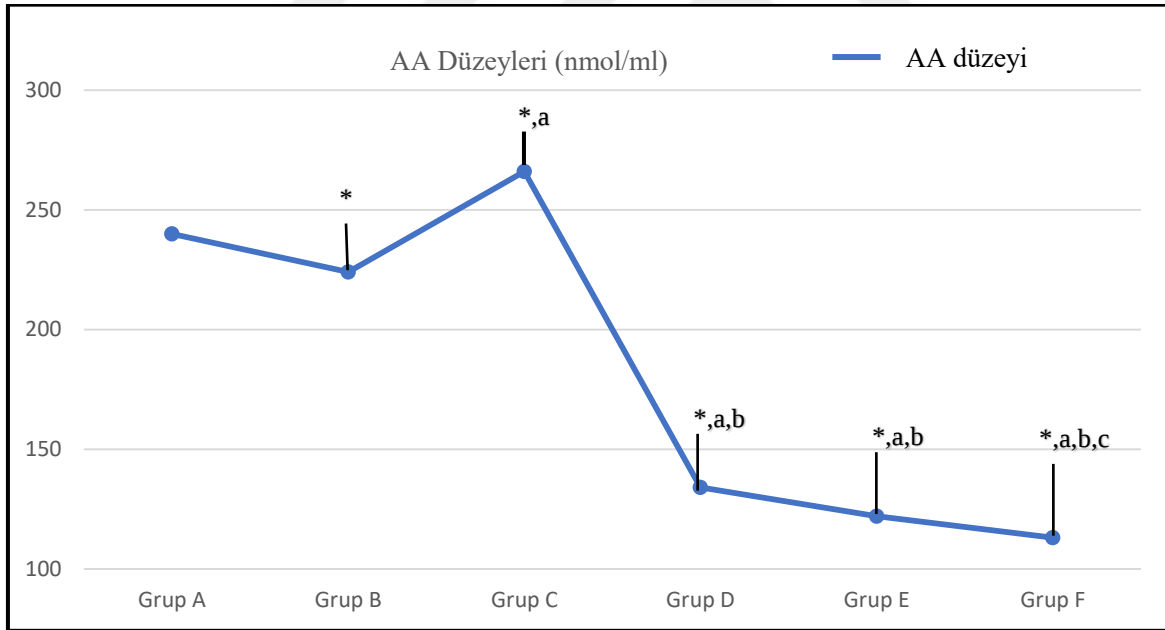
Çizelge 4.4. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda GSH ve askorbik asit düzeyleri üzerine etkileri

	GSH (mg/l)	AA (nmol/ml)
Grup A	1581,44±9,97	240,41±6,65
Grup B	1186,59±6,13*	223,74±6,01*
Grup C	1586,10±6,35 ^a	265,98±4,42 ^{*,a}
Grup D	1229,90±8,90 ^{*, a, b}	133,48±8,35 ^{*,a, b}
Grup E	1178,85±8,66 ^{*, b, c}	121,74±10,53 ^{*,a, b}
Grup F	1337,30±8,78 ^{*, a, b, c, d}	112,88±9,12 ^{*,a, b, c}

*: Grup A ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) a : Grup B ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) b: Grup C ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) c: Grup D ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) d: Grup E ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)



Şekil 4.8. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların GSH düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.9. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların AA düzeyleri üzerindeki etkileri

4.5. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Serum AST, ALT, HDL, LDL, TG ve CHOL Düzeyleri Üzerine Etkileri

Stevia veya Sakarin uygulamasının karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkisini araştırmak için serum AST ve ALT seviyeleri ölçüldü. Yara dokusuna sahip ratlarda karaciğer enzimleri,

kontrol ratlarına (Grup A) göre anlamlı derecede yüksekti. Serum AST düzeyleri değerlendirildiğinde Grup B, Grup C ve Grup E arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0,05$). Uygulama grupları karşılaştırıldığında Grup C'de AST düzeylerinde anlamlı düşüş gözlemlendi. Serum ALT düzeyleri değerlendirildiğinde uygulama grupları karşılaştırıldığında Grup B, Grup C ve Grup E arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). Uygulama grupları karşılaştırıldığında; Grup C'de ALT düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlemlendi. 250 mg/kg dozunda Stevia ekstraktı karaciğer enzim aktivitelerini ALT ve AST düzeyleri bakımından önemli ölçüde iyileştirdi. Gruplarının AST VE ALT düzeyleri Şekil 4.10. ve Şekil 4.11.'de gösterilmiştir.

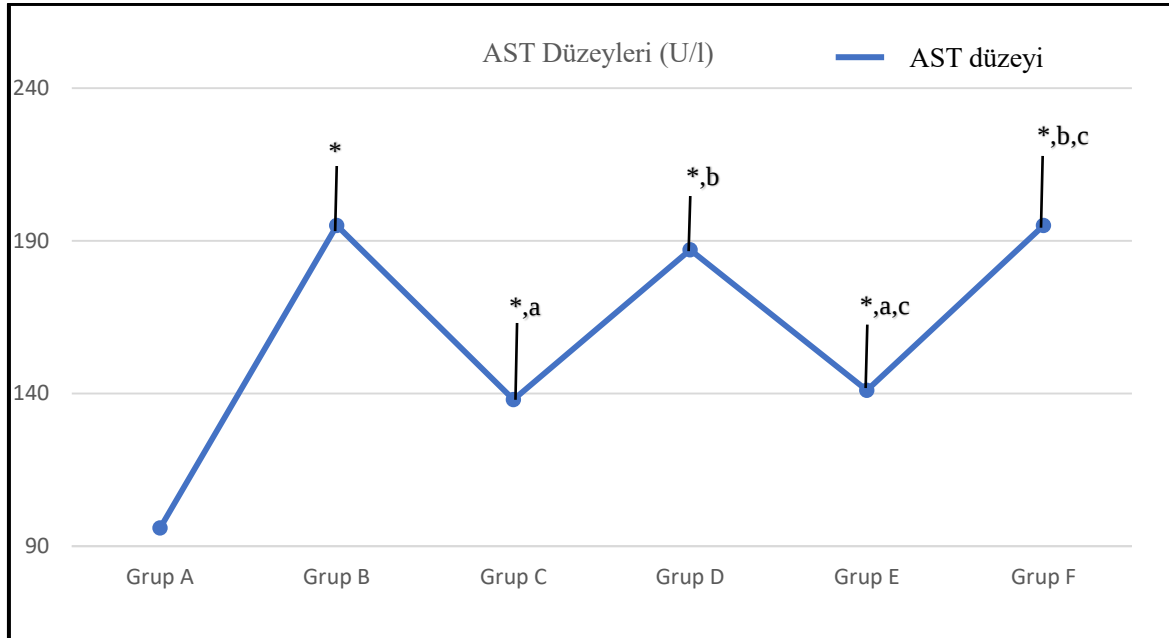
Serum HDL düzeyleri değerlendirildiğinde Grup A ile Grup C arasında istatistiksel olarak fark saptandı ve Grup A'ya göre HDL düzeylerinde artış gözlemlendi ($p<0,05$). Grup B ile uygulama grupları karşılaştırıldığında Grup B ve Grup F arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$). Tüm gruplar karşılaştırıldığında serum LDL düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0,05$). Grupların HDL ve LDL düzeyleri Şekil 4.12. ve 4.13'te gösterilmiştir.

Serum TG düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubu ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$). Grup B ile uygulama grupları karşılaştırıldığında Grup E'de serum TG düzeylerinde grup B'ye göre istatistiksel olarak azalma olduğu görüldü ($p<0,05$). Serum CHOL düzeylerinin değerlendirilmesinde Grup A ile tüm gruplar karşılaştırıldığında; serum CHOL düzeyleri Grup C, D ve F'de Grup A'ya göre anlamlı düzeyde arttı ($p<0,05$). Grupların TG ve CHOL düzeyleri Şekil 4.14. ve 4.15.'te gösterilmiştir. Grup B ile uygulama grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Grupların AST, ALT, HDL, LDL, TG ve CHOL düzeyleri Çizelge 4.5'de verilmiştir.

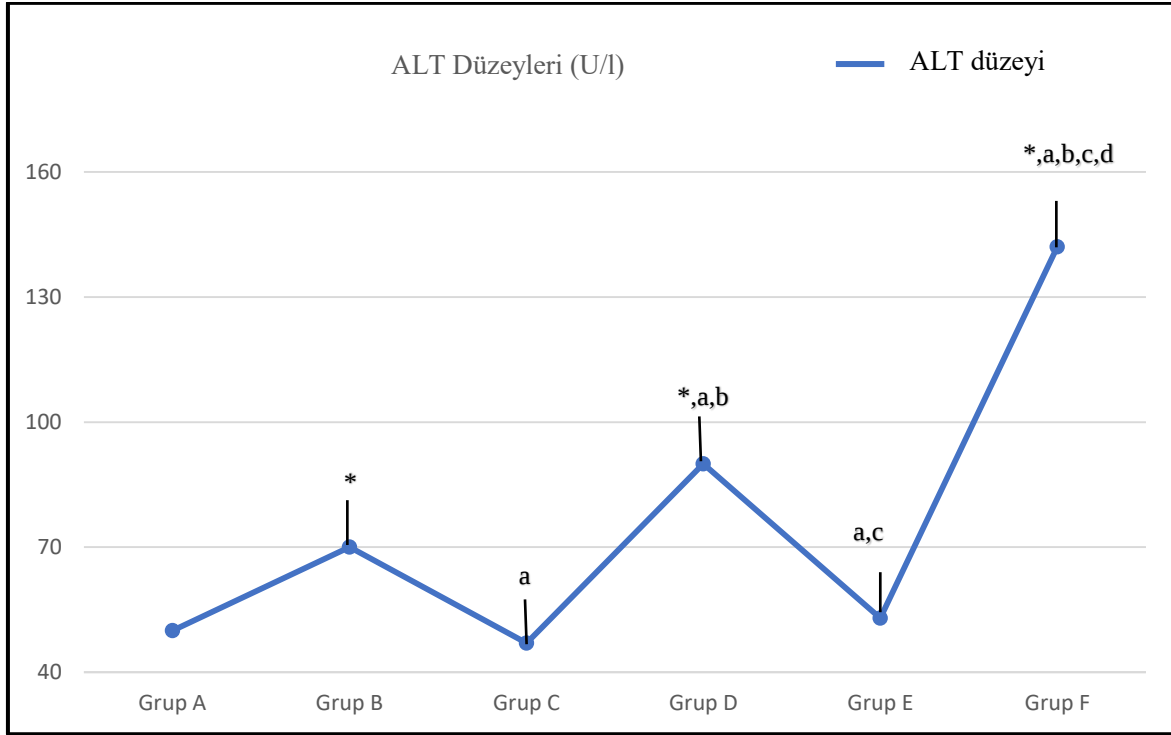
Çizelge 4.5. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının serum AST, ALT, HDL, LDL, TG ve CHOL düzeyleri üzerine etkileri

	AST (U/L)	ALT (U/L)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	CHOL (mg/dl)
Grup A	96,1±6,66	50,12±4,42	20,9±4,45	4,6±1,14	17±3,53	30,8±5,11
Grup B	195,21±6,78*	69,61±6,67*	24,72±4,87	5,57±2,22	36,71±4,16*	36±6,53
Grup C	138,43±5,75*,a	46,47±6,91 ^a	32,1±4,92*	7,28±1,97	39±4,43*	44,14±4,98*
Grup D	186,83±7,14*,b	89,46±5,56*,a,b	22,82±4,49 ^b	5,5±3,07	35,25±5,89*	40,62±2,87*
Grup E	140,85±6,22*,a,c	52,51±8,45 ^{a,c}	29,41±5,45	5,5±2,07	26,33±3,88*,a,b,c	39,33±5,85
Grup F	195,1±7,98*,b,c	142,02±6,64*,a,b,c,d	34,64±6,20*,a,c	6,4±2,96	39,6±5,63*	42,4±7,43*

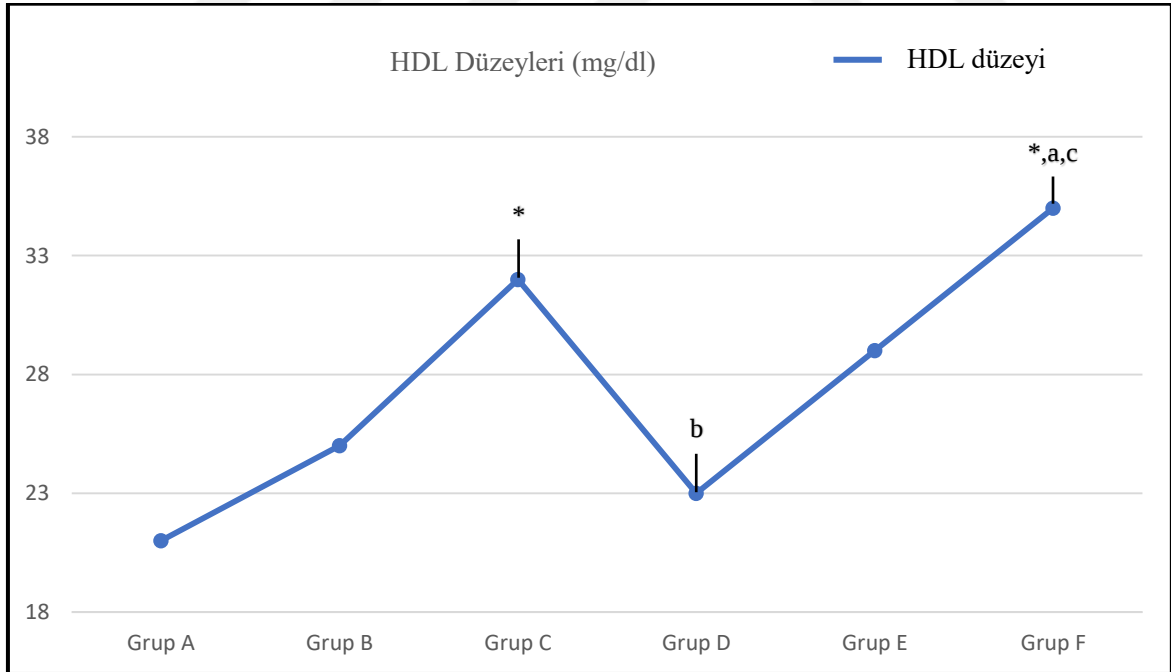
*: Grup A ile karşılaştırıldığında (p <0,05) a : Grup B ile karşılaştırıldığında (p <0,05) b: Grup C ile karşılaştırıldığında (p<0,05) c: Grup D ile karşılaştırıldığında (p <0,05) d: Grup E ile karşılaştırıldığında (p <0,05)



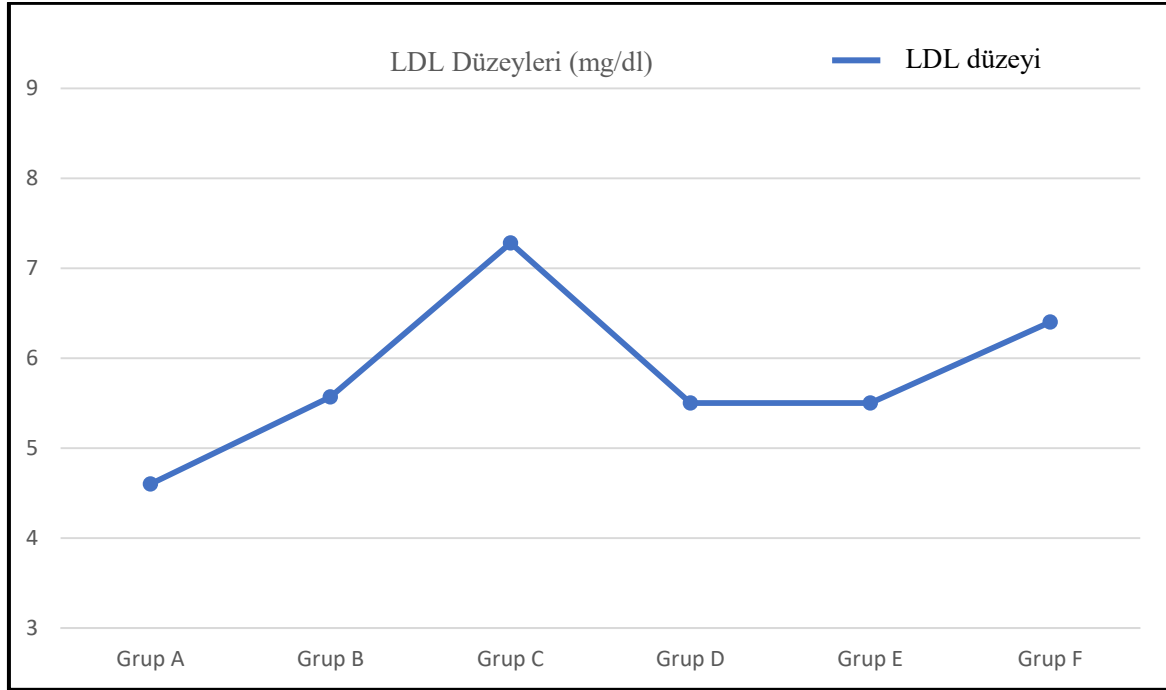
Şekil 4.10. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların AST düzeyleri üzerindeki etkileri



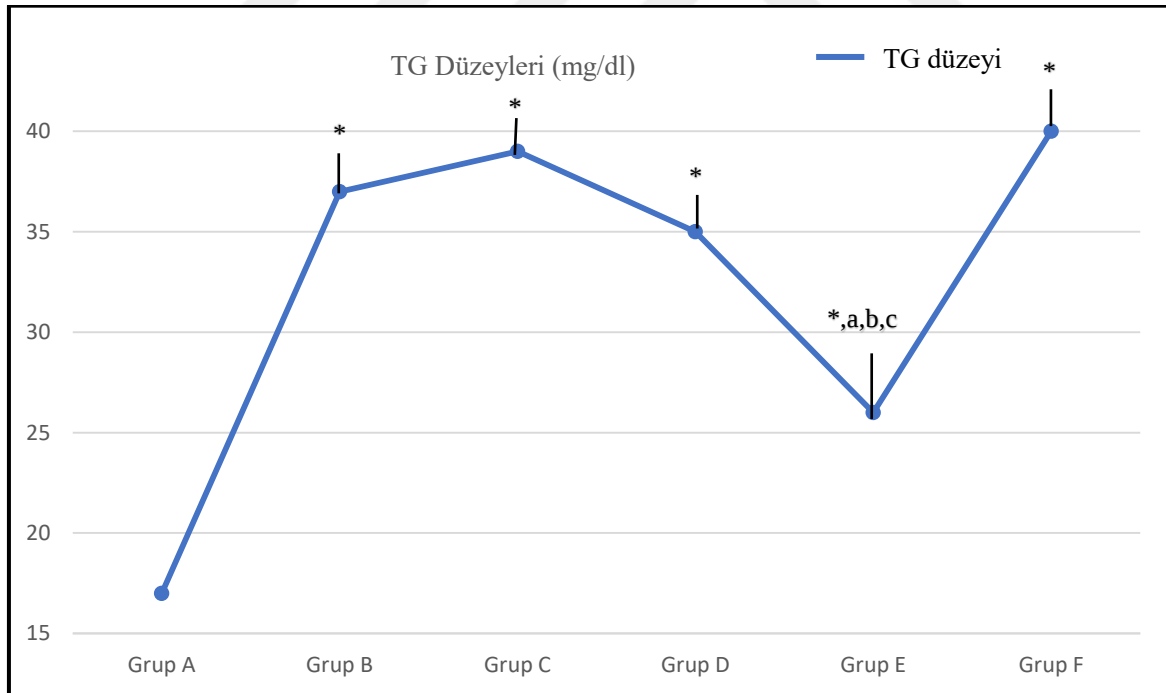
Şekil 4.11. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların ALT düzeyleri üzerindeki etkileri



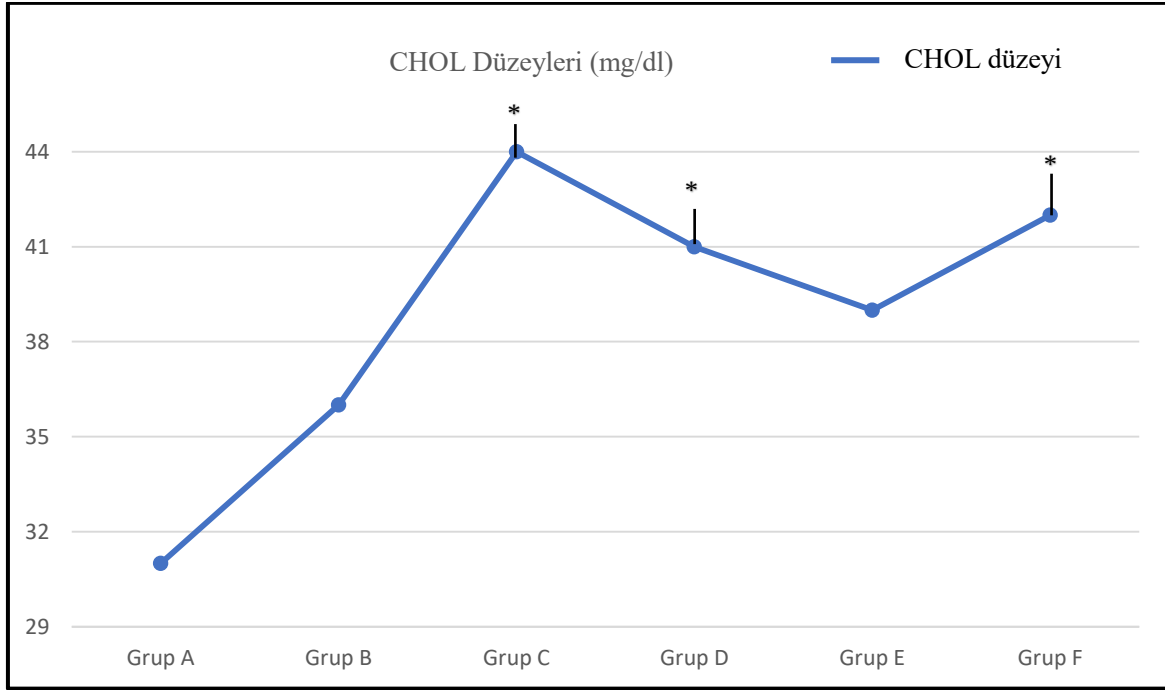
Şekil 4.12. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların HDL düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.13. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların LDL düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.14. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TG düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.15. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların CHOL düzeyleri üzerindeki etkileri

4.6. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Yara Dokusunda MMP-2, MMP-9 ve Kolajen Düzeyleri Üzerine Etkileri

MMP-2 düzeyleri Grup A'da $12,30 \pm 2,8$ ng/ml yara dokusu, Grup B'de $35,16 \pm 4,6$ ng/ml yara dokusu, Grup C'de $11,84 \pm 3,9$ ng/ml yara dokusu, Grup D'de $11,74 \pm 1,9$ ng/ml yara dokusu olarak belirlendi. Grup E için $11,25 \pm 1,8$ ng/ml ve Grup F için ise $13,68 \pm 4,2$ ng/ml yara dokusu olarak tespit edildi. Grup B ile tüm uygulama grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Çizelge 4.6). Grupların MMP-2 düzeyleri Şekil 4.16.'da gösterilmiştir.

MMP-9 düzeyleri Grup A'da $5,22 \pm 1,9$ ng/ml yara dokusu, Grup B'de $7,82 \pm 1,6$ ng/ml yara dokusu, Grup C'de $5,71 \pm 1,1$ ng/ml yara dokusu, Grup D'de $8,5 \pm 0,9$ ng/ml yara dokusu, Grup E'de $7,75 \pm 1,9$ ng/ml yara dokusu ve Grup F'de $8,81 \pm 1,0$ ng/ml yara dokusu olarak bulunmuştur. Grup A ise tüm gruplarla karşılaştırıldığında Grup A ile Grup B arasında anlamlı fark tespit edildi. B ($p < 0,05$). Grup A tüm gruplarla karşılaştırıldığında; Grup A ile Grup D arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Grup A tüm gruplarla karşılaştırıldığında; Grup A ile Grup F arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Grup B ile uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p < 0,05$). Uygulama grupları

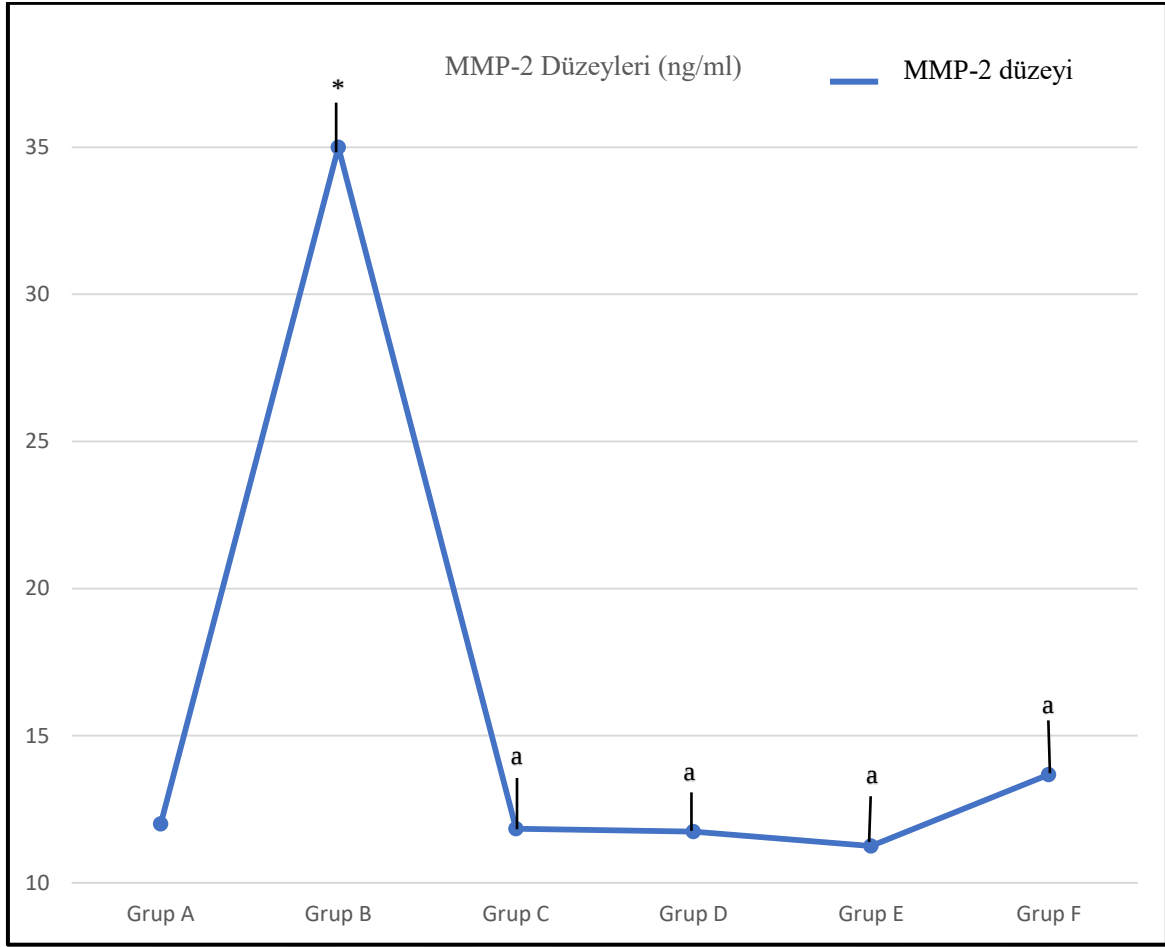
karşılaştırıldığında grup C ile grup F arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Çizelge 4.6). Grupların MMP-9 düzeyleri Şekil 4.17.'de gösterilmiştir.

Yara dokusunda kolajen düzeyleri Grup A'da $47,35 \pm 3,8$ ng/ml yara dokusu, Grup B'de $48,00 \pm 4,0$ ng/ml yara dokusu, Grup C'de yara dokusunda $55,16 \pm 3,8$ ng/ml yara dokusu, Grup D'de yara dokusunda $41,61 \pm 5,9$ ng/ml yara dokusu bulundu. Grup E'de $33,34 \pm 5,1$ ng/ml yara dokusu, Grup F'de $51,75 \pm 5,1$ ng/ml yara dokusu olarak belirlenmiştir. Uygulama grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında Grup C'de kolajen düzeyinin Grup D'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Benzer şekilde uygulama grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında Grup C'nin kolajen düzeyinin Grup E'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$) (Çizelge 4.7). Grupların kolajen düzeyleri Şekil 4.18.'de gösterilmiştir.

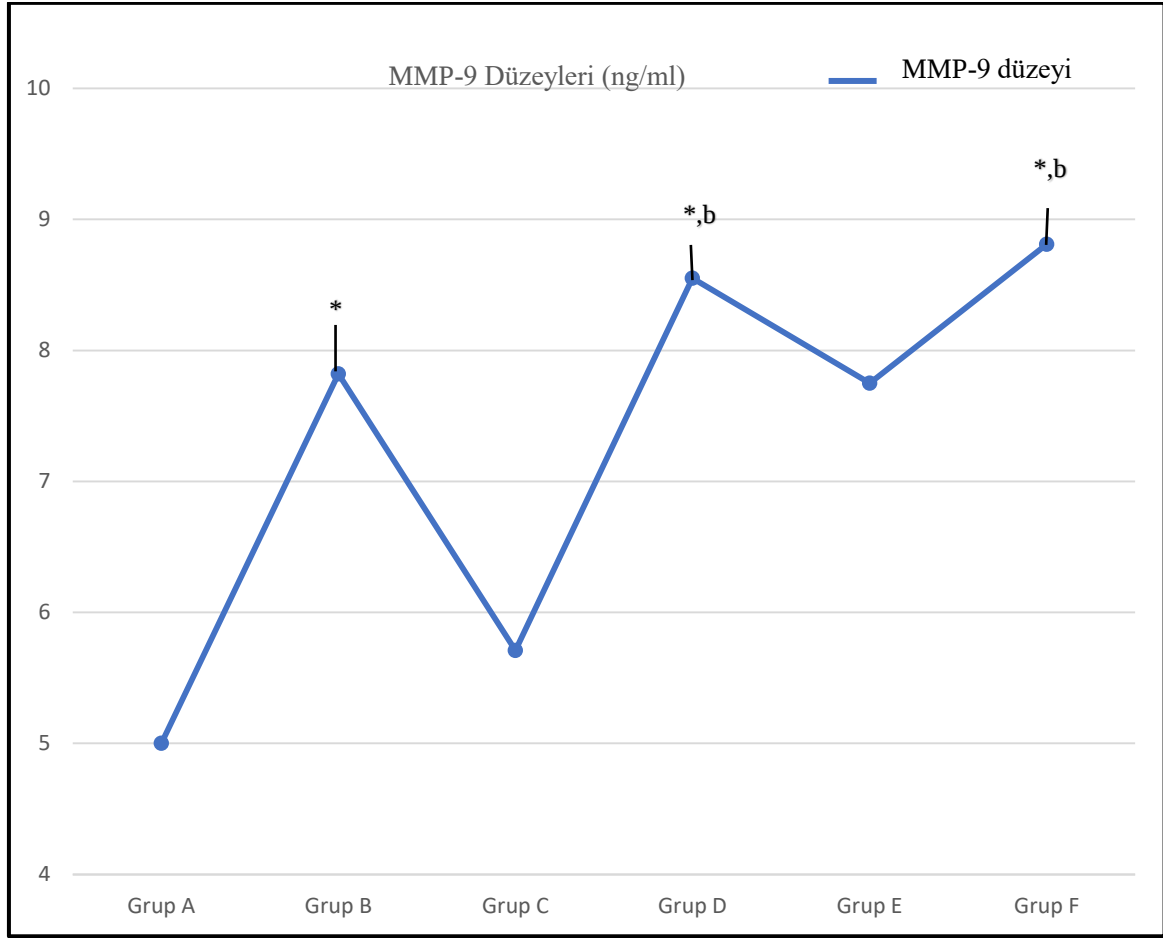
Çizelge 4.6. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MMP-2 (ng/ml)	MMP-9 (ng/ml)
Grup A	$12,30 \pm 2,84$	$5,22 \pm 1,94$
Grup B	$35,16 \pm 4,69^*$	$7,82 \pm 1,67^*$
Grup C	$11,84 \pm 3,99^a$	$5,71 \pm 1,15$
Grup D	$11,74 \pm 1,97^a$	$8,55 \pm 0,96^{*,b}$
Grup E	$11,25 \pm 1,80^a$	$7,75 \pm 1,91$
Grup F	$13,68 \pm 4,20^a$	$8,81 \pm 1,07^{*,b}$

*: Grup A ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) a : Grup B ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) b: Grup C ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)



Şekil 4.16. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların MMP-2 düzeyleri üzerindeki etkileri

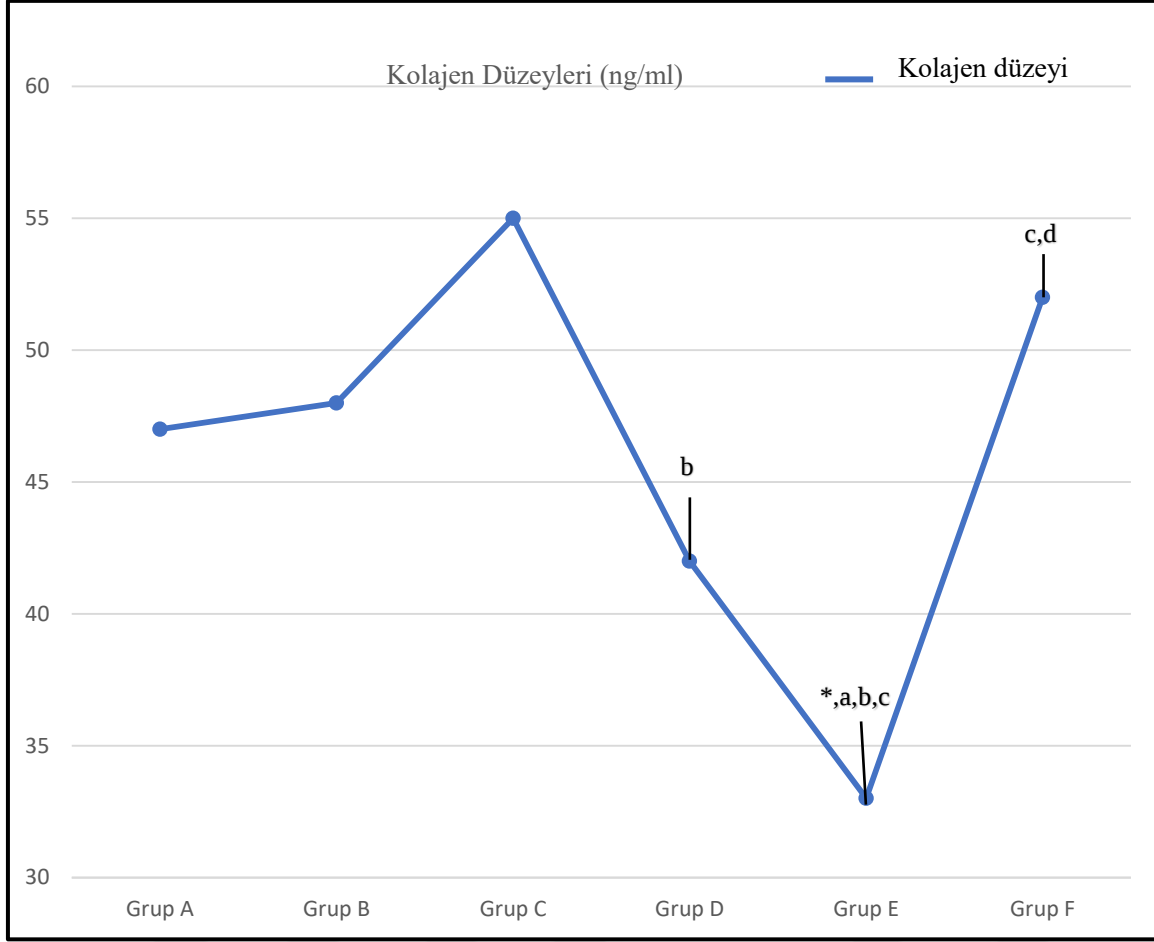


Şekil 4.17. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların MMP-9 düzeyleri üzerindeki etkileri

Çizelge 4.7. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara dokusunda kolajen düzeyleri üzerine etkileri

GRUPLAR	Kolajen (ng/ml)
Grup A	47,35±3,81
Grup B	48,00±4,07
Grup C	55,16±3,82
Grup D	41,61± 5,93 ^b
Grup E	33,34±5,10 ^{*, a, b, c}
Grup F	51,75±5,19 ^{c,d}

*: Grup A ile karşılaştırıldığında (p <0,05) a : Grup B ile karşılaştırıldığında (p <0,05) b: Grup C ile karşılaştırıldığında (p<0,05) c: Grup D ile karşılaştırıldığında (p <0,05) d: Grup E ile karşılaştırıldığında (p <0,05)



Şekil 4.18. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların kolajen düzeyleri üzerindeki etkileri

4.7. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Serum TAS ve TOS Düzeyleri ile OSİ Değeri Üzerine Etkileri

Serum TAS düzeyleri karşılaştırıldığında Grup A, Grup D ve Grup F arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Grup B, uygulama gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Uygulama grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Grupların TAS düzeyleri Şekil 4.19.'da gösterilmiştir.

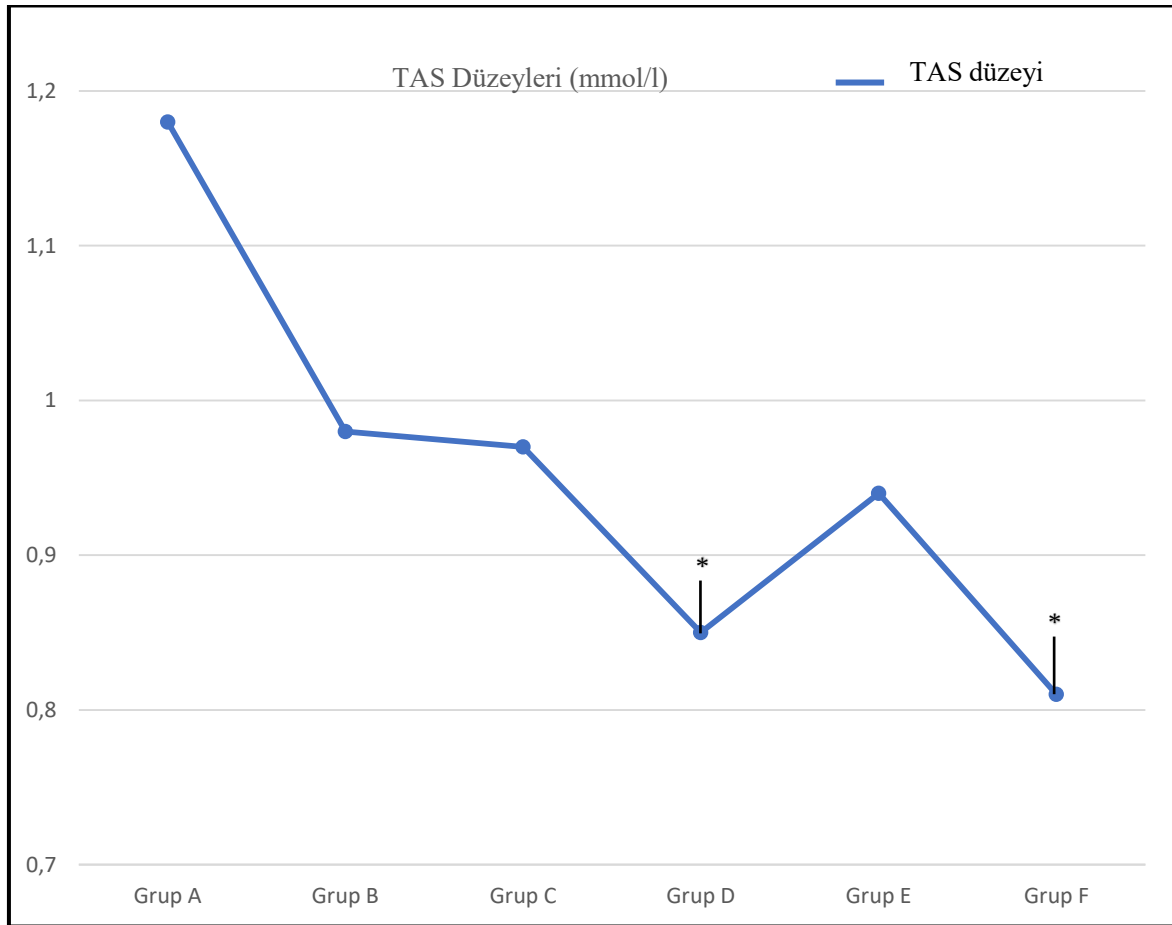
Tüm gruplar karşılaştırıldığında serum TOS düzeyleri değerlendirildi; istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$). Grupların TOS düzeyleri Şekil 4.20.'de gösterilmiştir.

Serum OSİ düzeylerinin değerlendirilmesinde tüm gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Diyabetik ratların OSİ değeri üzerindeki etkileri Şekil 4.21.'de gösterilmiştir. Grupların TAS, TOS ve OSİ değerleri Çizelge 4.8'te verilmektedir.

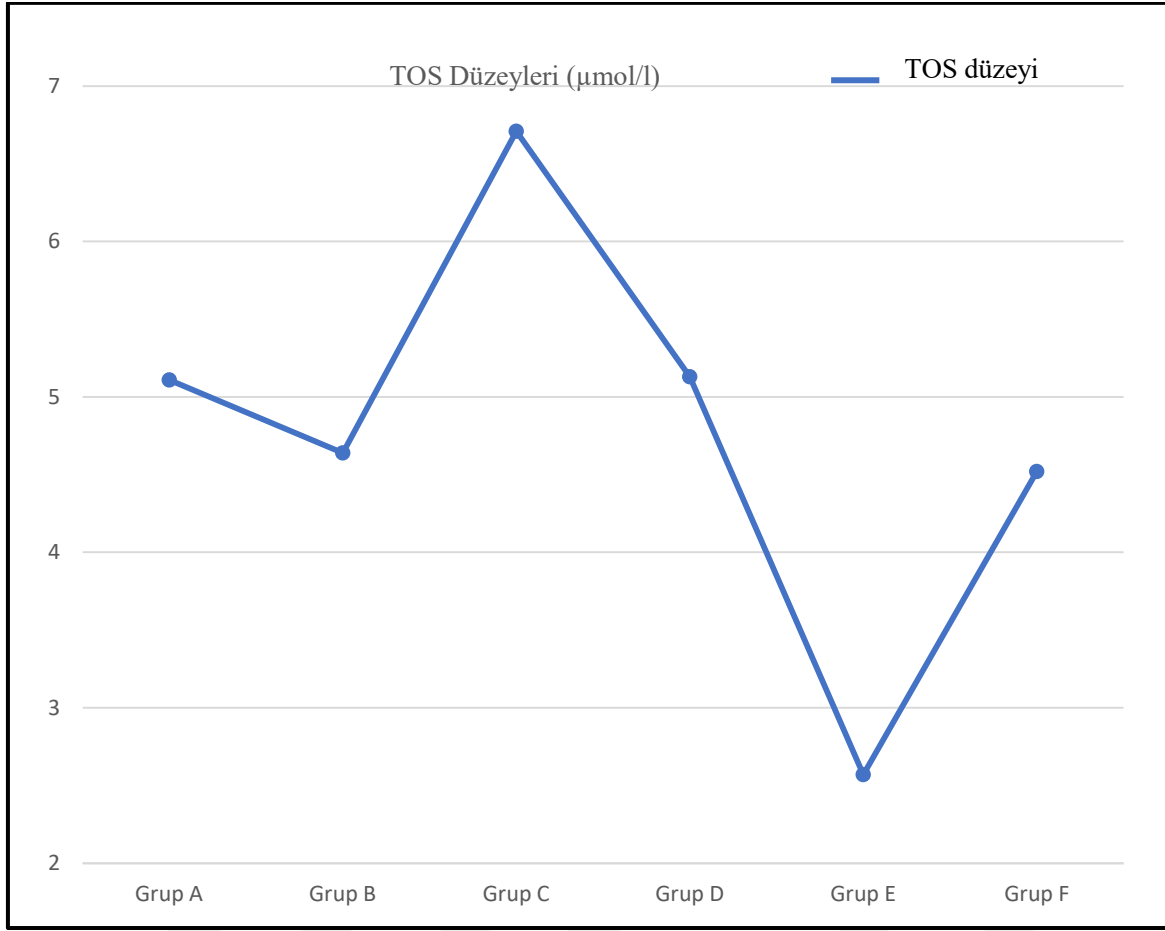
Çizelge 4.8. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının serum TAS düzeyleri ve TOS düzeyleri ile OSİ değerleri üzerine etkilere

	TAS (mmol/l)	TOS (μ mol/l)	OSİ
Grup A	1,18 $\pm$ 0,26	5,11 $\pm$ 2,06	0,44 $\pm$ 0,20
Grup B	0,98 $\pm$ 0,08	4,64 $\pm$ 1,66	0,47 $\pm$ 0,18
Grup C	0,97 $\pm$ 0,08	6,71 $\pm$ 3,79	0,68 $\pm$ 0,36
Grup D	0,85 $\pm$ 0,28*	5,13 $\pm$ 2,91	0,66 $\pm$ 0,37
Grup E	0,94 $\pm$ 0,16	2,57 $\pm$ 0,96	0,27 $\pm$ 0,09
Grup F	0,81 $\pm$ 0,15*	4,52 $\pm$ 2,32	0,47 $\pm$ 0,12

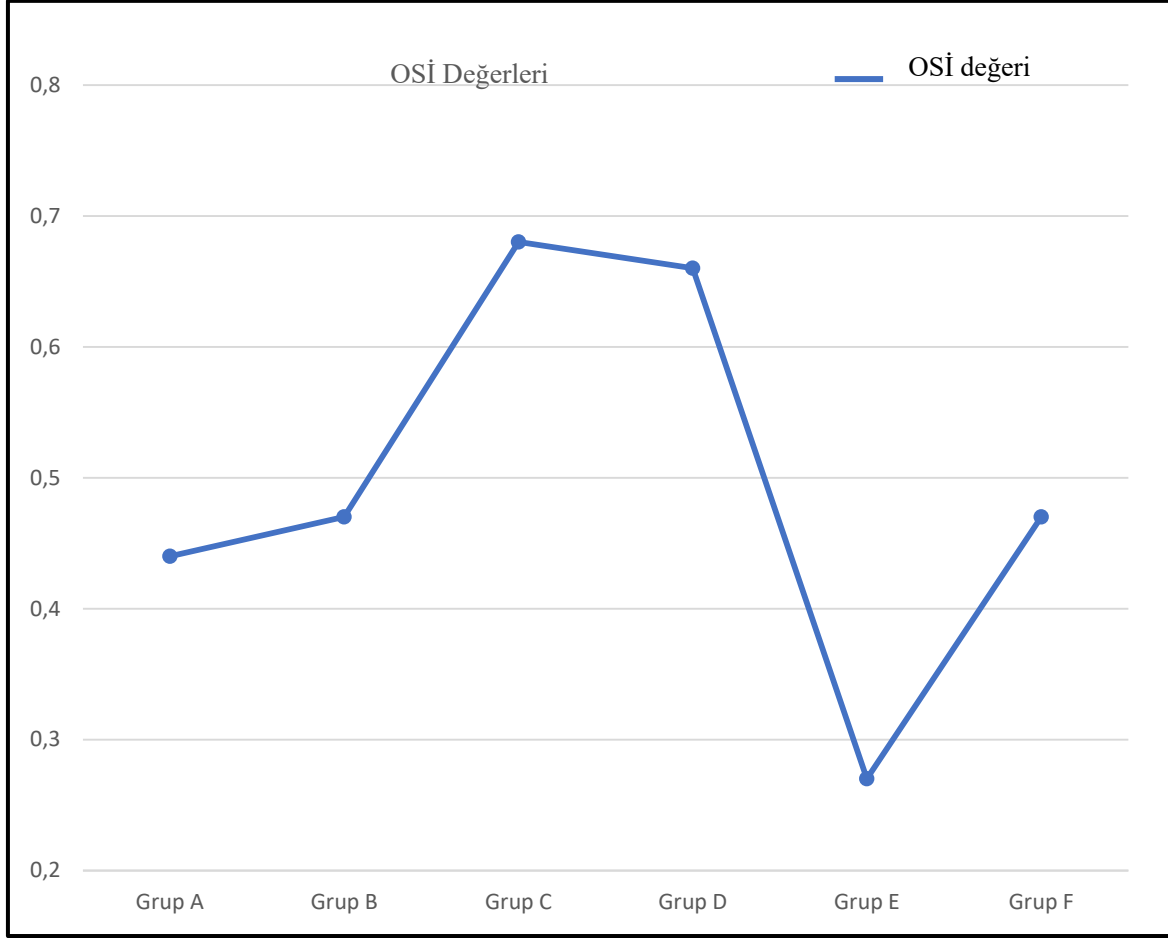
*: Grup A ile karşılaştırıldığında (p <0,05)



Şekil 4.19. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TAS düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.20. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TOS düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.21. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların OSİ değeri üzerindeki etkileri

4.8. Diyabetik Ratlarda Stevia ve Sakarin Uygulamasının Serum IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α Düzeyleri Üzerine Etkileri

IL-1 α düzeyleri Grup A'da $64,60 \pm 2,0$ ng/L serum, Grup B'de $58,90 \pm 1,7$ ng/L serum, Grup C'de $23,37 \pm 4,1$ ng/L serum, Grup D'de $49,74 \pm 3,9$ ng/L serum, Grup E'de $44,48 \pm 3,8$ ng/L serum ve Grup F'de $36,87 \pm 4,5$ ng/L serum olarak bulunmuştur (Çizelge 4.9). Grupların IL-1 α düzeyleri Şekil 4.22.'de gösterilmiştir.

IL-1 β düzeyleri Grup A'da $14,47 \pm 2,1$ ng/ml serum, Grup B'de $15,54 \pm 0,9$ ng/ml serum, Grup C'de $13,63 \pm 2,4$ ng/ml serum, Grup D'de $16,80 \pm 2,6$ ng/ml serum, Grup E'de $15,56 \pm 3,6$ ng/ml serum ve Grup F'de $14,29 \pm 0,9$ ng/ml serum olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.9). Grupların IL-1 β düzeyleri Şekil 4.23.'te gösterilmiştir.

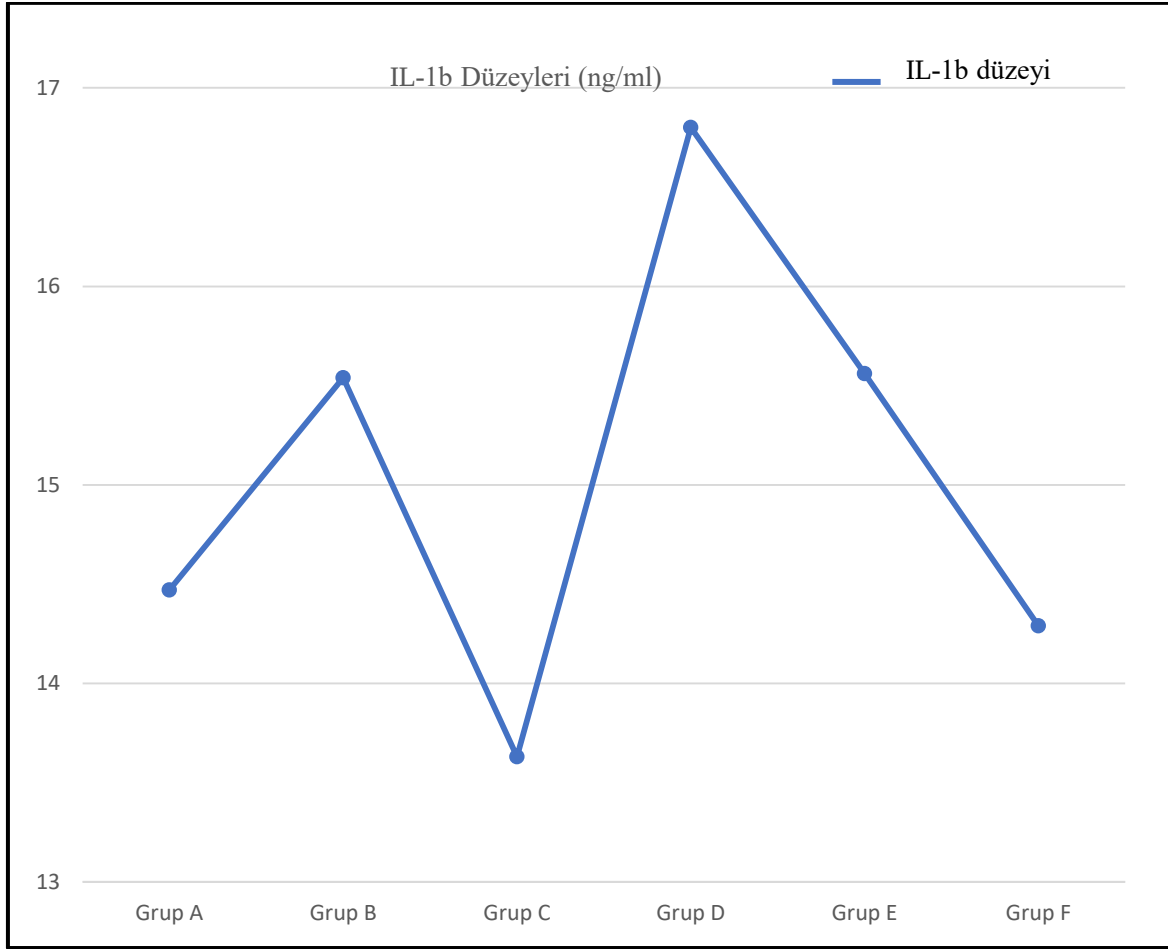
TNF- α düzeyleri Grup A'da $72,83 \pm 4,0$ ng/ml serum, Grup B'de $98,06 \pm 4,0$ ng/ml serum, Grup C'de $80,10 \pm 5,3$ ng/ml serum, Grup D'de $78,39 \pm 4,5$ ng/ml serum, Grup E'de $86,38 \pm 6,0$ ng/ml serum ve Grup F'de $82,10 \pm 3,5$ ng/ml serum olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.9). Grupların TNF- α düzeyleri Şekil 4.24.'te gösterilmiştir.

Serum IL-1 α düzeylerinde Grup A ile uygulama grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi ve tüm uygulama gruplarında IL-1 α düzeylerinde azalma gözlemlendi ($p < 0,05$). Serum IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Serum TNF- α düzeylerine bakıldığında kontrol grubu ile Stevia (250 mg/kg ve 500 mg/kg) uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark ($p > 0,05$) görülmedi. B grubu uygulama gruplarıyla karşılaştırıldığında tüm uygulama grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Çizelge 4.9).

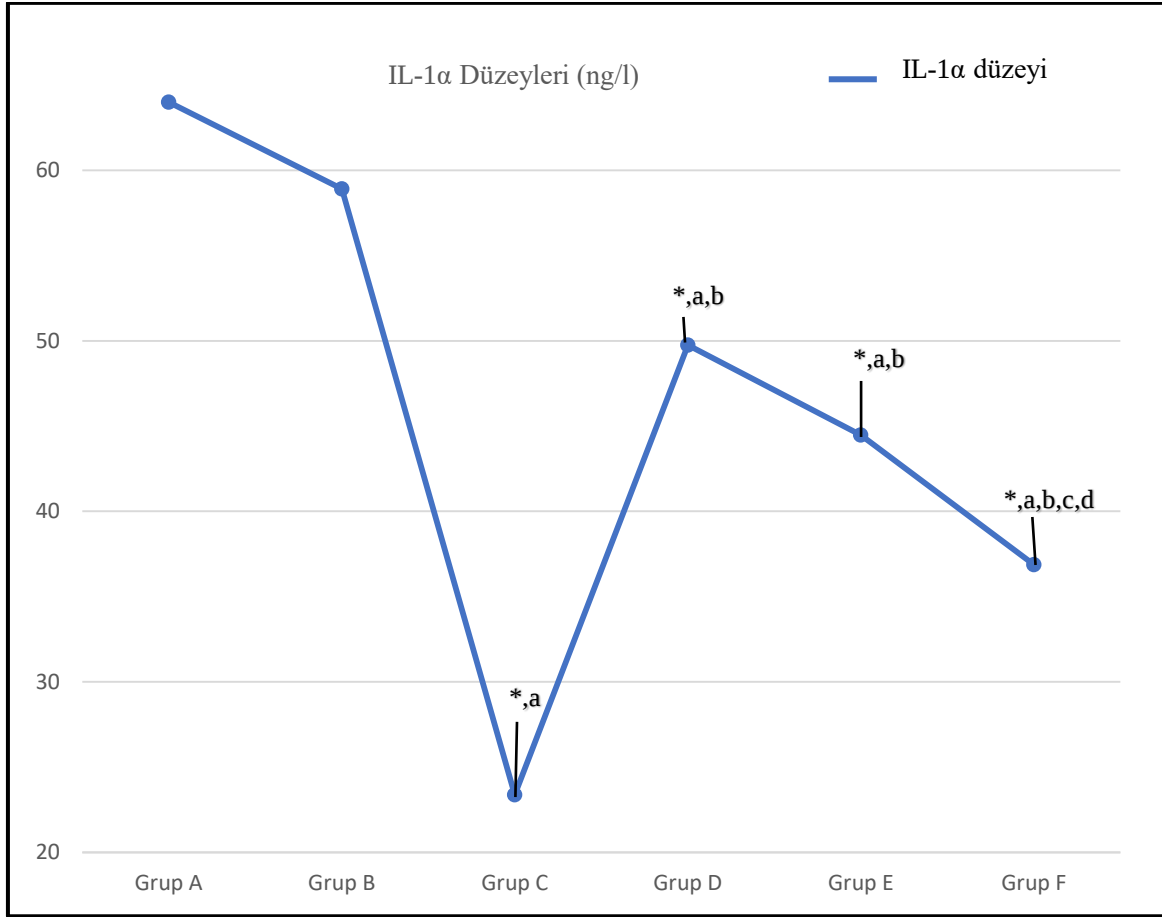
Çizelge 4.9. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının serum IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α düzeyleri üzerine etkileri

GRUPLAR	IL-1 β (ng/ml)	IL-1 α (ng/l)	TNF- α (ng/l)
Grup A	$14,47 \pm 2,10$	$64,06 \pm 2,05$	$72,83 \pm 4,09$
Grup B	$15,54 \pm 0,90$	$58,90 \pm 1,72$	$98,06 \pm 4,01^*$
Grup C	$13,63 \pm 2,41$	$23,37 \pm 4,10^{*,a}$	$80,10 \pm 5,33^a$
Grup D	$16,80 \pm 2,66$	$49,74 \pm 3,95^{*,a,b}$	$78,39 \pm 4,53^a$
Grup E	$15,56 \pm 3,67$	$44,48 \pm 3,82^{*,a,b}$	$86,38 \pm 6,06^{*,a,b}$
Grup F	$14,29 \pm 0,95$	$36,87 \pm 4,53^{*,a,b,c,d}$	$82,10 \pm 3,54^{*,a}$

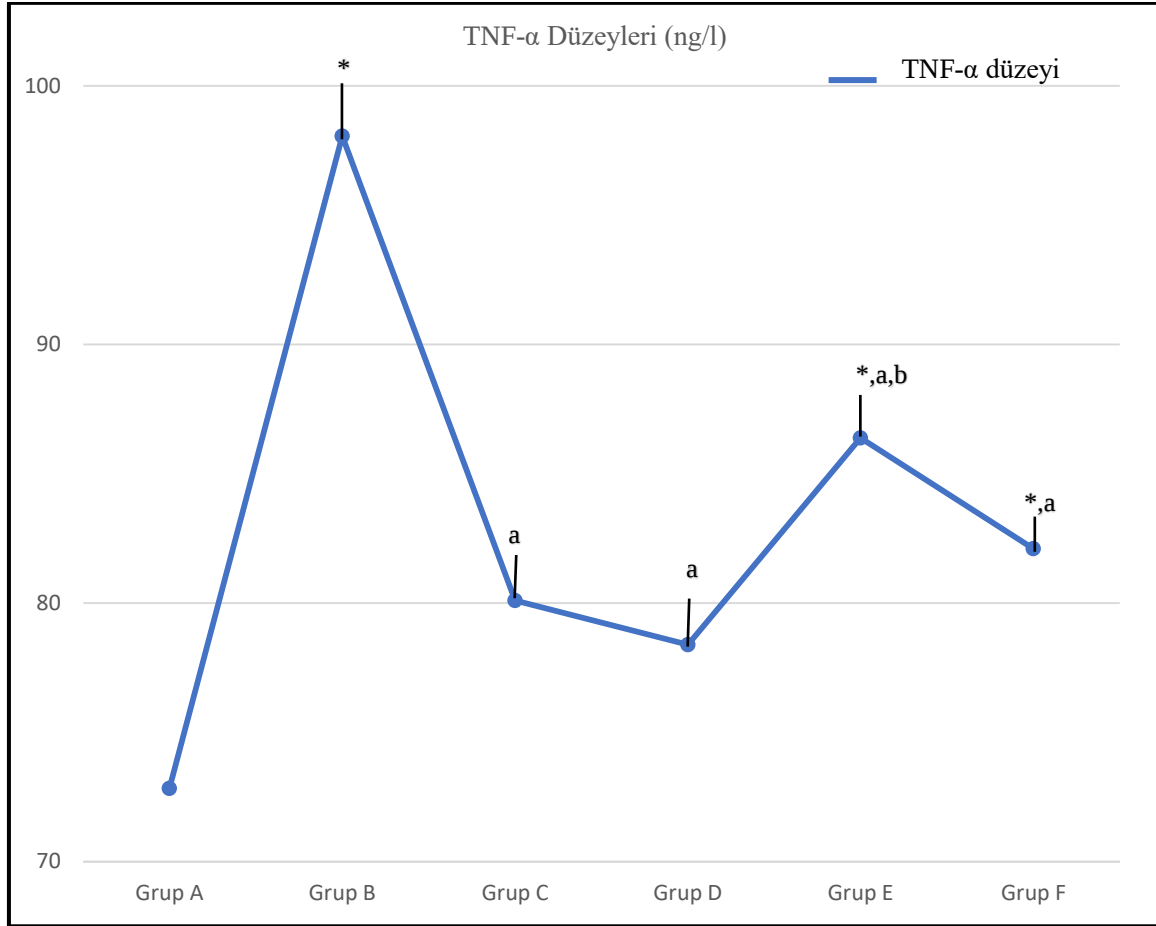
*: Grup A ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) a : Grup B ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) b: Grup C ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) c: Grup D ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$) d: Grup E ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)



Şekil 4.22. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların IL-1b düzeyleri üzerindeki etkileri



Şekil 4.23. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların IL-1 α düzeyleri üzerindeki etkileri



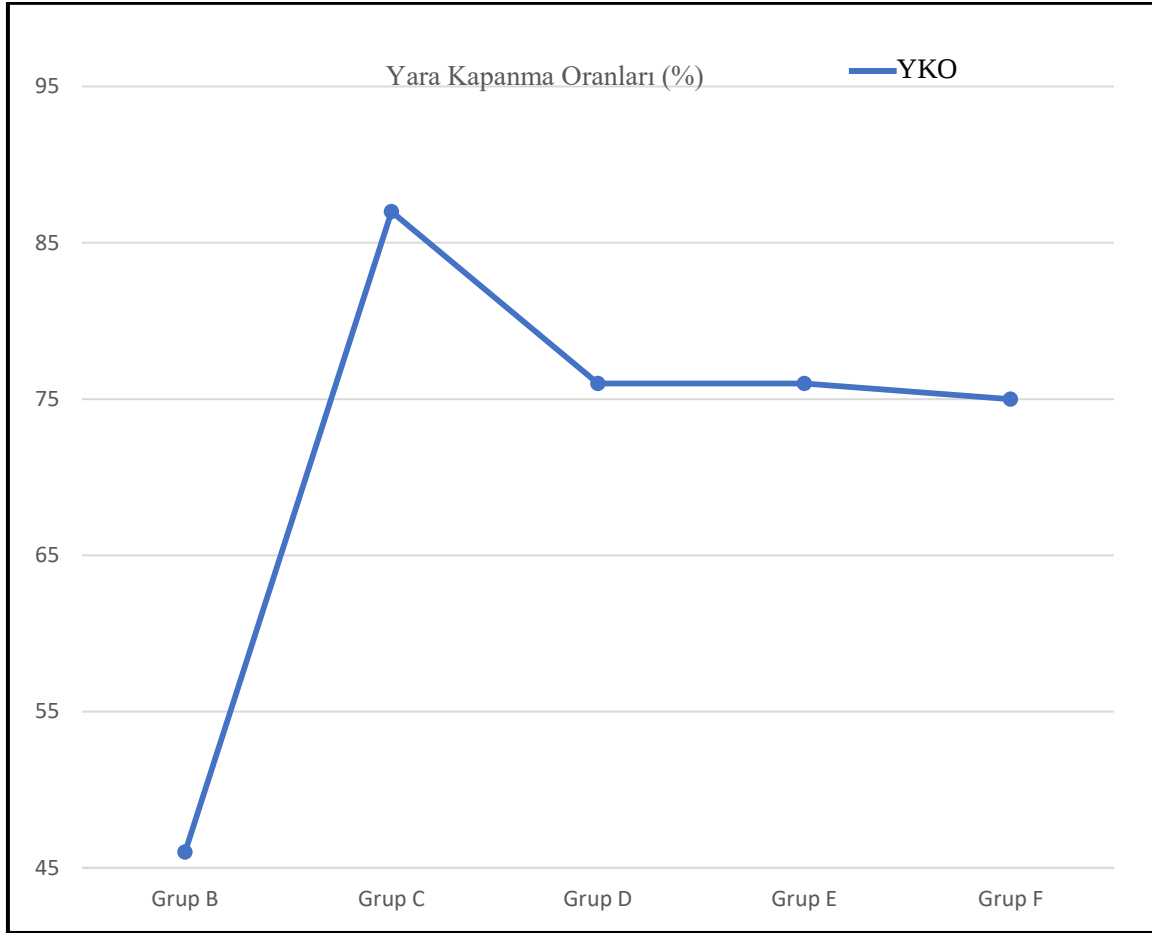
Şekil 4.24. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların TNF- α düzeyleri üzerindeki etkileri

4.9. Yara Boyutu ve Yara Kapanma Oranı (YKO)

Grup C'de tedavi sonrası yara boyutunda istatistiksel olarak anlamlı azalma ölçüldü ($p < 0,001$). Grup C, diğer gruplarla karşılaştırıldığında 7. günde daha yüksek bir yara kapanma oranı sergiledi (Şekil 4.25.). Grupların yara boyutları ve YKO'ları Çizelge 4.10'de verilmiştir.

Çizelge 4.10. Diyabetik ratlarda Stevia ve Sakarin uygulamasının yara boyutu ve yara kapanma oranı üzerine etkileri

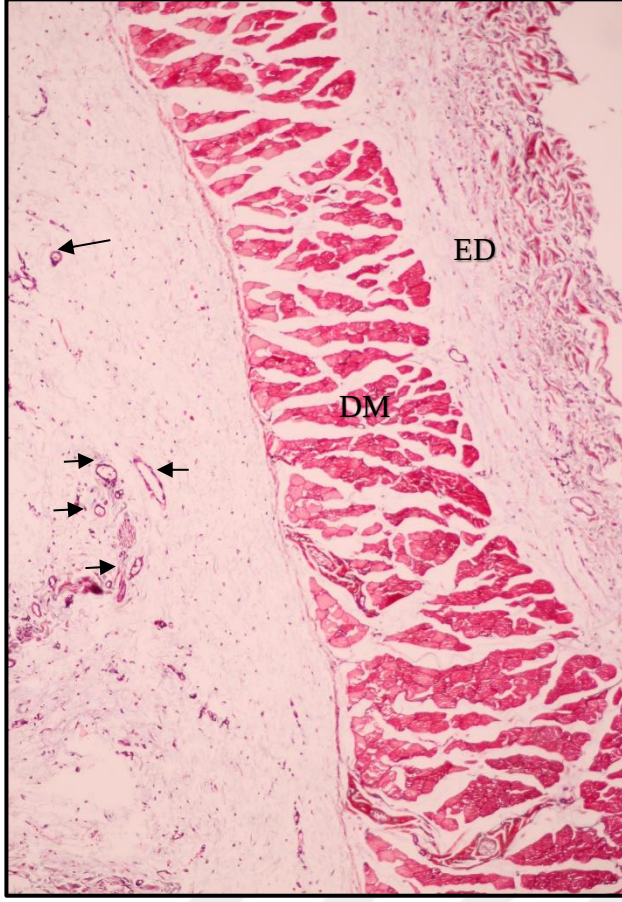
	Yara Boyutu (mm ²) ve YKO (%)	
	0. Gün	7. Gün
Grup B	30,19±2,16	16,23±1,61 (% 46)
Grup C	32,88±1,07	4,14±0,34 (% 87)
Grup D	30,55±2,86	7,16±0,47 (% 76)
Grup E	30,17±1,66	7,00±0,40 (% 76)
Grup F	32,80±1,29	8,03±0,31 (% 75)



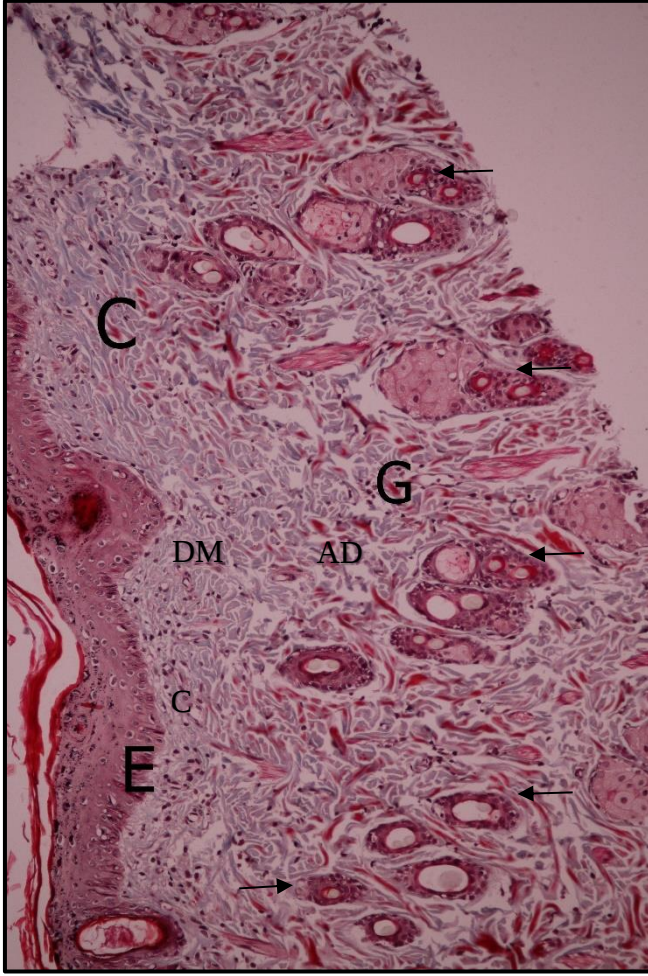
Şekil 4.25. Stevia veya Sakarin uygulamasının diyabetik ratların YKO üzerindeki etkileri

4.10. Histolojik Değerlendirme

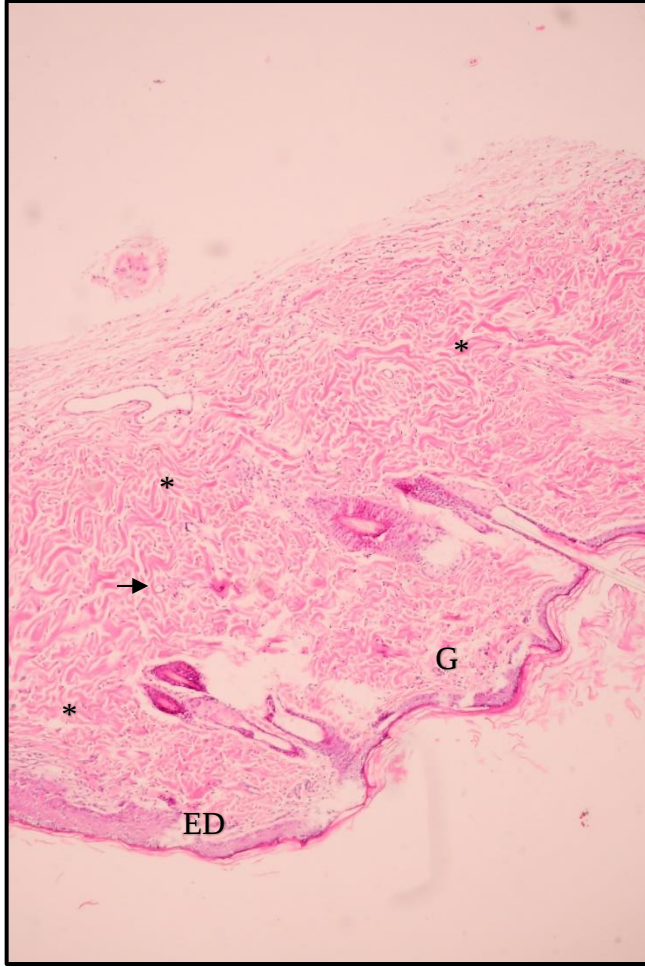
Hematoksilen-eozin (H&E) ve Masson trikrom (MTC) boyama yöntemlerinden elde edilen histolojik görüntüler Grup A için Resim 4.1 ve Resim 4.2’de, Grup B için Resim 4.3 ve Resim 4.4’te, Grup C için Resim 4.5 ve Şekil 4.6’da, Grup D için Resim 4.7 ve Resim 4.8’de, Grup E için Resim 4.9 ve Resim 4.10’da, Grup F için Resim 4.11 ve Resim 4.12’te, tüm grupların karşılaştırılması ise Resim 4.13 ve Resim 4.14’te verilmektedir. Mikroskopik değerlendirme için dokular 7. günde H&E ve MTC boyama kullanılarak incelendi. Numuneler yeniden epitelizasyon, anjiyogenez, inflamatuvar hücrelerin varlığı, kolajen fibrilleri, granülasyon dokusu ve keratinizasyon açısından değerlendirildi. Çalışma bulguları, 250 mg/kg Stevia dozunun yeniden epitelizasyonu, kolajen birikimini, hücre çoğalmasını ve yeni kan damarı oluşumunu desteklediğini göstermektedir. Özellikle 250 mg/kg Stevia uygulaması olan grupta en düşük sayıda inflamatuvar hücre tespit edildi. Çizelge 4.11, tüm histolojik skorları özetlemektedir.



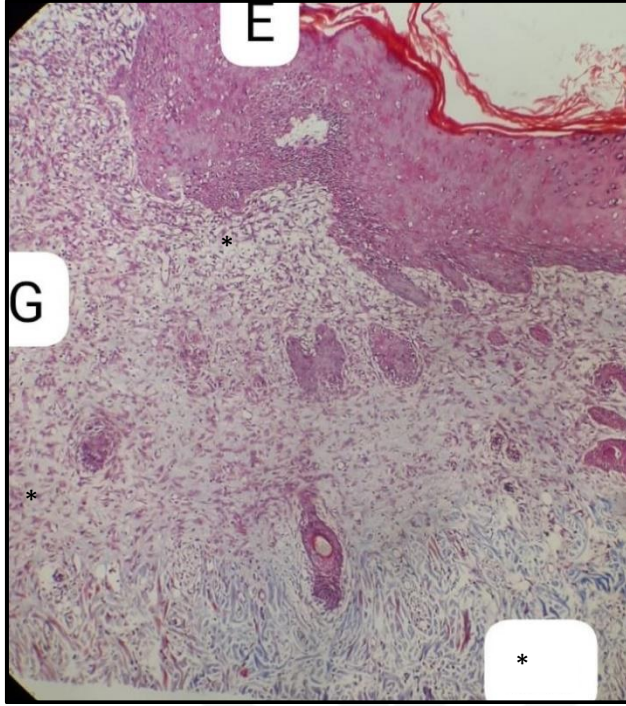
Resim 4.1. Grup A'ya ait histolojik görüntüler, H&E boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



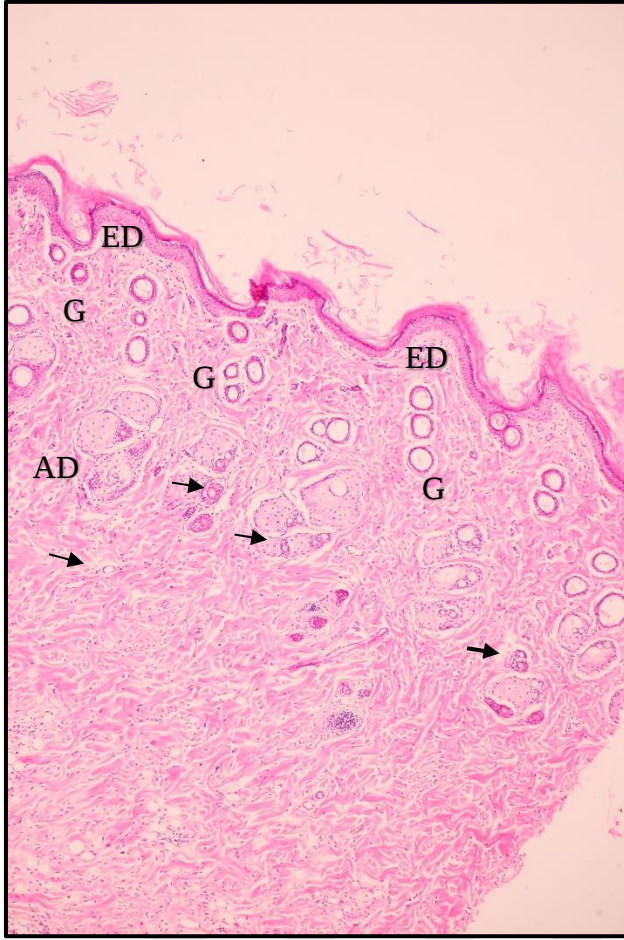
Resim 4.2. Grup A'ya ait histolojik görüntüler, MTK boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



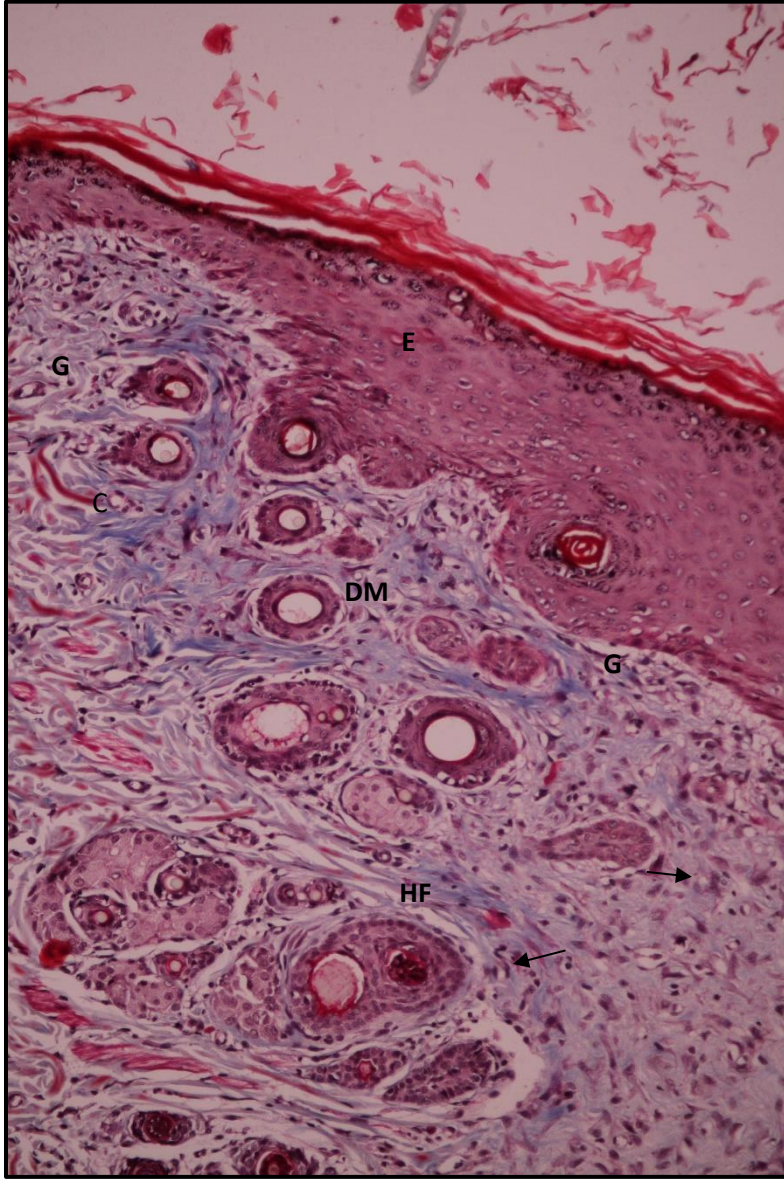
Resim 4.3. Grup B'ye ait histolojik görüntüler, H&E boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



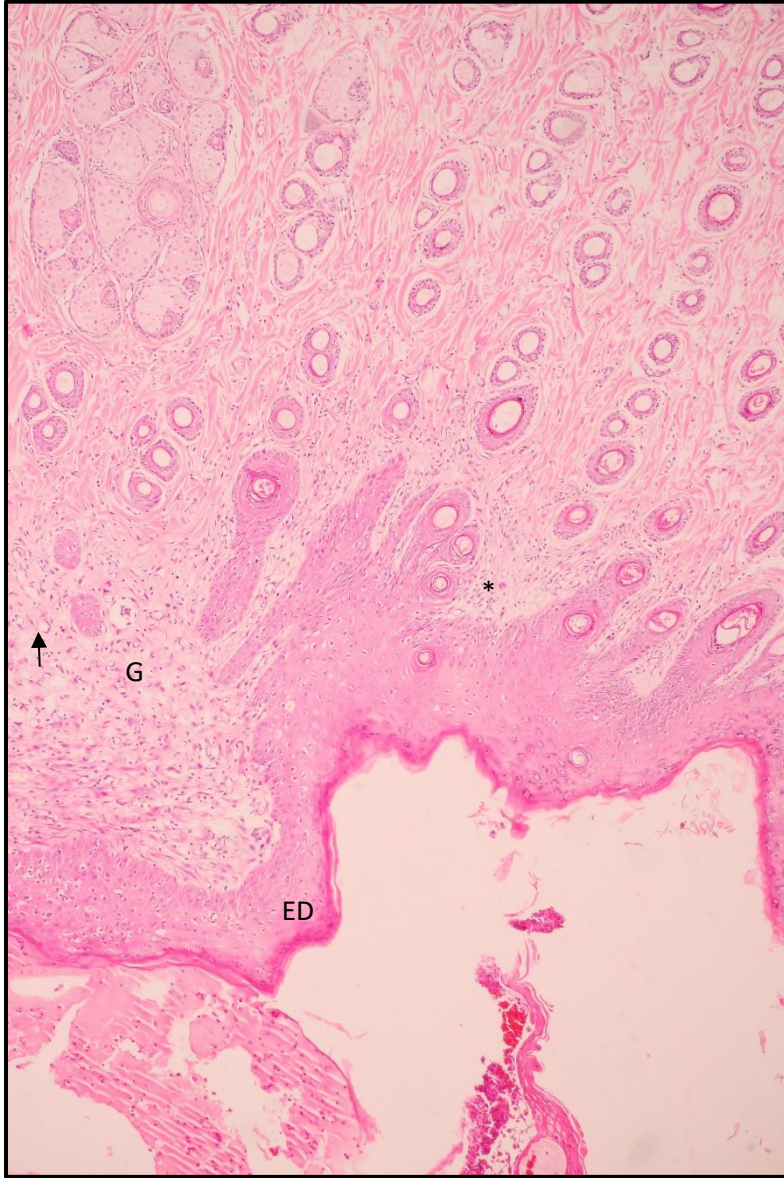
Resim 4.4. Grup B'ye ait histolojik görüntüler, MTK boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



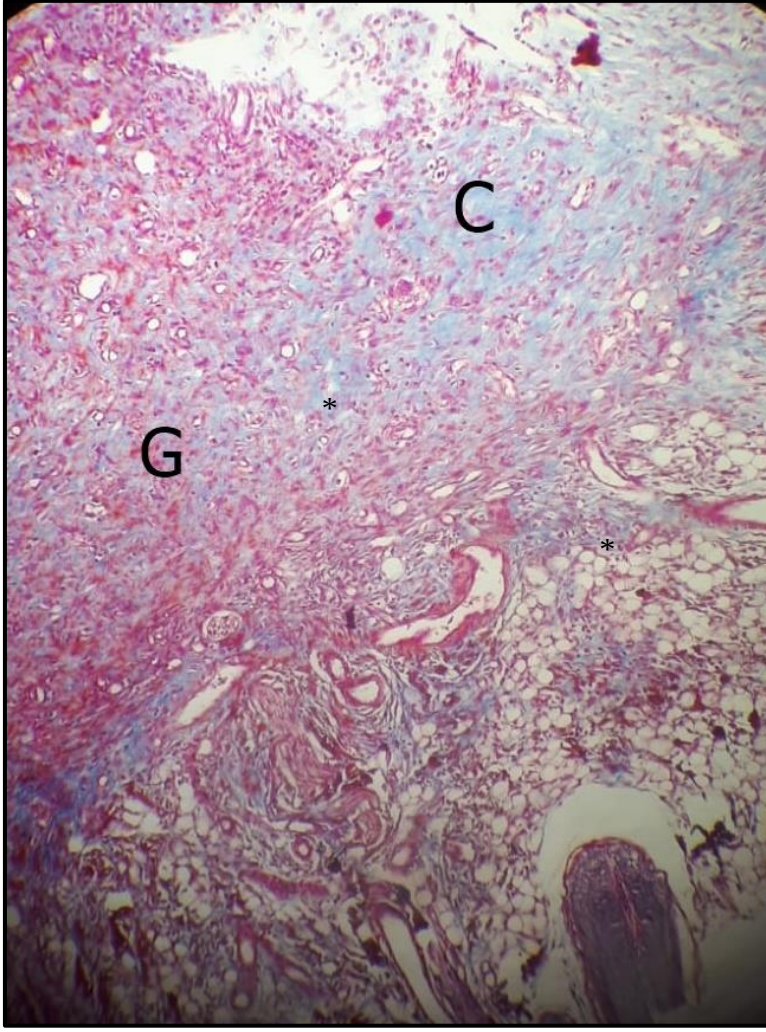
Resim 4.5. Grup C'ye ait histolojik görüntüler, H&E boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



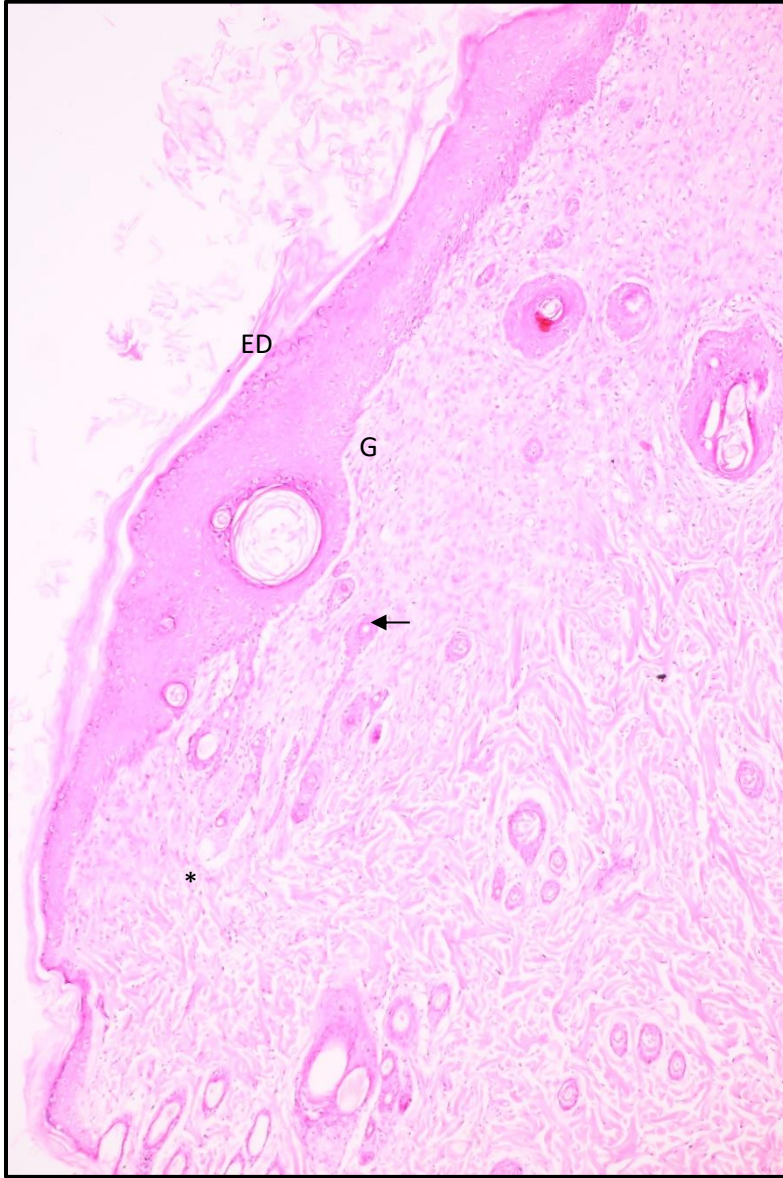
Resim 4.6. Grup C'ye ait histolojik görüntüler, MTK boyama 40x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



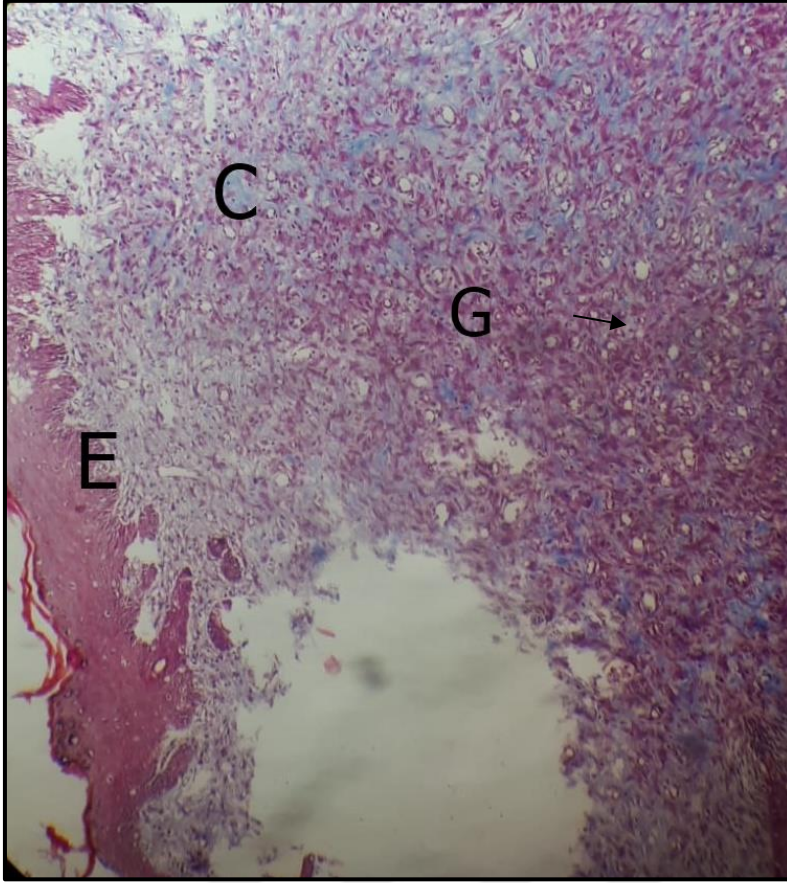
Resim 4.7. Grup D'ye ait histolojik görüntüler, H&E boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



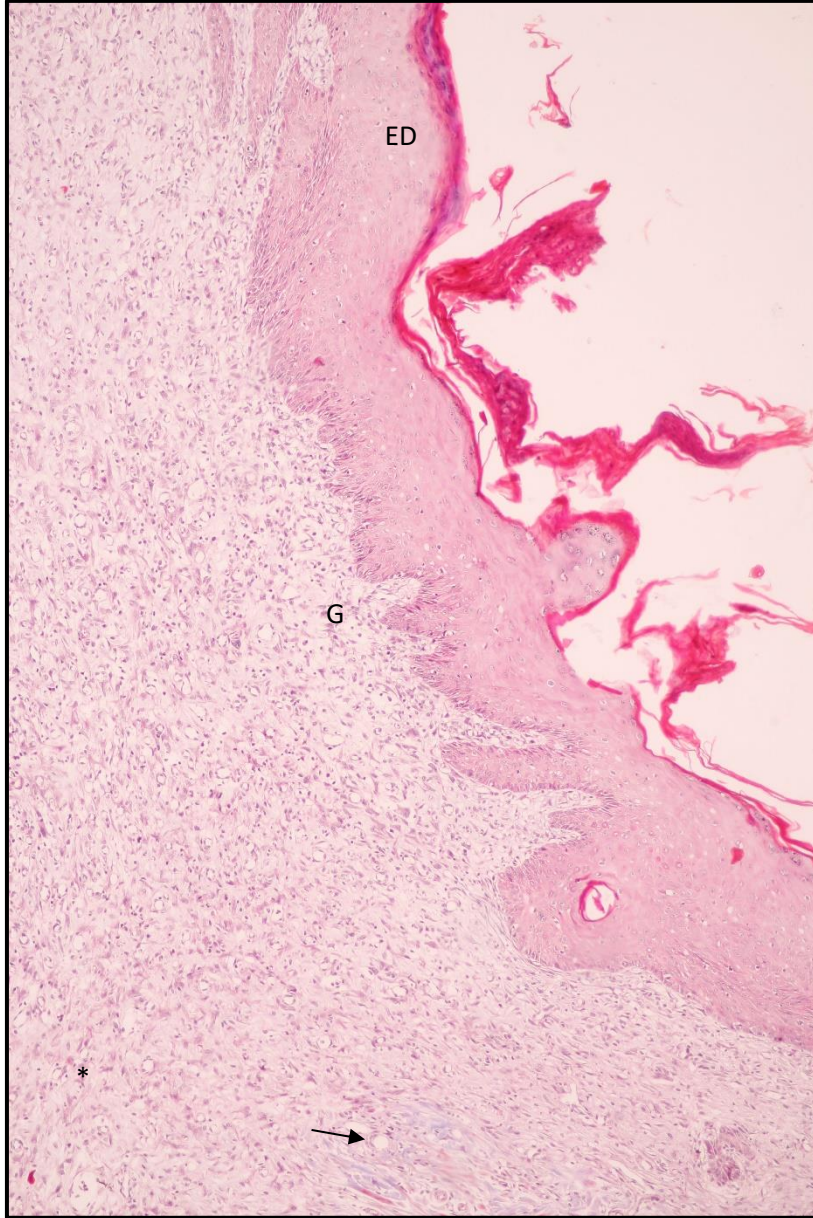
Resim 4.8. Grup D'ye ait histolojik görüntüler, MTK boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



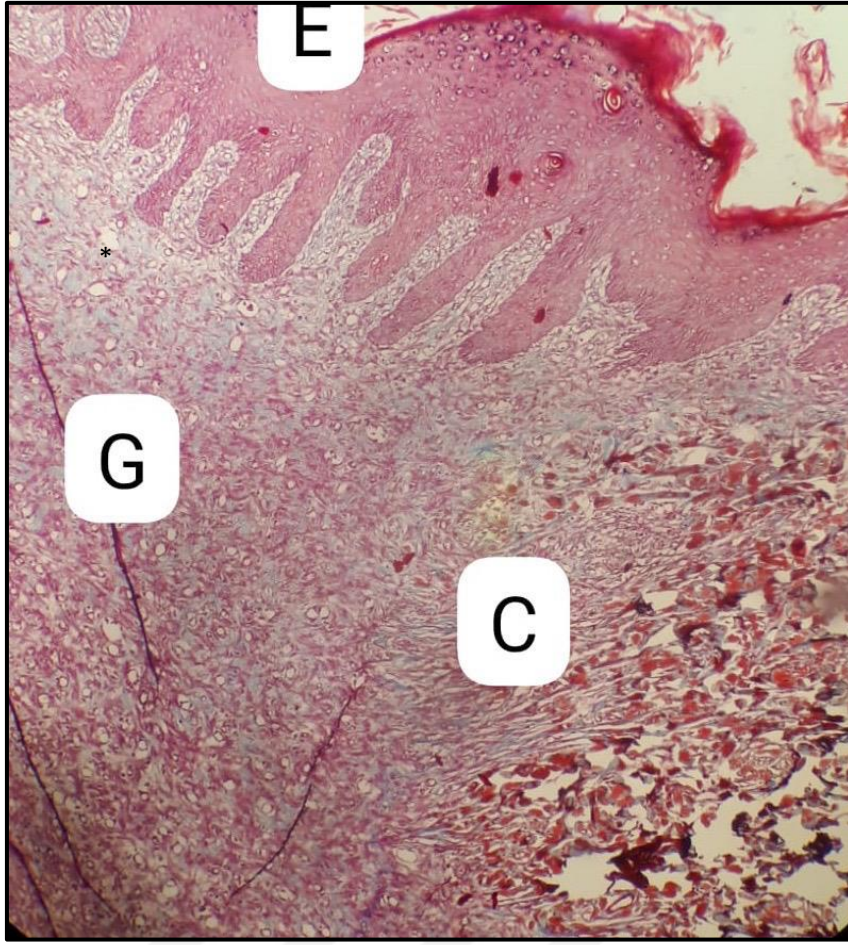
Resim 4.9. Grup E'ye ait histolojik görüntüler, H&E boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



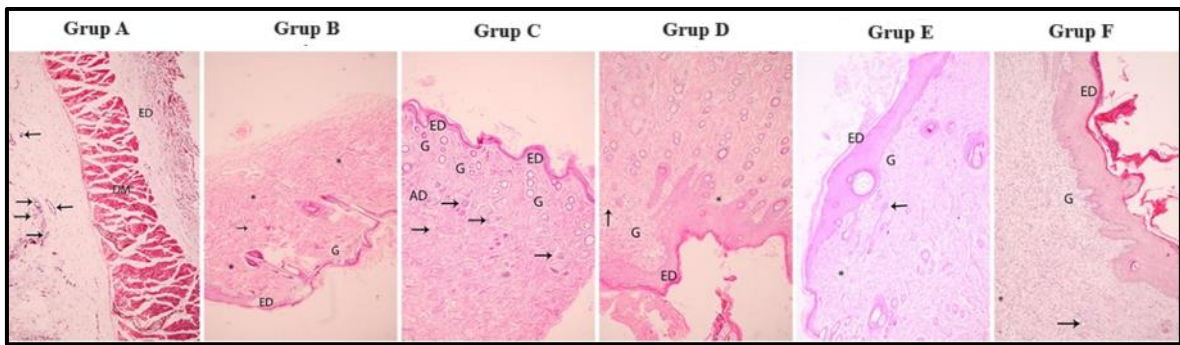
Resim 4.10. Grup E'ye ait histolojik görüntüler, MTK boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



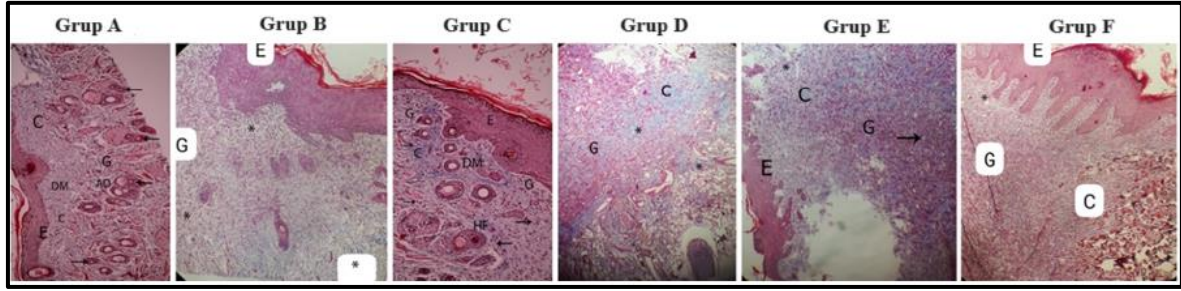
Resim 4.11. Grup F'ye ait histolojik görüntüler, H&E boyama, 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



Resim 4.12. Grup F'ye ait histolojik görüntüler, MTK boyama 20x, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



Resim 4.13. Tüm gruplara ait histolojik görüntüler, H&E boyama, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar



Resim 4.14. Tüm gruplara ait histolojik görüntüler, MTC boyama, ED: Epidermis, DM: Dermis, G: Granülasyon, AD: Yağ dokusu, C: Kolajen, HF: Kıl folikülü, *: İnflamasyon, →: Kılcal damarlar

Çizelge 4.11. Dokuların histolojik skorları

	Yeniden Epitelizasyon	Epidermal Kalınlık	Granülasyon	Yeniden Şekillenme	İnflamasyon	Anjiyogenez
Grup A	++	++	++	++	-	-
Grup B	+	+	+	+	++	-
Grup C	++	++	+	++	-	++
Grup D	+	+	+	+	+	+
Grup E	+	+	+	+	+	+
Grup F	+	+	+	+	+	+

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada iki farklı NCS'nin (Stevia ve Sakarin) diyabetik yara iyileşmesi üzerindeki etkileri farklı dozlar kullanılarak karşılaştırıldı. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, kalorisiz iki tatlandırıcının diyabetik dermal yara iyileşmesi üzerindeki sistemik ve lokal etkilerini biyokimyasal ve histolojik parametreler kullanılarak karşılaştıran ilk çalışmadır. Sonuçlarımız doz belirleme ve bu etkilerin karşılaştırılması açısından dikkat çekicidir.

Diyabette artan oksidatif stres, azalan kolajen ve büyüme faktörü üretimi, damar yapısındaki değişiklikler, enfeksiyonlar ve hücrel aktivite değişiklikleri gibi komplikasyonlar yara iyileşme sürecinin neredeyse her aşamasını bozar (Kaltalioglu ve Coskun Cevher, 2021). Bu durum, diyabetik yaraların iyileşmesi sırasında inflamatuvar sitokinlerin yükselmesine neden olur, bu da inflamasyon fazının uzamasına, yeniden epitelizasyonun gecikmesine ve aşırı ROS üretiminden kaynaklanan oksidatif strese yol açar. Diyabetik hücrelerde hiperglisemi, poliol yolunda artan aktiviteye neden olur, bu da fruktoza daha yüksek dönüşüm oranlarına, süperoksit radikallerinin (O²-) daha mükemmel üretimine ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) seviyelerinin azalmasına yol açar. Sonuç olarak hiperglisemi oksidatif stres riskini artırabilir. Kolajen ve diğer proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu, oksidatif stresi kötüleştirebilen ileri glikasyon son ürünlerini (AGE'ler) oluşturur. Ayrıca AGE'ler hücre dışı matrisin çözünürlüğünü azaltabilir ve önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'yi (NF- κ B) aktive edebilir. Tüm bu olaylar diyabetik hastalarda yara iyileşmesinin gecikmesine veya bozulmasına yol açabilmektedir (Gülec Peker, 2021).

Açlık kan şekeri düzeyleri değerlendirildiğinde, tüm gruplarda tedavi öncesi değere kıyasla sadece 250 mg/kg Stevia ile tedavi edilen diyabetik ratlarda (Grup C) tedavi sonrası AKŞ'nin %51,8 oranında azaldığı keşfedildi. Shivanna ve diğerleri (2013), Stevia yaprağı tozu ve Stevia yaprağından ekstrakte edilen polifenol ekstraktının diyabetik rat gruplarında serum insülin düzeylerini artırdığını ve kan şekeri düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir. Langerhans adacıklarının β hücrelerinden insülin salgılanmasının Stevia tarafından güçlendirilmesi durumu açıklıyor. Agamy (2009), steviosid dozları kullanılarak yapılan tedavinin, diyabetik ratlarda, tedavi edilmemiş diyabetlilere kıyasla glikoz seviyelerini yaklaşık %55 oranında azalttığını gösterdi. Çalışma ayrıca Aspartam'ın glikoz seviyeleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını da bildirdi. Aghajanyan ve diğerleri (2017), tavşanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise Stevia'nın sulu ekstraktının açlık glikoz seviyelerini

önemli ölçüde düşürdüğünü gösterdi. Farklı hayvan türleri kullanılmasına rağmen, Stevia'nın kan şekeri düzeylerini düzenlediği ve bunları hiperglisemik durumdan normoglisemik koşullara düşürdüğü görülmektedir. Bunun arkasındaki potansiyel mekanizma, Stevia'da bulunan polifenolik bileşiklerin insülin sekresyonunu düzenlemesidir.

Vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde; Grup D ve Grup F'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası vücut ağırlığında sırasıyla %14,5 ve %18,1 oranında anlamlı azalma olduğu görüldü. Stevia ekstraktındaki steviosidin, insülin duyarlılığını artırarak ve glikoz seviyelerini düşürerek, dolayısıyla gıda alımını azaltarak rat vücut ağırlığını azalttığına inanılıyor. Steviosidin, yağ emilimini ve lipojenik enzimleri azaltarak ve yağ atılımını artırarak kilo kaybına katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Araştırma sonuçları, ratlara uygulanan NCS dozu ile vücut ağırlığının azalması arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Ahmad ve Ahmad (2018), sekiz haftalık bir süre boyunca hiperlipidemik ratlara değişen dozlarda (200, 300, 400 ve 500 ppm/kg vücut ağırlığı) sulu Stevia ekstraktının uygulanmasının, yem alımının azalmasına ve vücut ağırlığı artışının azalmasına neden olduğunu bulmuşlardır.

250 mg/kg Stevia tedavi grubu, diğer tüm tedavi grupları ile karşılaştırıldığında, MDA değerlerinde lipid peroksidasyonunu gösteren önemli bir düşüş sergiledi. Ek olarak, tedavi edilen gruplar arasında C grubu, endojen bir antioksidan olan GSH'nin en yüksek seviyesini gösterdi. Bu bulgular, Stevia'nın diyabetik yara iyileşmesi sırasında oksidatif stresi azaltan yüksek flavonoid içeriğine atfedilebilir. Öte yandan 500 mg/kg dozunda tedavi uygulanan Grup D'de hem MDA hem de GSH değerlerinde artış gözlemlendi. Flavonoidler açısından zengin olan Stevia ekstraktının yüksek doz nedeniyle prooksidan etki gösterebileceği ileri sürülmektedir. Bu, etkili tedavi için 250 mg/kg'lık daha düşük bir dozajın kullanılmasının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca PC değerlerinde diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında en anlamlı düşüş aynı doz grubunda (Grup C) görüldü. Protein karbonil türevleri, proteinlerdeki oksidatif hasarın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir oksidatif stres parametresidir. Belirli amino asitlerin oksidasyonu, glutamil kalıntılarının oksidasyonu veya α -amidasyon metabolik yoluyla protein parçalanması sonucu gelişirler (Büyükgüzel, 2013). Optimum dozda Stevia uygulandıktan sonra protein hasar değerleri azaldı ve sağlıklı seviyelere yaklaştı. Araştırma çalışmaları, diyabetik hayvanlara antioksidan uygulanmasının karbonillenmiş proteinleri azalttığını göstererek bulgularımızı doğrulamaktadır (Costa ve diğerleri, 2013; Drel ve Sybirna, 2010; Chis ve diğerleri, 2009).

C Vitamini olarak da bilinen askorbik asit, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip önemli bir biyomoleküldür. Yara iyileşmesinde hücrel çoğalmaya, göçe ve kolajen sentezine yardımcı olur (Ravi, Rajalekshmy, Rekha ve Joseph, 2023). Noctor, Gomez, Vanacker ve Foyer (2002), aerobik organizmalarda AA-GSH döngüsünün, hücre oksidatif dengesinin korunmasında çok önemli bir rol oynadığını belirtmektedir. Çalışma sonuçlarına göre, AA düzeyleri tedavi görmeyen diyabet grubunda (Grup B) daha düşük iken, 250 mg Stevia tedavi grubunda (Grup C) anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu artış GSH düzeyleriyle ilişkilidir. Sonuçlarımıza paralel olarak, çeşitli çalışmalar diyabetik yara iyileşmesi sırasında yara dokusundaki antioksidan parametrelerin azaldığını ve antioksidanlarla tedavinin bu parametreleri iyileştirebileceğini göstermiştir (Tort ve diğerleri, 2020; Coşkun Cevher ve diğerleri, 2022). Bununla birlikte, hem düşük hem de yüksek doz Sakarin tedavilerinin, kan şekeri seviyeleri ve yara dokusundaki oksidatif olaylar üzerinde bir miktar etkisi olmuştur. Yara dokusu MDA ve PC seviyeleri, tedavi edilmeyen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki Sakarin dozaj grubunda da hafifçe azaldı. Öte yandan Sakarinle tedavi edilen her iki grupta da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yara dokusunun GSH düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Ayrıca her iki Sakarin tedavi grubunda da AA seviyeleri azalmıştır.

Tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında yalnızca daha düşük uygulama dozunda AKŞ'de azalma vardı. Ayrıca bu azalmanın 250 mg/kg Stevia uygulamasına göre daha az etkili olduğu tespit edildi. Bununla birlikte Sakarinin bu olaylara getirdiği etkiler 250 mg/kg Stevia grubuna göre daha az etkilidir. 500 mg/lık Stevia uygulaması, kan şekeri seviyesinde veya yara dokusunda oksidatif olaylarda herhangi bir olumlu değişikliğe neden olmamıştır.

İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinler, yara iyileşmesinin ve inflamatuvar fazın ilk tepkisinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu sitokinler nötrofillerin göçünü kolaylaştırır, hasarlı hücre dışı matrisi parçalayıp ortadan kaldıran metalloproteinazların (MMP'ler) sentezini uyarır. Diyabetik yara iyileşme sürecinde, uzun süreli inflamatuvar yanıt, yara bölgesinde proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi nedeniyle dokuya zarar verir. Bu durum yara iyileşmesinin gecikmesine ve kronik yaraların gelişmesine neden olabilir (Gulec Peker, 2021). İnflamatuvar bir belirteç olan interlökin-1 β (IL-1 β) hiçbir grupta anlamlı bir değişiklik göstermezken, Grup C'de IL-1 α ve TNF- α düzeylerinde ciddi bir düşüş görüldü.

Sonuç, 250 mg Stevia ekstraktının uygulanmasının, ekstraktın zengin fenolik ve flavonoid bileşikleri nedeniyle antiinflamatuvar etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Sakarin uygulanan gruplarda IL-1 α ve TNF- α düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirlendi. Çeşitli çalışmalar, NCS'nin NF- κ B yolu yoluyla çalışan anti-inflamatuvar etkilerini bildirmiştir. Kim ve diğerleri (2013), Stevia yaprağı ekstresi ile yapılan tedavinin, RAW264.7 hücrelerinde lipopolisakarit (LPS) tarafından indüklenen NF- κ B aktivitesini inhibe ettiğini bildirmiştir. Ayrıca bu inhibisyon, indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve NO üretiminin artmasına ve prostaglandin E2 (PGE2), IL-6, TNF- α ve diğer sitokinlerde değişikliklere yol açmıştır. Hayvan çalışması sırasında, 1 ay boyunca oral steviosid uygulaması (10 mg/kg/gün, günde iki kez), açlık glikozu ve insülin düzeylerini önemli ölçüde arttırmıştır. Bu değişiklikler, NF- κ B sinyal yolunun baskılanması nedeniyle yağ dokusundaki farklı inflamatuvar sitokinlerin ekspresyon seviyelerindeki değişikliklerle bağlantılıydı. Bu iyileşmeye bir azalma eşlik etmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada araştırmacılar, Sakarin uygulamasının, NF- κ B sinyal yolunu inhibe ederek, LPS tarafından indüklenen yağ hücrelerinde inflamatuvar yanıtı etkili bir şekilde azalttığını bulmuşlardır (Kim, Ha ve Kim, 2020). Benzer bir çalışmada Boonkaewwan ve Burodom (2013), steviosidin, I κ Ba aktivasyonu ve NF- κ B baskılanması üzerinde immünomodülatör etkisi olduğunu göstermiştir. I κ B a aktivasyonu ile TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi zayıflamıştır. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular sunulanlarla uyumludur ve her iki tatlandırıcının da NF- κ B aktivasyonunun potansiyel down-regülasyonu yoluyla sitokin ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.

Gaz halindeki bir radikal tür olan NO'nun, doku onarımı, yaralanma sonrası sitokinlerin salgılanması, fibroblast migrasyonu ve farklılaşması, anjiyogenez, doku rekonstrüksiyonu için kolajen birikimi ve hasarlı dokularda yeniden epitelizasyon gibi çok çeşitli işlevleri yerine getirdiği yaygın olarak kabul edilmektedir. (Won ve diğerleri, 2021). NO, Nitrik oksit, L-arjinin amino asidinden nitrik oksit sentaz enzimlerinin (endotelial nitrik oksit sentaz, iNOS ve nöronal nitrik oksit sentaz) etkisiyle üretilir. Nitrik oksit, vasküler homeostazı, inflamasyonu düzenleyerek ve antimikrobiyal etkiler sergileyerek yara iyileşmesinde çok önemli bir role sahiptir. Diyabette anormal nitrik oksit üretimi, gecikmiş yara iyileşmesi ve kronik yara oluşumuyla bağlantılıdır (Gulec Peker, 2021). Çalışmamızın sonuçlarına göre diyabet indüksiyonu (Grup B) yara dokusundaki NOx düzeyini önemli ölçüde artırdı. Ancak kalorisiz tatlandırıcıların hem düşük hem de yüksek doz uygulamaları NOx düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olmuştur. Özellikle 250 mg/kg Stevia uygulama

grubu (Grup C) en belirgin düşüşü gösterdi. Bu azalma, TNF- α seviyelerinin azalmasına bağlı olarak nötrofil ve makrofajlarda iNOS ekspresyonunun baskılanmasına bağlanmaktadır. Kim, Ha ve Kim (2020), azalan iNOS seviyelerinin azalan TNF- α 'ya atfedildiğini gösterdiler. iNOS seviyelerindeki azalışla birlikte NOx seviyelerinde de azalış olduğunu bildirdiler.

Sonuçlarımızla tutarlı olarak çalışmalar, NCS'nin NF- κ B sinyal yolunu inhibe ederek iNOS aktivasyonunu ve NO üretimini etkilediğini göstermiştir. Kim ve diğerleri (2020), LPS kaynaklı inflamasyona sahip adipositlerde Sakarin, NF- κ B yolunu inhibe ederek iNOS, mRNA ve NO üretiminin baskılanmasına yol açar. Boonkaewwan, Toskulkao ve Vongsakul (2006), steviol uygulamasının, LPS'nin neden olduğu TH1 hücre kültürü kaynaklı inflamasyonda nitrik oksit salınımını inhibe ettiğini bulmuştur. Kim ve diğerleri (2020), Stevia yaprağı ekstresi ile muamele üzerine LPS tarafından indüklenen RAW264.7 hücre hattında iNOS ve NO üretiminde bir azalma olduğunu gösterdi. Çalışmalarımız, Stevia'daki steviosidlerin potansiyel olarak NF- κ B yolunu engelleyerek iNOS haberci RNA ve NO üretiminin baskılanmasına yol açabileceği hipotezini desteklemektedir.

Kolajen, hücre dışı matrisin ana bileşenini oluşturur ve sentezi, birikimi, yeniden şekillenmesi ve olgunlaşmasında yer alan adımlar, doku onarımı ve yenilenmesi sırasında çok önemlidir (Guo ve diğerleri, 2010). Flavonoidlerin hücre nekrozunu inhibe ederek veya geciktirerek, vaskülitteyi artırarak, DNA sentezini uyararak ve kolajen sentezini teşvik ederek hücre hasarı önlediği gösterilmiştir (Getie, Gebre, Reitz ve Neubert, 2002). Bu çalışmada 250 mg/kg Stevia (Grup C) uygulanması diyabetik yara dokusundaki kolajen miktarını önemli ölçüde artırarak yara iyileşmesine katkıda bulundu. Histolojik sonuçlarımız, 7 günlük 250 mg/kg Stevia uygulamasından sonra Stevia'nın diyabetik yaralarda kolajen lif büyümesini etkili bir şekilde desteklediğini doğruladı.

MMP'ler, seçici proteolitik bozunma süreçleri yoluyla dokuyu yeniden şekillendiren endopeptidazlardır (Caley, Martins ve O'Toole, 2015). Genellikle MMP'ler bazal düzeyde eksprese edilir, ancak çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri, bunları yara iyileşme süreci sırasında farklı yollardan transkripsiyonel olarak aktive eder (Lobman ve diğerleri, 2002). Düzenlenmemiş MMP aktivitesi dokularda hasara ve işlevselliklerinde değişikliklere neden olabilir. Metaloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler), MMP'lerin endojen inhibitörleridir, bunların proteolitik ve diğer fonksiyonlarını modüle eder ve ECM'nin

yeniden epitelizasyonunu ve yeniden şekillenmesini düzenler. Bu sonuçlar, olağan yara iyileşme sürecine ulaşmak için MMP/TIMP oranının fizyolojik dengesinin korunmasının gerekli olduğunu göstermektedir (Ren, Yang, Xu, Chen ve Ma, 2019). Çalışmamız diyabetik yaralarda MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinde belirgin bir artış olduğunu ortaya çıkardı. Yang ve diğerleri (2017), daha önce aşırı MMP üretimi nedeniyle diyabetik yara iyileşmesinin bozulduğunu bildirmişlerdi. Diyabetik hayvanlara 250 mg/kg Stevia tedavisi uygulanması, yara dokusunda MMP düzeylerinin azalmasına yol açtı. MMP-2 ve MMP-9 seviyelerindeki düşüş, histolojik incelemelerimizle tutarlı olarak yeniden epitelizasyonun artmasını kolaylaştırmış olabilir.

Önceki çalışmalar, kalorisiz tatlandırıcıların diyabetik hastaların serumundaki oksidatif parametreler üzerinde ya çok az etkisi olduğunu ya da hiç etkisinin olmadığını göstermiştir (Shankar ve diğerleri, 2013; Romo-Romo ve diğerleri, 2016; Tey, Salleh, Henry ve Forde, 2017). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da serum TAS ve serum TOS seviyeleri üzerinde herhangi bir etki bulunmadı.

Karaciğerin kan şekeri homeostazisinde kritik bir rol oynadığı göz önüne alındığında diyabetin ilerlemesinde önemli bir organdır. Diyabet sırasında artan oksidatif stres karaciğer fonksiyonunu etkileyebilir (Ferrannini ve Solini, 2012). Bu çalışmada, diyabet indüksiyonu ile artan ALT ve AST enzimlerinin seviyeleri, özellikle düşük dozda kalorisiz tatlandırıcılar ile önemli ölçüde azalmıştır. Her iki karaciğer enziminde de en belirgin düşüş, 250 mg/kg Stevia uygulanan Grup C'de gözlemlendi. Ancak Sakarinin AST düzeyleri üzerinde aynı dozda Stevia kadar etkili olmadığı görüldü.

Ayrıca 500 mg/kg Sakarin uygulanan gruplarda ölçülen ALT değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Çeşitli çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir. Abdelwahab ve diğerleri (2017), Stevia ekstraktlarının diyabetik ratlarda AST ve ALT değerlerini düşürdüğünü, aspartamın ise bu değerleri arttırdığını bildirmiştir. Benzer şekilde Shivanna ve diğerleri (2013), Stevia ekstraktı tedavisinin diyabette arttığı bilinen ALT ve AST değerlerini azalttığını bulmuşlardır. Stevia'nın gösterdiği hepato-koruyucu aktivite, oksidatif ve inflamatuvar tepkileri azaltan antioksidanlar açısından zengin olan flavonoidlerin varlığına bağlanabilir.

Dislipidemi ve trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerin değişen metabolizması, T2DM'li hastalarda sıklıkla görölmektedir (Gylling ve diğerleri, 2004). Önceki araştırmalar, Sakarinin ağızdan uygulanmasını takiben ratlarda trigliserit ve toplam kolesterol düzeylerinin azaldığını göstermiştir (Abdelaziz ve Ashour, 2011). Ayrıca uzun süreli NCS alımının, apoA-I ve HDL'nin fonksiyon ve yapısını bozarak ateroskleroza ve yaşlanmayı hızlandırabileceği tespit edilmiştir (Jang, Jeoung ve Cho, 2011). Abdel-Aal ve diğerlerinin (2021) alışması, Stevia sulu ekstraktının günlük kullanımının toplam kolesterolü, trigliseritleri ve LDL'yi önemli ölçüde azalttığını ve serum HDL seviyelerini yükselttiğini buldu. Bununla birlikte, bu çalışmada kan lipit profillerinde Stevia veya Sakarin dozlarının kullanılmasından kaynaklanan önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu potansiyel olarak her iki tatlandırıcının da kısa süreli kullanımından kaynaklanmaktadır.

Yaradaki kolajen seviyelerine, yara kasılma oranlarına ve histolojik incelemelere dayanarak 250 mg/kg Stevia uygulamasının fibroblast kasılmasını dolaylı olarak etkileyebileceğini varsaydık. Yara iyileşmesinde önemli bir aşama olan yara kontraksiyonu, yaranın ne kadar hızlı iyileşeceğini belirler. Cilt yaralanmasından sonra ciltteki en önemli hücre popölasyonu olan fibroblastlar aktif hale gelir; göç ederler ve hasarın neredeyse tamamını karşırlar. Bazı fibroblastlar, alfa-düz kas aktinini (α -SMA) eksprese eden miyofibroblastlara farklılaşır, böylece yara kasılmalarına katkıda bulunan ve yara iyileşmesini artıran kasılma özellikleri sergiler (Tomasek, Gabbiani, Hinz, Chaponnier ve Brown, 2002). Dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1), α -SMA'yı eksprese eden ve sonuçta yara kasılmasına neden olan fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasında önemli bir düzenleyicidir (Serini ve diğerleri, 1998; McKeown, Lundy ve Irwin, 2006).

Ek olarak TGF- β 1, özellikle Col-I'de kolajene bağımlı fibroblast kasılmasını teşvik eder (Meckmongkol, Harmon, McKeown-Longo ve Van De Water, 2007). TGF- β 1, transmembran reseptörleri ile etkileşime girer ve sinyalleri Smad proteinlerine iletir. Smad'lar, TGF- β 1 sinyalini hücre zarından çekirdeğe doğrudan aktaran sitoplazmik sinyal iletim molekülleridir (Derynck, Zhang ve Feng, 1998). Bu nedenle, TGF- β 1/Smad yolu yara kontraksiyonunda çok önemlidir. Önceki araştırmalar keratinositlerin TGF- β 1 salgıladığını göstermektedir (Roberts, 1998). Bu nedenle Stevia'nın TGF- β 1 ekspresyonunu etkileyebileceğini ve potansiyel olarak fibroblastları doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebileceğini önerilebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma, 250 mg/kg Stevia ekstraktının, kan şekeri seviyelerini düzenleyerek, oksidatif stresi ve iltihabı azaltarak ve yara dokularında epitelizasyonu ve kolajen birikimini teşvik ederek diyabetik ratlarda yara iyileşmesini iyileştirebileceğini gösteriyor. Bu gelişmiş iyileşmenin ekstraktın yüksek flavonoid içeriğinden kaynaklandığı söylenebilir. Ancak ratlara 500 mg/kg Stevia ekstraktı ile birlikte iki farklı dozda Sakarin uygulanan deneyde, önerilen miktarda Stevia ekstraktı (250 mg/kg) verilen ratlarda olduğu gibi aynı sonuç gözlenmedi. Yara iyileştirme araştırmalarında ilk kez gerçekleştirilen bu çalışmada, kalorisiz tatlandırıcıların etkileri karşılaştırıldı. Stevia ekstraktının optimal dozunun, özellikle 250 mg/kg Stevia dozunun herhangi bir yan etkisi olmadığı bulunmuştur. Diyabeti olan hastaların hem yaralarının tedavisinde hem de yara iyileşmesi sırasında gelişen oksidatif stresin azaltılmasında ve yaranın antioksidan kapasitesinin artırılmasında etkili olduğundan kullanılması tavsiye edilmektedir.



KAYNAKLAR

- Abbasi, N., Ghaneialvar, H., Saneei, S., Zangeneh, M. M. ve Zangeneh, A. (2021). Assessment of the wound healing property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana*: an ethnomedicinal plant. *Plant Biotechnology Persa*, 3(1), 9-17.
- Abdel-Aal, R. A., Abdel-Rahman, M. S., Al Bayoumi, S. ve Ali, L. A. (2021). Effect of *Stevia* aqueous extract on the antidiabetic activity of saxagliptin in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113188.
- Abdelaziz, I. ve Ashour, A. E. R. A. (2011). Effect of saccharin on albino rats' blood indices and the therapeutic action of vitamins C and E. *Human & Experimental Toxicology*, 30(2), 129-137.
- AbdElwahab, A. H., Yousuf, A. F., Ramadan, B. K. ve Elimam, H. (2017). Comparative effects of *Stevia rebaudiana* and aspartame on hepato-renal function of diabetic rats: biochemical and histological approaches. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(8), 34-42.
- Afzali, H., Khaksari, M., Norouzirad, R., Jeddi, S., Kashfi, K. ve Ghasemi, A. (2020). Acidified nitrite improves wound healing in type 2 diabetic rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Nitric Oxide*, 103, 20-28.
- Agamy, N. (2009). Effects of the natural sweetener (*Stevia*) and the artificial sweetener (aspartame) on some biochemical parameters in normal and alloxan-induced diabetic rats. *New Biotechnology*, 25, 12S.
- Aghajanyan, A., M Ovsisyan, Z. ve Trchounian, A. (2017). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of hydroponic *Stevia rebaudiana* aqueous extract in hyperglycemia induced by immobilization stress in rabbits. *BioMedical Research International*, 1-6.
- Ahmad, U. ve Ahmad, R. S. (2018). Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 18(1), 179.
- Ahmed U., Ahmad, R. S, Arshad, M. S., Mushtaq, Z., Hussain, S. M., Hameed, A. (2018). Antihyperlipidemic efficacy of aqueous extract of *Stavia rebaudiana* Bertoni in albino rats. *Lipids Health Disease*, 17, 1-8.
- Akbarzadeh, S., Eskandari, F., Tangestani, H., Bagherinejad, S. T., Bargahi, A. ve Bazzi, P. (2015). The effect of *Stevia rebaudiana* on serum omentin and visfatin level in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Dietary Supplements*, 12, 11-22.
- Alonso-Fernandez, P. ve De La Fuente, M. (2011). Role of the immune system in aging and longevity. *Current Aging Science*, 4(2), 78-100.

- Alshawwa, S. Z., Mohammed, E. J., Hashim, N., Sharaf, M., Selim, S., Alhuthali, H. M., Alzahrani, H. A., Mekky, A. E. ve Elharif, M. G. (2022). In Situ Biosynthesis of Reduced Alpha Hematite ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) Nanoparticles by Stevia Rebaudiana L. Leaf Extract: Insights into Antioxidant, Antimicrobial, and Anticancer Properties. *Antibiotics*, 11(9), 1252.
- Artuç, M., Hermes, B., Steckelings, U.M., Grutzkau, A. ve Henz, B.M. (1999). Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing active participants or innocent bystanders?. *Experimental Dermatology*, 8(1), 1-16.
- Aslani, A., Seyid, S. J., Şahin, E. ve Yılmaz, V. T. (2014). Preparation of PbS and PbO nanopowders from new Pb (II) (saccharine) coordination polymers. *Elsevier B.V, Applied Surface Science*, 318, 206-212.
- Asmat, U., Abad, K. ve Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547-553.
- Assaei, R., Mokarram, P., Dastghaib, S., Darbandi, S., Darbandi, M. ve Zal, F. (2016). Hypoglycemic effect of aquatic extract of Stevia in pancreas of diabetic rats: PPARgamma-dependent regulation or antioxidant potential. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 8(2), 65-74.
- Assi, A. A., Abd El-hamid, D.H., Abdel-Rahman, M.S., Ashry, E. E., Bayoumi, S. A. ve Ahmed, A. M. (2020). The potential efficacy of Stevia extract, Glimepiride and their combination in treating diabetic rats: a novel strategy in therapy of Type 2 diabetes mellitus. *Egyptian Journal of Basic Clinical Pharmacology*, 10, 21-25.
- Aydemir, B. ve Karadağ, E. (2009). Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2(2), 56-60.
- Babakhanyan, M. A., Nahapetyan, Kh. H., Hovhannisyanyan, L. E., Simonyan, K.V., Avetisyan, L. G., Avetisyan, R. A. ve Chavushyan, V. A. (2017). Wound healing potential of hydroponic Stevia rebaudiana in rats. *Physical Medicine and Rehabilitation Research*, 2(3), 2-4.
- Babizhayev, M. A. ve Yegorov, Y. E. (2016). Reactive oxygen species and the aging eye: specific role of metabolically active mitochondria in maintaining lens function and in the initiation of the oxidation-induced maturity onset cataract—A novel platform of mitochondria-targeted antioxidants with broad therapeutic potential for redox regulation and detoxification of oxidants in eye diseases. *American Journal Therapeutics*, 23(1), 98-117.
- Bağrıyanık, Hazel. (2020). *Çeşitli Kanser Tiplerinde Serum Oksidan, Antioksidan ve Nitrik Oksid Düzeylerinin Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 4.
- Bancroft, J. D. ve Stevens, A. (1996). *Theory and practice of histological techniques*. 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 127-28.
- Barbul, A., Efron, D. T., Kiyama, T., Moldawer, L. L., Schulz, G. S., Thornton, F. J. ve Witte, M. B. (1998). Metalloproteinase inhibitors and wound healing: a novel enhancer of wound strength. *Surgery*, 124, 464-470.

- Barbul, A., Shawe, T., Frankel, H.L., Efron, J.E. ve Wasserkrug, H. L. (1989). İnhibition of wound repair by thymic hormones. *Surgery*, 106(2), 373-376.
- Barbul, A., Sisto, D., Rettura, G., Levenson, S.M., Seifter, E. ve Efron, G. (1982). Thymic inhibition of wound healing: abrogation by adult thymectomy. *Journal of Surgical Research*, 32(4), 338-342.
- Bellisle, F. ve Drewnowski, A. (2007). Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61, 691-700.
- Berman, B., Viera, M. H. ve Vivas, A. C. (2012). Update on keloid management: clinical and basic science advances. *Advanced Wound Care (New Rochelle)*, 1, 200-06.
- Bhasker, S., Madhav, H. ve Chinnamma, M. (2015). Molecular evidence of insulinomimetic property exhibited by steviol and stevioside in diabetes induced L6 and 3T3L1 cells. *Phytomed*, 22(11), 1037–1044.
- Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H. ve Lu, K. (2017). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 530-539.
- Bilal, M., Liyun, J., Shuo, X., Zhang, Y., Iqbal, H. ve Cheng, H. (2022). Bioprospecting and biotechnological insights into sweet-tasting proteins by microbial hosts. *Bioengineered*, 13(4), 9816-9829.
- Blakytyn, R. ve Jude, E. (2006). The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabetic Medicine*, 23, 594-608.
- Boonkaewwan, C. ve Burodom, A. (2013). Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and steviol on colonic epithelial cells. *Journal of the Science of Food and Agricultural*, 93(15), 3820-3825.
- Boonkaewwan, C., Ao, M., Toskulkao, C. ve Rao, M. C. (2008). Specific immunomodulatory and secretory activities of stevioside and steviol in intestinal cells. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 56, 3777-3784.
- Boonkaewwan, C., Toskulkao, C. ve Vongsakul, M. (2006). Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and its metabolite steviol on THP-1 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(3), 785-789.
- Bopp B. A., Sonders R. C. ve Kesterson, J. W. (1986). Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Critical Reviews in Toxicology*, 16, 213-306.
- Bursac Kovačević, D., Maras, M., Barba, F.J., Granato, D., Roohinejad, S., Mallikarjunan, K., Montesano, D., Lorenzo, J.M. ve Putnik, P. (2018). Innovative technologies for the recovery of phytochemicals from *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves: A review. *Food Chemistry*, 268, 513-521.
- Buyukguzel, E. (2013). Biochemical and Molecular Mechanism of Protein Oxidation. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 3(1), 40-51.

- Cabeça, C. L. S., Nogueira, N. C., Zorzenon, M. R. T., Dacome, A. S., Madrona, G. S., da Costa, C. E. M., da Costa, S. C. ve Milani, P. G. (2023). Microencapsulated antioxidant Stevia fraction fortifies whey protein and enhances its antidiabetic activity. *Journal of Food Science and Technology*, 60(8), 2275-2285.
- Cai, T., Ye, H., Jiang, H., Lin, C., Lou, C., Wang, W., Yan, Z., Xue, X., Pan, X. ve Lin, J. (2023). Stevioside targets the NF- κ B and MAPK pathways for inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes and ameliorates osteoarthritis in vivo. *International Immunopharmacology*, 115, 109683.
- Calabrese, V., Cornelius, C., Cuzzocrea, S., Iavicoli, I., Rizzarelli, E. ve Calabrese, E. J. (2011). Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Molecular Aspects Medicine*, 32, 279-304.
- Caley, M. P., Martins, V. L. ve O'Toole, E. A. (2015). Metalloproteinases and wound healing. *Advances in Wound Care*, 4(4), 225-234.
- Campostrini, F. G., Díaz, M. F., Rivero and R. C., Sosa, N. (2022). Characterization and stability of a sweet confection made with alternative sweeteners. *International Journal of Gastronomy and Food Science*, 28, 100542.
- Cannizzo, E. S., Clement, C. C., Sahu, R., Follo, C. ve Santambrogio, L. (2011) Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *Journal of Proteome*, 74(11), 2313-2323.
- Carocho, M., Morales, P. ve Ferreira, I. (2017). Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 302-317.
- Carrera-Lanestosa, A., Acevedo-Fernández, J. J., Segura-Campos, M. R., Velázquez-Martínez, R. ve Moguel-Ordóñez, Y. B. (2020). Efecto antihipertensivo, antihiper glucemiante y antioxidante de los extractos de stevia rebaudiana Bertoni (variedad criolla INIFAP C01) en ratas Wistar con síndrome metabólico inducido [Antihypertensive, antihyperglycemic, and antioxidant effects of Stevia rebaudiana Bertoni (creole variety INIFAP C01) extracts on Wistar rats with induced metabolic syndrome]. *Nutricion Hospitalaria*, 37(4), 730-741.
- Celik, Y., Bozkurt, E., Ucar, I., and Karabulut, B. (2011). Synthesis, crystal structure and EPR spectra of tetraaquabis (methylisonicotinate) copper (II) disaccharinate single crystal. *Chemical Physics Letters*, 514, 278-283.
- Chandra, K., Singh, P., Dwivedi, S. ve Jain, S. K. (2019). Diabetes mellitus and oxidative stress: A co-relative and therapeutic approach. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 13(5), 7-12.
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U. ve Chahraborty, R. (2014). Artificial sweeteners-a review. *Journal of Food Science Technology*, 51, 611-621.
- Chaudhari, M. ve Mengi, S. (2006). Evaluation of phytoconstituents of Terminalia arjuna for wound healing activity in rats. *Phytotherapy Research*, 20, 799-805.

- Chen, T. H., Chen, S. C., Chan, P., Chu, Y. L., Yang, H. Y. ve Cheng, J. T. (2005). Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Medica*, 71(2), 108-113.
- Chis, I. C., Ungureanu, M. I., Marton, A., Simedrea, R., Muresan, A., Postescu, I. D. and Decea, N. (2009). Antioxidant effects of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 6(3), 200-204.
- Chopra, H., Gaba, R., Chaudhary, A., Chung, M. ve Rawat, K. (2020). Relationship between molecular structure and relative sweetness of various artificial sweeteners. *Vantage: Journal of Thematic Analysis*, 1(1), 147-160.
- Chowdhury, A. I., Rahanur Alam, M., Raihan, M. M., Rahman, T., Islam, S. ve Halima, O. (2022). Effect of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Food Science & Nutrition*, 10(9), 2868-2878.
- Clauss, K. ve Jensen, H. (1970). Cycloadditionen von halogensulfonylisocyanaten an acetylene. *Tetrahedron Letters*, 11, 119-122.
- Cohen, S. M., Murasaki, G., Fukushima, S. ve Greenfield, R. E. (1982). Effect of regenerative hyperplasia on the urinary bladder: carcinogenicity of sodium saccharin and N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide. *Cancer Research*, 42, 65-71.
- Coskun Cevher, S., Altundas, A., Balabanli, K. B., Kaltalioglu, K., Logoglu, E. ve Tastan, H. (2022). Effects of synthesized 3-cyano-N-pyridinyl acetamide derivatives on wound healing: An overview of oxidative events and histopathological assessment. *Biology Bulletin*, 49, 5.
- Coskun Cevher, S., Gulec Peker, E. G., Balabanli, B., Ahiska, S. ve Acarturk, F. (2011). Effect of transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) on nitric oxide production and lipid peroxidation in oral mucosal wound healing. *Medicinal Chemistry Research*, 20(1), 23-28.
- Costa, R., Negrão, R., Valente, I., Castela, Â., Duarte, D., Guardão, L., Magalhães, P. J., Rodrigues, J. A., Guimarães, J. T., Gomes, P. ve Soares, R. (2013). Xanthohumol modulates inflammation, oxidative stress, and angiogenesis in type 1 diabetic rat skin wound healing. *Journal of Natural Products*, 76(11), 2047-2053.
- Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73-83.
- Çelik, E. *Alkolsüz diyet içeceklerde aspartam miktarlarının spektrofotometrik yöntem ile araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 25-32.
- Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *Lancet*, 367, 847-858.
- Darenskaya, M. A., Kolesnikova, L. I. ve Kolesnikov, S. I. (2021). Oxidative stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 171(2), 179-189.

- Das, K. (2013). Wound healing potential of aqueous crude extract of *Stevia rebaudiana* in mice. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 23(2), 351-357.
- Das, S. R., Istiak, A. S. M. E., Hazra, P., Habiba, U., Bhuiyan, M. K. H. ve Rafq, K. (2017). Effects of crystal derived from *Stevia rebaudiana* leaves on Alloxan induced type-1 diabetic mice. *British Journal of Pharmaceutical Medical Reseach*, 17(2), 1–11.
- De Koning, L., Malik, V. S., Rimm, E. B., Willett, W. C. ve Hu, F. B. (2011). Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(6), 1321-1327.
- De La Fuente and M. ve Miquel, J. (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 26, 3003-3026.
- Debnath, M., Ashwath, N., Hill, C. B., Callahan, D. L., Dias, D. A., Jayasinghe, N. S. ve Roessner, U. (2018). Comparative metabolic and ionomic profiling of two cultivars of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) gown under salinity stress. *Plant Physiology and Biochemistry*, 129, 56-70.
- Derynck, R., Zhang, Y. ve Feng, X. H. (1998). Smads: transcriptional activators of TGF- β responses. *Cell*, 95(6), 737-40.
- Deshmukh, P.T., Fernandes, J., Akarte, A. ve Emmanuel, T. (2009). Wound healing activity of *calotropis gigantea* root bark in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 125, 178-181.
- Diegelmann, R., Cohen, I., and Kaplan, A. (1981). The role of macrophages in wound repair. *Plastic Reconstructive Surgery*, 68(1), 107-113.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C. ve Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet*, 391, 2449-2462.
- Dindar, B., Kaltalioglu, K. ve Coskun Cevher, S., (2017). Effect of dual growth factor administration on oxidative markers during acute stage wound healing in rats. *Turkish Journal of Zoology*, 41(5), 841-847.
- Dorai, A. A. (2012). Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 418-424.
- Dore, D. F., Perry, W. ve Kuo, H. (1983). İnterferon-mediated inhibition of prostaglandin synthesis in human mononuclear leukocytes. *Cell İmmunology*, 79, 232-239.
- Drel, V. R. ve Sybirna, N. (2010). Protective effects of polyphenolics in red wine on diabetes associated oxidative/nitrative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Cell Biology International*, 34(12), 1147-1153.
- Durusoy, Ç. ve Ulusal, B.G. (2007). Dermatolojide bitkisel tedavi-fitoterapi. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 1, 47-50.
- Dwyer, D. J., Kohanski, M. A. ve Collin, J. J. (2009) Role of reactive oxygen species in antibiotic action and resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 12(5), 482-489.

- Elanga, N. A., Massoud, M. I., Yousef, M., Mohamed, H. H. (2016). Effect of Stevia sweetener consumption as non-caloric sweetening on body weight gain and biochemical's parameters in overweight female rats. *Annals of Agricultural Sciences*, 61, 155-63.
- Enoch, S. ve Leaper, D. J. (2008) Basic science of wound healing. *Surgery*, 26, 31-7.
- Erdem, C. ve Çelebi, C. R. (1996). *Tüm yönleriyle yara iyileşmesi*. Ankara: TDD Yayınları.
- Fengyang, L., Yunhe, F., Bo, L., Zhicheng, L., Depeng, L. ve Dejie, L. (2012). Stevioside suppressed inflammatory cytokine secretion by downregulation of NF-kappaB and MAPK signaling pathways in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Inflammation*, 35(5), 1669-1675.
- Ferrannini, E. ve Solini, A. (2012). SGLT 2 inhibition in diabetes mellitus: Rationale and clinical prospects. *Nature Reviews Endocrinology*, 8, 495-502.
- Fetil E. (2007). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3, 13-7.
- Fetil E. (2017). Tips for interventional dermatology. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*. 51, 143-4.
- Fowler, S. P. G. (2016). Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiology & Behavior*, 164, 517-523.
- Frija, L. M. T., Ntungwe, E., Sitarek, P., Andrade, J. M., Toma, M., Śliwiński, T., Cabral, L., S Cristiano, M. L., Rijo, P. ve Pombeiro, A. J. L. (2019). In vitro assessment of antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic properties of saccharin-tetrazolyl and -thiadiazolyl derivatives: the simple dependence of the pH value on antimicrobial activity. *Pharmaceuticals*, 12(4), 167.
- Gardner, C., Wylie-Rosett, J., Gidding, S. S., Steffen, L. M., Johnson, R. K., Reader, D., and Lichtenstein, A. H. (2012). Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 126(4), 509-519.
- Gasmalla, M. A. A., Yang, R. A., Musa, A., Hua, X. ve Ye, F. (2017). Influence of sonication process parameters to the state of liquid concentration of extracted rebaudioside a from Stevia (Stevia rebaudiana Bertoni) leaves. *Arabian Journal of Chemistry*, 726-731.
- Gems, D. ve Partridge, L. (2008). Stress-response hormesis and aging: "that which does not kill us makes us stronger. *Cell Metabolism*, 7, 3, 200-203.
- Getie, M., Gebre, M. T., Reitz R. ve Neubert R. H. (2002). Evaluation of the release profiles of flavonoids from topical formulations of the crude extract of the leaves of *Dodonea viscosa* (Sapindaceae). *Pharmazie*, 57, 320-322.
- Geuns, J. M., (2003). Stevioside. *Phytochemistry*, 64, 913-921.

- Ghanta, S., Banerjee, A., Poddar, A. ve Chattopadhyay, S. (2007). Oxidative DNA damage preventive activity and antioxidant potential of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni, a natural sweetener. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 55, 10962-7.
- Gobin, A. M., Lau, Y. K. ve West J. L. (2006). Overexpression of lysyl oxidase to increase matrix crosslinking and improve tissue strength in dermal wound healing. *Annals of Biomedical Engineering*, 34, 1239-46.
- Goksen, S., Balabanli, B. ve Coşkun Cevher, S., (2017). Application of platelet derived growth factor-BB and diabetic wound healing: the relationship with oxidative events. *Free Radical Research*, 51(5), 498-505.
- Goyal, S. K., Samsher, N. ve Goyal, R. (2010). *Stevia* (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 61(1), 1-10.
- Gregersen, S., Jeppesen, P.B., Holst, J. J. ve Hermansen K. (2004). Anti-hyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*, 53(1), 73-76.
- Gulec Peker, E. G. (2021). Does low dose N-acetylcysteine administration enhance diabetic wound healing?. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 14(1), 117-131.
- Gulec Peker, E. G., Balabanli, K. B., Ozer, C. ve Coskun Cevher, S. (2021). Benfluorex, friends or foe? The effects of benfluorex on oxidative status in the brain during experimental diabetes. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 6(3), 357-363.
- Gulec Peker, E. G., Coskun, S., Ebegil, M. ve Acarturk, F. (2010). Effect of exogenous epidermal growth factor (EGF) on nonenzymatic antioxidant capacities and MPO activity of wound tissue. *Medicinal Chemistry Research*, 19(6), 533-540.
- Gulec Peker, E. G., Coskun, S., Ozer, C., Balabanli, K. B. ve Gonul, B. (2010). The effect of ascorbic acid supplementation on brain oxidative events in experimental diabetes, *Medicinal Chemistry Research*, 19, 364-374.
- Guo S. ve Dipietro, L.A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 99, 219-29.
- Gylling, H., Hallikainen, M., Pihlajamäki, J., Ågren, J., Laakso, M., Rajaratnam, R. A., Rauramaa, R. ve Miettinen, T. A. (2004). Polymorphisms in the ABCG5 and ABCG8 genes associate with cholesterol absorption and insulin sensitivity. *Journal of Lipid Research*, 45(9), 1660-1665.
- Hamamcioğlu, A. C. (2017). Diyabette oksidatif stres ve antioksidanların rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 1, 7-13.
- Hameed, A., Ishtiaq, F., Zeeshan, M., Akhtar, S., Ismail, T., Ahmad, R. S., Amir, M., & Anwar, M. J. (2023). Combined antidiabetic potential of camel milk yogurt with cinnamomum verum and stevia rebaudiana by using rodent modelling. *Journal of Food Science and Technology*, 60(3), 1175-1184.
- Han, S. K. (2015). *Innovations and advances in wound healing*. New York, Springer, 45-98.

- Han, W., Jiao, Y., Mi, S., Han, S., Xu, J., Li, S., Liu, Y. ve Guo, L. (2023). Stevioside reduces inflammation in periodontitis by changing the oral bacterial composition and inhibiting *P. gingivalis* in mice. *BMC Oral Health*, 23(1), 550.
- Hasegawa, R., Greenfield, R. E., Murasaki, G., Suzuki, T. ve Cohen, S. M. (1985). Initiation of urinary bladder carcinogenesis in rats by freeze ulceration with sodium saccharin promotion. *Cancer Research*, 45, 1469-1473.
- Hossain, M. S., Alam, M. B., Asadujjaman, M., Islam, M. M., Rahman, M. A., Islam, M. A. (2011). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of different fractions of stevia rebaudiana leaves in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2, 1722-9.
- Hussein, A. M., Eid, E. A., Jaliah, I., Taha, M. ve Lashin, L. S. (2020). Exercise and stevia rebaudiana (R) extracts attenuate diabetic cardiomyopathy in Type 2 diabetic rats: Possible underlying mechanisms. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 20, 7, 1117-1132.
- Iatridis, N., Kougioumtzi, A., Vlataki, K., Papadaki, S., and Magklara, A. (2022). Anti-Cancer Properties of stevia rebaudiana; More than a Sweetener. *Molecules*, 27(4), 1362.
- Ibragić, S., Fehratović, E., Suljević, D. ve Mitrašinović-Brulić, M. (2021). Artificial sweeteners elicit oxidative stress in rat brain and development of microcytic anemia: promising protective effects of vitamin. *Journal of Research in Pharmacy*, 25, 117-123.
- Jan, S. A., Habib, N., Shinwari, Z. K., Ali, M. ve Ali, N. (2021). The anti-diabetic activities of natural sweetener plant Stevia: an updated review. *SN Applied Sciences*, 3, 517.
- Jang, W., Jeoung, N. H., and Cho, K. H. (2011). Modified apolipoprotein (apo) AI by artificial sweetener causes severe premature cellular senescence and atherosclerosis with impairment of functional and structural properties of apoA-I in lipid-free and lipid-bound state. *Molecules and Cells*, 31, 461-470.
- Jeppesen, P. B., Gregersen, S., Rolfsen, S. E. D., Jepsen, M., Colombo, M., Agger, A., Xiao, J., Kruhøffer, M., Ørntoft, T. ve Hermansen, K. (2003). Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic goto-kakizaki rat. *Metabolism*, 52, 372-378.
- Jiang, J., Qi, L., Wei, Q. ve Shi, F. (2018). Effects of daily exposure to saccharin sodium and rebaudioside A on the ovarian cycle and steroidogenesis in rats. *Reproductive Toxicology*, 76, 35-45.
- Jimenez, S., Freundlich, B. ve Rosenbloom, J. (1984). Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *Journal of Clinical Investigation*, 74, 1112-1116.
- Jin, M., Lu, J., Chen, Z., Nguyen, S. H., Mao, L., Li, J., Yuan, Z. ve Guo, J. (2018). Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in *Escherichia coli* via ROS-mediated mutagenesis. *Environment International*, 120, 421-430.

- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2004). *Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. Geneva: World Health Organization, 52-55.
- Joint Food and Agriculture Organization/World Health Expert Committee on Food Additives. (2005). *Evaluation of certain food additives*. Geneva: World Health Organization, 45-55.
- Kähäri, V. M. ve Toriseva, M. (2009). Proteinases in cutaneous wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 203-224.
- Kalay, Z. ve Cevher, S. C. (2012). Oxidant and antioxidant events during epidermal growth factor therapy to cutaneous wound healing in rats. *International Wound Journal*, 9(4), 362-371.
- Kaltalioglu K. (2012). *Trombosit kökenli büyüme faktörü'nün yara dokusu oksidatif olayları üzerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 7-25.
- Kaltalioglu, K. ve Coskun Cevher, S. (2021). Isatis Glauca Subsp. Sivasica extract contributes to the diabetic wound healing process by increasing the collagen and nitric oxide content. *Hittite Journal of Science and Engineering*, 8(2) 141–147.
- Kaltalioglu, K. ve Coskun-Cevher, S. (2015). A bioactive molecule in a complex wound healing process: platelet-derived growth factor. *International Journal of Dermatology*, 54(8), 972-977.
- Kaltalioglu, K., Balabanli, B. ve Coskun-Cevher, S. (2020). Phenolic, antioxidant, antimicrobial, and *in-vivo* wound healing properties of *Potentilla erecta* L. root extract in diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 19(4), 264-274.
- Kaltalioglu, K., Coskun Cevher, S., Tugcu-Demiroz, F. ve Celebi, N. (2013). PDGF supplementation alters oxidative events in wound healing process: a time course study. *Archives of Dermatological Research*, 305(5), 415-422.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 5-59.
- Karagöz, Ş. ve Demirdöven, A. (2018). stevia rebaudiana bitkisinin tatlandırıcı, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri. *Akademik Gıda*, 16(4), 431-438.
- Karaoğlu, M. (2014). Yüksek fruktozlu mısır şurubu. *Atatürk Üniversitesi Gıda Mühendisliği Dergisi*, 33, 41-55.
- Khakpai, F., Naseroleslami, M., Moheb-Alian, M., Ghanimati, E., Abdollah-Pour, F. ve Mousavi-Niri, N. (2023). Intra-gastrically administration of Stevia and particularly Nano-Stevia reversed the hyperglycemia, anxiety, and memory impairment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Physiology & Behavior*, 263, 114100.
- Khan, T. A., Ayoub-Charette, S., Sievenpiper, J. L. ve Comelli, E. M. (2019). Non-Nutritive Sweeteners and their effects on human health and the gut microbiome. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 2-21.

- Khatun, M. C. S., Muhit, M. A., Hossain, M. J., Al-Mansur, M. A. ve Rahman, S. M. A. (2021). Isolation of phytochemical constituents from *stevia rebaudiana* (Bert.) and evaluation of their anticancer, antimicrobial and antioxidant properties via in vitro and in silico approaches. *Heliyon*, 7(12), e08475.
- Kidd G. ve Devorak, J. (1994). Trehalose is a sweet target for agrobiotech. *Biotechnology*, 12, 1328-1329.
- Kılıc, C., Güleç Peker, E. G., Acartürk, F., Kılıcaslan, S. M. ve Coşkun Cevher, S. (2013). Investigation of the effects of local glutathione and chitosan administration on incisional oral mucosal wound healing in rabbits. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 112, 499-507.
- Kim, H. L., Ha, A. W. ve Kim, W. K. (2020). Effect of saccharin on inflammation in 3T3-L1 adipocytes and the related mechanism. *Nutrition Research and Practice*, 14(2), 109-116.
- Kim, S. Y., Jo, M. J., Hwangbo, M., Back, Y. D., Jeong, T. Y., Cho, I. J. ve Jee, S. Y. (2013). Anti-inflammatory effect of *stevia rebaudiana* as a result of NF- κ B and MAPK inhibition. *Journal of Korean Medical Science Ophthalmology Otolaryngology and Dermatology*, 26, 54-64.
- Kisacık Ö. ve Güneş, Ü. (2017). Yara iyileşmesinde kudret narının etkisi. *Spatula DD*, 7(2), 53-59.
- Koçyiğit, E. ve Karadağ, M. (2020). Diyabette hiperglisemi kaynaklı oksidatif stresin moleküler mekanizması. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(3), 76-83.
- Kohanski, M. A., DePristo, M. A. ve Collins, J. J. (2010). Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Molecular Cell*, 37(3), 311-320.
- Kolluru, G. K., Bir S. C. ve Kevil C. G. (2012). Endothelial dysfunction and diabetes: Effects on angiogenesis, vascular remodeling and wound healing. *International Journal of Vascular Medicine*, 918267.
- Kovačević, D. B., Maras, M., Barba, F. J., Ganato, D., Roohinejad, S., Mallikarjunan, K., and Putnik, P. (2018). Innovative technologies for the recovery of phytochemicals from *stevia rebaudiana* Bertoni leaves: A review. *Food Chemistry*, 268, 513-521.
- Kroger, M., Meister, K. ve Kava, R. (2006). Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: A review of the safety issues. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 5, 35-47.
- Kumar S., Jha Y. K. ve Singh P. (2007). Stevia: A natural potential source of sugar replacer. *Beverage and Food World*, 34, 70-71.
- Kunt, N. ve Cevher, S.C. (2023). A new healer in the treatment of diabetes and diabetic wounds: *Stevia rebaudiana*. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 8(2), 204-210.

- Kurçer, Z. ve Karaoğlu, D. (2012). Deneysel diyabet modellerinde alloksan ve streptozotosin kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16, 34-40.
- Lavan, F. B. ve Hunt, T. K. (1990). Oxygen and wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 17, 463.
- Leibovich, S. J. ve Ross, R. (1975). The role of macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *American Journal of Pathology*, 78, 71-100.
- Lemos, B. S., Maria-Luz Fernandez, M. L. ve Santos, M. E. S. M. (2018). Effects of consuming sweeteners on metabolic disorders. *Journal of Nutrition, Food Research & Technology*, 1, 34-38.
- Lenaz, G., Bovina, C., D'Aurelio, M., Fato, R., Formiggini, G., Genova, M. L., Giuliano, G., Pich, M. M., Paolucci, U., Castelli, G. P. ve Ventura, B. (2002). Role of mitochondria in oxidative stress and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959, 199-213.
- Leong, M. ve Phillips, L. G. (2004). *Sabiston textbook of surgery*. 17th Edition, USA: Elsevier, 183-208.
- Li, D. ve Wu, N. (2022). Mechanism and application of exosomes in the wound healing process in diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 187.
- Lobmann, R., Ambrosch, A., Schultz, G., Waldmann, K., Schiweck, S. ve Lehnert, H. 2002. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia*, 45, 1011-1016.
- Ma, Q. (2014). Advances in mechanisms of anti-oxidation. *Discovery Medicine*, 17(93), 121-130.
- Mackey, S. ve Berlin C. M. J. (1992). Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clinical Pediatrics*, 31, 394-399.
- Magnuson, B. A., Burdock, G. A., Doull, J., Kroes, R. M. ve Marsh, G. M. (2008). Aspartame: A safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 3, 629-727.
- Martin, P. ve Leibovich, S. J. (2005). Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*, 15(11), 599-607.
- Masuda, T., Ohta, K., Tani, F., Mikami, B. ve Kitabak, N. (2011). Crystal structure of the sweet-tasting protein thaumatin II at 1.27 Å. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 410(3), 457-460.
- Meckmongkol, T. T., Harmon R., McKeown-Longo P. ve Van De Water L. (2007). The fibronectin synergy site modulates TGF- β -dependent fibroblast contraction. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 360, 709-714.

- Mehmood, A., Althobaiti, F., Zhao, L., Usman, M., Chen, X., Alharthi, F., Soliman, M. M., Shah, A. A., Murtaza, M. A., Nadeem, M., Ranjha, M. M. A. N. ve Wang, C. (2022). Anti-inflammatory potential of Stevia residue extract against uric acid-associated renal injury in mice. *Journal of Food Biochemistry*, 46(10), e14286.
- Mizushina, Y., Akihisa, T., Ukiya, M., Hamasaki, Y., Murakami-Nakai, C. ve Kuriyama, I. (2005). Structural analysis of isosteviol and related compounds as DNA polymerase and DNA topoisomerase inhibitors. *Life Science*, 77, 2127-2140.
- Mooradian, A. D., Smith, M. ve Tokuda, M. (2017). The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar. A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN*, 18, 1-8.
- Moradnia, M., Mohammadkhani, N., Azizi, B., Mohammadi, M., Ebrahimipour, S., Tabatabaei-Malazy, O., Mirsadeghi, S. ve Ale-Ebrahim, M. (2024). The power of Punica granatum: A natural remedy for oxidative stress and inflammation; a narrative review. *Journal of Ethnopharmacology*, 330, 118243.
- Morton, L. M. ve Phillips, T. J. (2016). Wound healing and treating wounds Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(4).
- Mourad, I. M. ve Noor, N. A. (2011). Aspartame (a widely used artificial sweetener) and oxidative stress in the rat cerebral cortex. *International Journal of Pharmaceutical Biomedical and Sciences*, 2(1), 4-10.
- Murti, K., Lambole, V., Panchal, M., Shah, M. ve Gajera, V. (2011). Evaluation of wound healing activity of polyherbal formulation in rats. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3, 112-115.
- Myint, K. Z., Chen, J. M., Zhou, Z. Y., Xia, Y. M., Lin, J. ve Zhang, J. (2020). Structural dependence of antidiabetic effect of steviol glycosides and their metabolites on streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(10), 3841-3849.
- Myint, K. Z., Zhou, Z., Shi, Q., Chen, J., Dong, X. ve Xia, Y. (2023). Stevia Polyphenols, their antimicrobial and anti-inflammatory properties, and inhibitory effect on digestive enzymes. *Molecules*, 28(22), 7572.
- Nafaji, F., Tahvilian, R., Farhadi, H. ve Zangeneh, M. M. (2017). Effect of stevia rebaudiana aqueous extract cream on wound healing in Sprague-Dawley male rats. *Online Journal of Veterinary Research*, 21(11), 700-706.
- Nascimento, C. A., Kim, R. R., Ferrari, C. R., Souza, B. M., Braga, A. S. ve Magalhaes, A. C. (2021). Effect of sweetener containing Stevia on the development of dental caries in enamel and dentin under a microcosm biofilm model. *Journal of Dentistry*, 115, 103835.
- Noctor, G., Gomez, L., Vanacker, H. ve Foyer, C. H. (2002). Interactions between biosynthesis, compartmentation, and transport in the control of glutathione homeostasis and signalling. *Journal of Experimental Botany*, 53, 1283-1304.

- Nunes, A. P. M., Ferreira Machado S. C., Nunes R. M., Nantas F. J. S. , de Mattas J. C. P. ve Caldeira-de Araujo A. (2007). Analysis of genotoxic potentiality of stevioside by comet assay. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 662-666.
- Nussler, A. K. ve Billiar, T. (1993). İnflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide syntase. *Journal of Leukocyte Biology*, 54, 171-178.
- Oral, B. (2009). *Deneyssel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi*. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 7-32.
- Örek, Y. Ş. ve Mertoğlu, C. (2020). Yüksek fruktozlu mısır şurubunun insan sağlığına etkileri. *Van Tıp Dergisi*, 27(3), 371-382.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Özdemir, D., Başer, H. ve Çakır, B. (2014). Tatlandırıcılar. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 9(2), 60-70.
- Öztaş, P. (2021). Yara iyileşmesi, bakımı ve tedavisi. *Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Dergisi*, 54(2), 341-351.
- Öztopalan, F. D., Işık, R. ve Durmuş, A. S. (2017). Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 10(1), 83-88.
- Öztürk, C. K. (2020). *Bası yarası oluşturulan farelerde standart yara bakım ürünü ile manuka (Leptospermum Scoparium) balının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, 4-15.
- Padilla-Mayne, S., Ovalle-Magallanes, B., Figueroa, M., Linares, E., Bye, R., Rivero-Cruz, I., González-Andrade, M., Aguayo-Ortiz, R. ve Mata, R. (2024). Chemical analysis and antidiabetic potential of a decoction from stevia serrata roots. *Journal of Natural Products*, 87(3), 501-513.
- Pandiyan, I., I. M. A., Srisakthi, D. ve Shanmugam, R. (2023). Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Ocimum tenuiflorum- and stevia rebaudiana-Mediated Silver Nanoparticles: An In Vitro Study. *Cureus*, 15(12), e50109.
- Pang, M. D., Goossens, G. H. ve Blaak, E. E. (2021). The impact of artificial sweeteners on body weight control and glucose homeostasis. *Artificial Sweeteners and Metabolic Health*, 7, 14-24.
- Papaefthimiou, M., Kontou, P. I., Bagos, P. G. ve Braliou, G. G. (2023). Antioxidant activity of leaf extracts from stevia rebaudiana bertonii exerts attenuating effect on diseased experimental rats: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(15), 3325.

- Patel, S., Srivastava, S., Singh, M. R. ve Singh, D. (2019). Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108615.
- Pattanayak, S. P. ve Sunita P. (2008). Wound healing, anti-microbial and antioxidant potential of *Dendrophthoe falcata* (L. f). *Ettingsh. Journal of Ethnopharmacol*, 120, 241-247.
- Perumal, V., Manickam, T., Bang, K. S., Velmurugan, P. ve Oh, B. T. (2016). Antidiabetic potential of bioactive molecules coated chitosan nanoparticles in experimental rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 92, 63-69.
- Pinchuk I. ve Lichtenberg D. (2002). The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments. *Progress in Lipid Research*, 41, 279-314.
- Prata, C., Zambonin, L., Rizzo, B., Maraldi, T., Angeloni, C., Vieceli, Dalla Sega, F. ve Hrelia, S. (2017). Glycosides from *stevia rebaudiana bertonii* possess insulin-mimetic and antioxidant activities in rat cardiac fibroblasts. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*. 3724545.
- Qin, X., Xiaojian, S., Ronggan, L., Yuxian, W., Zhunian, T., Shouji, G. ve Heimbach, J. (2006). Subchronic 90-day oral (Gavage) toxicity study of a Luo Han Guo mogroside extract in dogs. *Food and Chemical Toxicology*, 44(12), 2106-2109.
- Ramos-Tovar, E., Casas-Grajales, S., Hernández Aquino, E., Flores-Beltrán, R.E., Galindo Gómez, S., Vera-Aguilar, E., Diaz-Ruiz, A., Montes, S., Camacho, J., Tsutsumi, V. ve Muriela, P. (2019). Cirrhosis induced by thioacetamide is prevented by *Stevia*. Molecular mechanisms. *Journal of Functional Foods*, 52, 552-564.
- Ravi, D., Rajalekshmy, G. P., Rekha, M. R. ve Joseph, R. (2023). Ascorbic acid-loaded gellan-g-poly(ethylene glycol) methacrylate matrix as a wound-healing material. *International Journal of Biological Macromolecules*, 251, 126243.
- Ren, J., Yang, M., Xu, F., Chen, J. ve Ma, S. (2019). Acceleration of wound healing activity with syringic acid in streptozotocin induced diabetic rats. *Life Sciences*, 233, 116728.
- Robbins, S. L., Kumar, B. ve Cotran, R. (1994). Tissue repair: Cellular growth, fibrosis and wound healing. In: Robbins SL. Pathologic basis of disease. *Philadelphia: WB Saunders*, 89-111.
- Roberts, A. B. (1998). Molecular and cell biology of TGF- β . *Miner. Electrolyte Metabolism*, 24, 111-119.
- Romo-Romo, A., Aguilar-Salinas, C. A., Brito-Córdova, G. X., Gómez, D. R. A., Vilchis Valentín, D. ve Almeda-Valdes, P. (2016). Effects of the non-nutritive sweeteners on glucose metabolism and appetite regulating hormones: Systematic review of observational prospective studies and clinical trials. *PLoS One*, 11(8), e0161264.
- Rotimi, S. O., Rotimi, O. A., Adelani, I. B., Onuzulu, C., Obi, P. ve Okungbaye, R. (2018). Stevioside modulates oxidative damage in the liver and kidney of high fat/low streptozotocin diabetic rats. *Heliyon*, 4(5), 1-20.

- Ruiz-Ojeda, F. J., Plaza-Díaz, J., Sáez-Lara, M. J. ve Gil, A. (2019). Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. *Advances in Nutrition*, 10, 31-48.
- Sağlam, S. (2019). *Topikal veya intravenöz uygulanan traneksamik asitin ratlarda yara iyileşmesi üzerine etkileri*. Doktora Tezi, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Düzce, 24-25.
- Salehi, B., López, M. D., Martínez-López, S., Victoriano, M. Sharifi-Rad, J., Martorell, M., Rodrigues, C.F. ve Martins, N. (2019). Stevia rebaudiana bertonii bioactive effects: From in vivo to clinical trials towards future therapeutic approaches. *Phytotherapy Research*, 33, 2904-2917.
- Santos, D. A., Paivaa, L. S., Carvalhoa, L. E. W., Fonseca, F. L. A., Nascimentoa, V. B., Correaa, J. A., Ribeiroa, M. A. L., Bezerrae, I. M. P., Abreud, L. C. ve Adami, F. (2022). Mortality for type 2 diabetes mellitus in the state of Sao Paulo, Brazil, from 2008 to 2017. *Diabetes Epidemiology and Management*, 6, 45-91.
- Sari, K. S. M., Coskun C. S. ve Gulec, P. E. G. (2013). Ultrastructural changes in blood vessels in epidermal growth factor treated experimental cutaneous wound model. *Pathology - Research and Practice*, 209(11), 710-715.
- Sasidharan S., Logeswaran S. ve Latha L. Y. (2012). Wound healing activity of Elaeis guineensis leaf extract ointment. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 336-347.
- Schiano, C., Grimaldi, V., Franzese, M., Fiorito, C., Nigris, F.D., Donatelli, F., Soricelli, A., Salvatore, M. ve Napoli, C. (2020). Non-nutritional sweeteners effects on endothelial vascular function. *Toxicology in Vitro*, 62, 104694.
- Sehar, I., Kaul, A., Bani, S., Pal, H. C. ve Saxena, A. K. (2008). Immune up regulatory response of a noncaloric natural sweetener, stevioside. *Chemico-Biological Interactions*, 173, 115-121.
- Serini G., Bochaton-Piallat M. L., Ropraz P., Geinoz A., Borsi L., Zardi L. ve Gabbiani G. 1998. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor- β 1. *Journal of Cell Biology*, 142, 873-881.
- Shankar, P., Ahuja, S. ve Sriram, K. (2013). Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition*, 29, 1293-1299.
- Shannon D. B., McKeown S. T., Lundy F. T. ve Irwin C. R. 2006. Phenotypic differences between oral and skin fibroblasts in wound contraction and growth factor expression. *Wound Repair Regeneration*, 14, 172-178.
- Sharma N., Mogra R. ve Upadhyay B. (2009). Effect of Stevia intervention on lipid profile. *Ethno-Medicine*, 3,137-140.
- Shil, A., Olusanya, O., Ghufloor, Z., Forson, B., Marks, J. and Chichger, H. (2020). Artificial sweeteners disrupt tight junctions and barrier function in the intestinal epithelium through activation of the sweet taste receptor, T1R3. *Nutrients*, 12(6), 1862.

- Shivanna, N., Naika, M., Khanum, F. ve Kaul, V. K. (2013). Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 27(2), 103-113.
- Shukla, S., Mehta, A., Bajpai, V. K. ve Shukla, S. (2009). In vitro antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of *stevia rebaudiana* bert. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 2338-43.
- Singh, K., Chauhan, M., Yadav, S. ve Kumar, V. (2019). *Stevia* (*stevia rebaudiana*): A natural healer for diabetes, heart diseases & other metabolic disorders. *Vivechan International Journal of Research*, 10(1), 14-23.
- Singh, S., Garg, V. ve Yadav, D. (2013). Antihyperglycemic and antioxidative ability of *stevia rebaudiana* (bertoni) leaves in diabetes induced mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 297-302.
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota *Nature*, 514(7521), 181-186,
- Süntar, I. P., Akkol, E. K., Yılmaz, D., Baykal, T., Kirmizibekmez, H., Alper, M. ve Yeşilada, E. (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of *hypericum perforatum* l. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468-77.
- Swithers, S. E., Martin, A. A. ve Davidson, T. L. (2010). High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiology Behavior*, 100, 55-62.
- Tey, S. L., Salleh, N. B., Henry, C. J. ve Forde, C. G. (2017). Effects of non-nutritive (artificial vs natural) sweeteners on 24-h glucose profiles. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(9), 1129-1132.
- Theiss, J. C., Arnold, L. J. ve Shimkin, M. B. (1980). Effect of commercial saccharin preparations on urethan-induced lung tumorigenesis in strain A mice. *Cancer Research*, 40, 4322-4324.
- Tomasek, J. J., Gabbiani, G., Hinz, B., Chaponnier, C. ve Brown, R. A. (2002). Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(5), 349-363.
- Topsakal, Ş. (2018). *Maternal yüksek glikoz diyetinin yavrularda diyabetogenik etkilerinin incelenmesi*. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli, 7-34.
- Tort, S., Tugcu Demiroz, F. , Coskun Cevher, S. , Saribas, S., Özogul, C. ve Acarturk, F. (2020). The effect of a new wound dressing on wound healing: Biochemical and histopathological evaluation. *Burns*, 46, 143-155.
- Tsuchiya, H., Sato, M., Miyazaki, T., Fujiwara, S., Tanigaki, S., Ohyama, M., Tanaka, T. ve Iinuma, M. (1996). Comparative study on the antibacterial activity of phytochemical flavanone against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Journal of Ethnopharmacology*, 50, 27-34.

- U. S. Food and Drug Administration (1983). Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: aspartame. Final rule. *Federal Registry*, 48, 31376-31382.
- U. S. Food and Drug Administration (1998). Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: sucralose. Final rule. *Federal Registry*, 63, 16417-16433.
- U. S. Food and Drug Administration (2002). Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; Neotame. *Federal Registry*, 67, 45300-45310.
- U. S. Food and Drug Administration. (1981). Aspartame: Commisioner's final decision. *Federal Registry*, 46, 38285-38308.
- U. S. Food and Drug Administration. (1999). Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: sucralose, Final rule. *Federal Registry*, 64, 43908-43909.
- Uygur, M. M. ve Gogas Yavuz, D. (2017). Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik-Özel Konular*, 3(3), 120-9.
- Vaghela, S. ve Soni, A. (2020). A comprehensive overview of stevia rebaudiana and its secondary metabolite sweeteners. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 13(2), 126-138.
- Wahl, S., Wahl, L. ve Mccarthy, J. (1978). Lymphocyte mediated activation of macrophages in wound repair. *Journal of Immunology*, 121, 942-946.
- Wang, T., Guo, M., Song, X., Zhang, Z., Jiang, H. ve Wang, W. (2014). Stevioside plays an anti-inflammatory role by regulating the NFkappaB and MAPK pathways in S. aureus-infected mouse mammary glands. *Inflammation*, 37(5), 1837-1846.
- Wang, Y., Zhong, J., Zhang, X., Liu, Z., Yang, Y, Gong, Q and Ren, B. (2016). The role of HMGB1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 11, 21-45.
- Wei, Y., Cheng, Y., Wei, H., Wang, Y., Zhang, X., Miron, R. J., Zhang, Y. ve Qing, S. (2024). Development of a super-hydrophilic anaerobic tube for the optimization of platelet-rich fibrin. *Platelets*, 35(1), 2316745.
- Won, J. E., Shin, J. H., Kim, J., Kim, W. J., Ryu, J. J. ve Shim, J. S. (2021). Multi-functional effects of a nitric oxide-conjugated copolymer for accelerating palatal wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, 125, 112090.
- Yang, L., Zheng, Z., Zhou, Q., Bai, X., Fan, L., Yang, C., Su, L. ve Hu, D. (2017). miR-155 promotes cutaneous wound healing through enhanced keratinocytes migration by MMP-2. *Journal of Molecular Histology*, 48, 147-155.
- Yasukawa, K., Kitanaka, S. ve Seo, S. (2002). Inhibitory effect of stevioside on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25, 1488-1490.

- Yılmaz, N. (2007). *Yapay tatlandırıcılar ve gıda sanayiinde kullanımları*. Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 3-18.
- Yılmaz, S. (2016). *Sakarin varlığında ve yokluğunda mefenamik asit ile cd (II) ve cu (II) iyonları arasındaki etkileşimin voltametrik yöntemle incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 4-21.
- Yiğit, C. (2010). *Laktoz intoleransı bulunan kişilerde laktaz (-13910 T/C ve - 22018 A/G) gen polimorfizimlerinin belirlenmesi*. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 6-19.
- Young, A. ve McNaught, C. E. (2011). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 29, 475-479.
- Yu, Z. ve Guo, J. (2022). Non-caloric artificial sweeteners exhibit antimicrobial activity against bacteria and promote bacterial evolution of antibiotic tolerance. *Journal of Hazardous Materials*, 433, 128840.
- Zhang, P., Li, T., Wu, X., Nice, E. C., Huang, C. ve Zhang, Y. (2020). Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of Medicine*, 14(5), 583-600.
- Zhao, Y., Su, Y., Li, Z., Luo, C., Chen, Y. ve Wu, X. (2023). Efficient snailase-based production of mogrol from Luo Han Guo extract in an aqueous-organic system. *Enzyme and Microbial Technology*, 165, 110212.
- Zulkifli, S. A., Abd Gani, S. S., Zaidan, U. H., Misran, A. ve Hassan, M. (2024). In vitro anti-inflammatory and wound healing properties of defatted *Selenicereus monacanthus* (Lem.) D. R. Hunt seed extract. *Natural Product Research*, 1-9.





Gazili olmak ayrıcalıktır