



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2017; 31 (2): 93 - 96  
http://www.fusabil.org

### DeneySEL Diyabetik Sıçanlarda Nar (*Punica granatum L.*) Çiçeğinin Hiperlipidemiye Etkisinin Araştırılması \*

Zafer ÇAMBAY  
Abdullah YAŞAR

Fırat Üniversitesi,  
Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu,  
Tıbbi Hizmetler ve  
Teknikleri Bölümü,  
Elazığ, TÜRKİYE

**Amaç:** Çalışmamız nar (*Punica granatum L.*) çiçeğinin antioksidan etki göstereceği dozlarda deneysel olarak streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara verilmesi sonucunda diyabetin komplikasyonlarını azaltması ve antihiperlipidemik etkisinin olduğunun saptanması üzerinedir.

**Gereç ve Yöntem:** Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 220 g (220±40 g) olan toplam 60 adet Wistar-albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Deneysel uygulamalar 6 hafta sürdü. 1. Grup: 12 sıçandan oluşan kontrol grubu yem ve su ile beslendi. 2. Grup: Diyabet (STZ) grubu STZ, 60 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. 48 saat sonra yapılan ölçüm sonucu açlık kan glukozu 220 mg/dL'yi geçen sıçanlar, diyabetik kabul edildiler. Her gün sadece yem+su verildi. 3. Grup: STZ + Nar çiçeği I diyabetik sıçanlara her gün düzenli olarak oral yolla 300 mg/kg/gün nar çiçeği ile beslenmesi sağlandı. 4. Grup: STZ + Nar çiçeği II Diyabetik sıçanlara her gün düzenli olarak 400 mg/kg/gün nar çiçeği verildi 5. Grup: STZ + Nar çiçeği III diyabetik sıçanlara yine düzenli olarak 500 mg/kg/gün nar çiçeği verildi. Deneysel uygulamalar sonrasında dekapite edilen sıçanların kanları biyokimya tüplerine alınıp 5000 g'de 5 dk santrifüj edilip serumları ayrıldı. Çalışmadaki metabolik parametreler otoanalizör yardımıyla belirlendi.

**Bulgular:** Diyabetik sıçanların kan serumundaki total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) değerlerinin kontrole ve nar çiçeği verdiğimiz diyabetik ratlara göre yüksek çıktığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) değerinin ise düşük sonuç verdiği tespit edilmiş ve literatür ışığında tartışılmıştır.

**Sonuç:** Diyabetin komplikasyonlarının nar (*Punica granatum L.*) çiçeği kullanımı ile antioksidan içeriğindeki polifenolik bileşikler ve flavonoidlerle etki etmesi sonucu kısmen azaltıldığı ve sonuç olarak diyabetin yol açtığı hiperlipidemiye düşürdüğü tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, nar çiçeği, hiperlipidemi

#### The Investigation of the Effect of Pomegranate (*Punica granatum L.*) Flowers on Hyperlipidemia in Experimental Diabetic Rats

**Objective:** Our study has been conducted in order to investigate the diabetes induced complication reducing and antihyperlipidemic effects of pomegranate flower in antioxidant doses by experimentally streptozosin (STZ) induced diabetic rats.

**Materials and Methods:** A total of 60 male Wistar-albino rats weighing 220 g (220±40g) were used in the experimental study. Experimental applications lasted 6 weeks. Group 1. Control group consisting of 12 rats fed with feed and water. Group 2: Diabetes (STZ) group. STZ in a single dose with intraperitoneal injection as 60 mg/kg was administered. Rats were considered diabetic 48 hour after the end of the fasting blood glucose level of 220 mg/dL. Only feed + water was given every day. Group 3: STZ + pomegranate flower I. Diabetic rats were fed orally with 300 mg/kg/day of pomegranate flower on a regular basis daily Group 4: STZ + Pomegranate flower II. Diabetic rats were given 400 mg/kg/day of pomegranate flower regularly every day. Group 5: STZ + Pomegranate flower III. Diabetic rats were given 500 mg/kg/day of pomegranate flowers regularly. After experimental applications, the blood of the decapitated rats was taken into biochemical tubes and centrifuged at 5000 g for 5 min. The results were obtained on the instrument.

**Results:** In blood serum of diabetic rats compared to control, diabetic rats had higher levels of total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), and high density lipoprotein cholesterol (HDL- C) values were found to be low and were discussed in the literature.

**Conclusion:** It was observed that pomegranate flower reduces diabetes associated complications and hyperlipidemia because of its content of polyphenolic compounds and flavonoids with antioxidant features.

**Key words:** Diabetes, pomegranate flower, hyperlipidemia

#### Giriş

Diabetes mellitus (DM) insülin etkisinin ya da insülin salgılanmasının veya her ikisinin bozukluğunun meydana getirdiği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan kronik hiperglisemi olarak tanımlanır (1).

Geliş Tarihi : 26.05.2017  
Kabul Tarihi : 20.11.2017

#### Yazışma Adresi Correspondence

Zafer ÇAMBAY  
Fırat Üniversitesi,  
Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu,  
Tıbbi Hizmetler ve  
Teknikleri Bölümü,  
Elazığ - TÜRKİYE

zcambay@gmail.com

\* 20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010, Denizli/TÜRKİYE.

Diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalıklar 2-4 kat daha fazla görülmektedir ve diyabetik bireylerin yaklaşık %65'i kardiyovasküler hastalıkların komplikasyonlarından dolayı ölmektedir (2). Diyabetlilerde protein glikasyonu ve glukoz otooksidasyonu, sonradan lipid peroksidasyonu (LPO)'nu katalizleyen serbest radikaller üretebilir (3). Diyabet sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu olmayıp lipid ve protein metabolizması bozukluğuda meydana getirmektedir. Bu nedenle diyabette hastalığında trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL kolesterol artışı görülebilmektedir. Hiperlipidemi de koroner arter hastalığı için sigara, hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi değiştirilebilir bir büyük risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda meydana gelen lipoprotein anormallikleri koroner arter hastalığı riskinin artmasına sebep olmaktadır (4). Klinik çalışmalarda, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL) düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı tespit edilmiştir (5). Bunların yanı sıra diyabetlilerde antioksidan savunma sisteminin bozuklukları; antioksidan enzimlerde değişiklik, bozulmuş glutatyon (GSH) mekanizması ve azalmış askorbik asit seviyeleri ile gösterilmiştir (6).

DM serbest radikallerin arttığı ve/veya antioksidan mekanizmaların inhiye olduğu oksidatif stres durumlarından birisidir. Çeşitli yayınlarda bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği rapor edilmişse de araştırmacıların kesinlikle fikir birliğine vardıkları konu, diyabette lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğudur. Bu yüzden diyabet tedavisinde antidiyabetiklere ek olarak antioksidan maddelerin veya antioksidan özellikleri olan antidiyabetiklerin kullanılması oksidatif stresle başa çıkabilmek için tavsiye edilmektedir (1). Nar çiçeğinin yüksek miktarda polifenol içerdiği ve güçlü antioksidan aktivitesinin bunlardan kaynaklandığı bulunmuştur (7, 8).

Çalışma nar çiçeğinin antioksidan etki göstereceği dozlarda deneysel olarak STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara verilmesi sonucunda diyabetin oluşturduğu komplikasyonları azaltması ve antihiperlipidemik etkisinin olduğunun saptanması üzerinedir.

## Gereç ve Yöntem

Deneylerde kullanılan Wistar albino cinsi ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edildi. Ratlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler, özel çelik kaplarda ve su da paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelletler halindeki rat yemleriyle beslendi. Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (FÜHADYEK) (24.06.2008 / 6-31) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Deneysel çalışmalara

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

1. Grup: Kontrol grubu (n= 12) 2. Grup: Diyabet (STZ) grubu (n= 12) 3. Grup: STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği I (n= 12) 4. Grup: STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği II (n= 12) 5. Grup: STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği III (n= 12) Mevcut laboratuvar şartlarımızda, deneysel diyabet oluşumunun kaçınıcı günlerde meydana geldiği gözlemlenerek deneysel uygulama başlatıldı. Çalışmanın başlangıcında ve her hafta düzenli bir şekilde ağırlık değişiklikleri kaydedildi.

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

STZ Grubu: 12 adet rattan oluşan bu gruba STZ, 60 mg/kg olacak şekilde 0.1 M fosfat-sitrat tamponunda (pH: 4.5) çözülürerek intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. Bir hafta sonra kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçümü sonucu açlık kan glukozu 220 mg/dL'yi geçen ratlar, diyabetik olarak kabul edildiler. Ratlara 8 haftalık uygulama boyunca her gün sadece rat yemi+su verildi.

STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği I: İkinci grupta olduğu gibi diyabetik hale getirilen 12 adet rata 8 hafta boyunca her gün düzenli olarak 300 mg/kg/gün nar çiçeği toz haline getirilerek %1.5 oranında nar çiçeği ve rat yemi pellet halinde oral yolla ile beslenmesi sağlandı.

STZ+ Nar (*Punica granatum*) çiçeği II: Diyabetik hale getirilen 12 adet rata 8 hafta boyunca her gün düzenli olarak 400 mg/kg/gün nar çiçeği toz haline getirilerek %2.0 oranında nar çiçeği ve rat yemi pellet halinde verildi.

STZ + Nar (*Punica granatum*) çiçeği III: Bu gruptaki diyabetik ratlara yine 8 hafta boyunca her gün düzenli olarak 500 mg/kg/gün nar çiçeği toz haline getirilerek %2.5 oranında nar çiçeği ve rat yemi pellet halinde verildi.

Deneysel uygulamalar sonrasında etik kurulun aldığı kararlara uygun olarak dekapite edilen ratların kanları biyokimya tüplerine aktarılıp 5000 x g'de 10 dk santrifüj edilip tüplere aktarıldı.

Elde edilen veriler SPSS-16 programına yüklenerek istatistiksel analizde One Way ANOVA testi kullanılmıştır.

## Bulgular

Deney hayvanlarını deney öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'de STZ grubunun diğer Kontrol, STZ+NÇII, STZ+NÇIII gruplarına göre ( $P<0.001$ ) düşük çıktığı gözlenmiştir.

Tablo 2'de deney hayvanlarının kan glukoz değerleri gösterildi. STZ grubunu kontrole göre anlamlı ( $P<0.001$ ) olarak yüksek çıktığı saptanmıştır.

STZ grubunda STZ+NÇ-I, STZ+NÇ-II ve STZ+NÇ-III gruplarına göre kolesterol değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $P<0.001$ ). STZ grubundaki total kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ( $P<0.001$ ). Kontrol grubuyla STZ+NÇ-III grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır ( $P>0.001$ ). Bu da nar çiçeği uygulamasının STZ grubundaki kolesterol miktarını azalttığını göstermektedir.

## Tartışma

Diyabet, dünya genelini ilgilendiren kronik bir rahatsızlıktır. Bu hastalık, kronik hiperglisemiyle ve karbohidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki düzensizliklerle bağlantılı olacak şekilde nispeten veya tamamen insülin salınımındaki azalmayla karakterize edilir (9). Diyabetik hastaların yaklaşık %70-97'sinde bir veya daha fazla lipid bozukluğu bildirilmiştir (10). Diyabetik hastalarda lipid seviyelerinin kontrolü kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini azaltmaktadır (4, 11). Nar bitkisinin çeşitli ekstraktlarını antibakteriyel, antifungal, antiülser, antidiyabetik, antioksidan özellikte olduğu çeşitli literatürlerde belirtilmektedir (12-13). Nardan elde edilen çeşitli alkaloidler, flavonoidler, polifenolik bileşikler, taninlerin (punicalin, pedunculagin, punicalagin, gallic ve

ellagic asit esterleri) kuvvetli antioksidan özellikte olduğu bildirilmiştir (13). Nar çiçeği ekstraktının normal ve alloxan ile diyabet oluşturulmuş ratlarda hipoglisemik etkisinin olduğu rapor edilmiştir (14). Son zamanlarda nar çiçeğinin ratlarda postprandial hiperglisemiye ve glukoz toleransını düzenlediği bulunmuştur (15). Bununla birlikte, narın ve nar çiçeğinin lipid metabolizmasının düzenlenmesiyle ilgili etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Çalışma da *Punica granatum*'un çiçeklerinin ekstraktlarının diyabetin tedavisinde antihiperglisemik etkisinin olduğu rapor edilmiştir (16). Bağı ve ark. (14) nar çiçeğinin antidiyabetik etkisinin araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada STZ grubunda kolesterol trigliserit HDL, LDL-K ve VLDL-K parametrelerinin anlamlı olarak yüksek çıktığı nar çiçeği verilen gruplarda bu testlerde anlamlı olarak azalma gösterdiğini rapor etmişlerdir. Aynı şekilde yapılan bu çalışmada STZ grubuna nar çiçeği uygulamasıyla lipid parametrelerindeki değerlerin düşmesi yaptığımız çalışma ile uygunluk göstermiştir.

Dislipidemi, en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. diabette insülin eksikliğinin, metabolik ve düzenleyici süreçlerde çeşitli bozulmalara yol açtığı ve bunun da diyabetik hastalarda total kolesterol ve trigliserid gibi lipidlerin birikmesine yol açtığı gösterilmiştir (17). Çalışmada STZ grubunda lipid parametrelerinin yüksek çıkması bu çalışma ile uygunluk göstermektedir.

Despres ve ark. (18) yaptıkları çalışmada nar çiçeğinin, lipoprotein profilinde, antioksidan statüsünde ve glikoz toleransındaki STZ kaynaklı bozukluklara sahip sıçanlar üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Böylece nar çiçeğinin, diyabetin kontrolünde, lipid profillerinde anormalliklerde ve oksidatif streste pankreatik antioksidan enzimlerin aktivasyonu ile yararlı olduğunu göstermişlerdir.

**Tablo 1.** Deney hayvanlarının ortalama vücut ağırlıkları

Vücut Ağırlığı (g)	Kontrol	STZ	STZ+NÇI	STZ+NÇII	STZ+NÇIII
Deney Öncesi	232±36	211±17	216±22	220±26	228±30
Deney Sonrası	276±42	154±18 <sup>a</sup>	176±20 <sup>b</sup>	182±24	196±26

<sup>a,b</sup> $P<0.001$  STZ ve STZ+NÇI grubu kontrole göre anlamlı

**Tablo 2.** Deney hayvanlarının ortalama kan glukoz değerleri

Parametre	Kontrol	STZ	STZ+NÇI	STZ+NÇ II	STZ+NÇ III
Glukoz (g)	101.0±2.9	480.8±11.4 <sup>*</sup>	398.3±14.4	326.6±15.1	222.7±9.3

\* $P < 0.001$  STZ grubu kontrole göre anlamlı

**Tablo 3.** Deney hayvanların ortalama lipid parametre düzeyleri

GRUPLAR	Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)
Kontrol	104.54±5.28	96.28±9.25	50.12±8.24	48.88±4.15	19.68±2.86
STZ	286.78±6.62 <sup>a</sup>	152.64±8.47 <sup>a</sup>	226.68±5.52 <sup>a</sup>	30.21±5.64 <sup>a</sup>	31.24±3.21 <sup>a</sup>
STZ+NÇI	201.12±4.54	124.12±8.02	138.12±9.65	46.12±3.24	26.18±1.56
STZ+NÇ II	154.22±6.15	118.47±4.24	96.52±7.58	42.81±4.84	24.02±2.15
STZ+NÇ III	115.53±8.84 <sup>b</sup>	98.12±3.28 <sup>b</sup>	60.85±5.24 <sup>b</sup>	35.29±4.04 <sup>b</sup>	20.45±31.87 <sup>ba</sup>

<sup>a</sup> $P<0.001$  STZ grubu kontrole göre anlamlı

<sup>b</sup> $P<0.001$  STZ + NÇIII diyabet grubuna göre anlamlı

Huang ve ark. (19)'nın yaptıkları çalışmada diyabetik farelerde nar çiçeği uygulamasıyla dolaşım sistemindeki lipidlerin düşürüldüğünü ve kardiyak lipid metabolizmasını iyileştirdiğini bulmuşlardır. Çalışma ile uygunluk arz etmektedir. Bu durum bize diyabetli hastaların eksojen olarak alacakları antioksidan içerikli

bitkilerin özellikle nar çiçeğinin tespit edilen dozda, oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı koruyucu olabileceğini ve kandaki lipid değerlerinin düşürerek kardiyovasküler hastalıkları azaltabileceği kanısı oluşmuştur.

### Kaynaklar

1. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL, Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 612-628.
2. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100: 1134-1146.
3. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee L. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 932-939.
4. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2004; 27: 68-71.
5. Manschot MS, Biessels GJ, Cameron NE, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin diabetic rats. *Brain Res* 2003; 966: 274-278.
6. Young IS, Torney JJ, Trimble ER. The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat. *Free Rad Biol Med* 1992; 13: 41-46.
7. Wang R, Wang W, Wang L, et al. Constituents of the flowers of *Punica granatum*. *Fitotreaapia* 2006, Pages 534-537.
8. Nawwar MA, Hussein SA, Merfort I. NMR spectral analysis of polyphenols from *Punica granatum*. *Phytochemistry* 1994; 36: 793-798.
9. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th Edition, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
10. Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: A metaanalysis. *Drugs* 2012; 72: 2365-2373.
11. Tandon N, Ali MK, Narayan KM. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 7-22.
12. Charya MAS, Reddy SM, Kumar BP, Reddy SR. Laboratory evaluation of some medicinal plant extracts against two pathogenic fungi. *New Botany* 1979; 6: 171.
13. Ajaikumar KB, Asheef M, Babu BH, Padikkala J. The inhibition of gastric mucosal injury by PGL (pomegranate) methanolic extract. *J Ethnopharmacol* 2005; 96: 171-176.
14. Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S. Antidiabetic effect of *Punica granatum* flowers: Effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47: 50-54.
15. Jafri MA, Aslam M, Javed K, Singh S. Effects of *Punica granatum* Linn Flowers on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2000; 70: 309-314.
16. Kaur G, Jabbar Z, Athar M, Alam MS. *Punica granatum* (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology* 2006; 44: 984-993.
17. Goldberg RB. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 561-572.
18. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: The Quebec cardiovascular study. *Atheroscler* 2000; 153: 263-272.
19. Huang THW, Peng G, Kota BP, et al. Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: Role of lowering circulating lipids. *View Br J Pharmacol* 2005; 145: 767-774.