

**T.C.
ERİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEY HAYVANLARINDA TAMARİX PARVİFLORA DC.
BİTKİSİNİN ANTİDİYABETİK ETKİSİ VE PREKLİNİK
TOKSİSİTE ÇALIŞMALARI**

**Hazırlayan
Serkan ŞAHİN**

**Danışman
Prof.Dr. Yalçın TEKOL**

Doktora Tezi

**Ağustos 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEY HAYVANLARINDA TAMARİX PARVİFLORA DC.
BİTKİSİNİN ANTİDİYABETİK ETKİSİ VE PREKLİNİK
TOKSİSİTE ÇALIŞMALARI
(Doktora Tezi)**

**Tezi Hazırlayan
Serkan ŞAHİN**

**Danışman
Prof.Dr. Yalçın TEKOL**

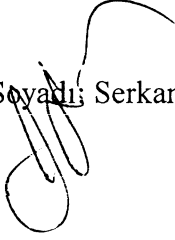
Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBT-06-16 kodlu proje ile desteklenmiştir.

**Ağustos 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Serkan ŞAHİN
İmza:



“Deney Hayvanlarında Tamarix parviflora DC. Bitkisinin Antidiyabetik Etkisi ve Preklinik Toksisite Çalışmaları” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Serkan SAHİN

İmza



Danışman
Prof.Dr. Yalçın TEKOL

İmza



Farmakoloji ABD Başkanı
Prof.Dr. Yalçın TEKOL

İmza



Prof.Dr. Yalçın TEKOL danışmanlığında Serkan ŞAHİN tarafından hazırlanan “Deney Hayvanlarında Tamarix parviflora DC. Bitkisinin Antidiyabetik Etkisi ve Preklinik Toksisite Çalışmaları” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

14/09/2012

JÜRİ

Danışman:Prof. Dr. Yalçın TEKOL (Farmakoloji)

Üye: Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞLU (Farmakoloji)

Üye: Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM (Fizyoloji)

Üye: Prof. Dr. Zühal AKTUNA (Kırıkkale Üniv. Farmakoloji)

Üye: Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN (Vet. Farmakoloji- Toksikoloji)

İmza



ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetin Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

....../....../2012

Enstitü Müdürü
Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanması sırasında destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof.Dr.Yalıçın TEKOL'a, bitkinin tür teşhisini yapan Sayın Prof.Dr.Mehmet KOYUNCU ve Sayın Prof.Dr.Ahmet AKSOY'a, tezimle ilgili patolojik incelemelerde yardımını esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Latife ÇAKIR'a, elde ettiğim verilerin istatistiğini hazırlamamda yardımcı olan Sayın Öğr.Gör.Davut BAYRAM'a yaşamımın her döneminde beni her konuda destekleyen ve yüreklendiren canım aileme, bu süreçte sabır ve özveriyle yanımda olan sevgili eşim ve kızıma en derin duygularıyla teşekkür ederim.

Serkan ŞAHİN

Kayseri - 2012

DENEY HAYVANLARINDA TAMARİX PARVİFLORA DC. BİTKİSİNİN ANTİDİYABETİK ETKİSİ VE PREKLİNİK TOKSİSİTE ÇALIŞMALARI

Serkan ŞAHİN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi, Ağustos 2012

Danışman: Prof.Dr. Yalçın TEKOL

KISA ÖZET

Bu çalışma ile halk arasında antidiyabetik etkisi için kullanılan Tamarix parviflora DC'nin deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda hipoglisemik etkisinin olup olmadığının belirlenmesi ve farelerde akut toksik etkisinin araştırılması amaçlandı.

Antidiyabetik etkiyi belirlemek için sıçanlar ile 7 grup oluşturuldu. İlk 5 gruptaki deneklerde, 0,2 ml hacminde 50 mg/kg dozunda streptozotosin intraperitoneal (i.p.) uygulanarak diyabet oluşturuldu. Grup I, II ve III'e sırasıyla bitkinin 30 g/L, 60g/L ve 120g/L şeklinde farklı yoğunluklarda hazırlanan sulu ekstreleri oral yoldan ad-libitum verildi. Grup IV'e ise 10 mg/kg dozunda glibenklamid intragastrik tüp aracılığı ile oral yoldan verildi. Grup V ve VII'ye sadece su verildi. Grup VI'ya ise 60 g/L yoğunluğunda hazırlanan sulu bitki ekstresi verildi. Deneylere başladıktan sonra birer hafta aralıklarla toplamda 4 kez deneklerin kan şekerlerine bakıldı. Deney sonunda deneklerin serum kolesterol, serum trigliserid, kreatinin, serum üre ve HDL kolesterol düzeylerine değerlendirildi. Ayrıca deneklerin pankreasları alınarak patolojik incelenmesi yapıldı. Tamarix parviflora DC'nin akut toksisitesini belirlemek için fareler ile 5 grup oluşturuldu ve bu gruplardaki deneklere 1 g/kg, 2 g/kg, 4 g/kg, 8 g/kg ve 16 g/kg dozunda bitki ekstresi oral yoldan verildi.

Sonuç olarak Tamarix parviflora DC'nin antidiyabetik etkisini belirlemek için yapılan bu çalışmada, bitkinin belirgin bir antidiyabetik etkinlik oluşturmadığı gibi kan biyokimyasal değerlerinde düzelme ve pankreas üzerinde herhangi bir rejeneratif etki sağlamadığı da gözlenmiştir. Bununla birlikte bitki akut toksisite deneylerinde kullanılan dozlarda herhangi bir ölüm ve patoloji oluşturmamıştır.

Anahtar kelimeler: Tamarix parviflora DC, diyabet, akut toksisite

ANTIDIABETIC EFFECT OF TAMARIX PARVIFLORA DC. PLANT IN EXPERIMENTAL ANIMAL AND PRECLINICAL TOXICITY STUDY

Serkan ŞAHİN

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Pharmacology

Ph.D. Thesis, August 2012

Supervisor: Prof.Dr. Yalçın TEKOL

ABSTRACT

In this study, it is aimed to determine whether the *Tamarix parviflora* DC. which is used for its antidiabetic effect among public, has an hypoglycemic effect in experimental diabetic rats and to investigate the acute toxic effect in mice.

Rats were classified into 7 groups to determine the antidiabetic effect. The first 5 groups of subject were made diabetic by intraperitoneal administration of 0.2 ml streptozotocin of 50 mg/kg dose. The aqueous extracts of the plant which were prepared in different densities as 30g/L, 60 g/L and 120 g/L were given orally ad-libitum to group I, II and III, respectively. 10 mg/kg of glibenclamide was given orally by intragastric tube to group IV. Only water was given to group V and VII. 60 g/L aqueous plant extract was given to group VI. After the initiation of experiments, blood sugars of subjects were checked at one week intervals, for 4 times totally. At the end of experiments, serum cholesterol, serum triglycerides, creatinine, serum urea and HDL cholesterol levels of subjects were evaluated. In addition, pathological examination of pancreases of subjects was performed. In order to determine the acute toxicity of *Tamarix parviflora* DC, mice were grouped into 5 and 1 g/kg, 2 g/kg, 4 g/kg, 8 g/kg and 16 g/kg of aqueous plant extract were given orally to subjects, respectively.

In conclusion, in this study, which was performed to determine the antidiabetic effect of *Tamarix parviflora* DC, it is found that the plant did not show any significant antidiabetic activity, did not result any improvement in blood biochemical values and also did not have any regenerative effect on tissue of pancreas. Besides, the plant in doses which used in acute toxicity experiments did not cause any deaths and pathology.

Keywords: *Tamarix parviflora* DC, diabetes mellitus, acute toxicity

İÇİNDEKİLER

**DENEY HAYVANLARINDA TAMARİX PARVİFLORA DC.
BİTKİSİNİN ANTİDİYABETİK ETKİSİ VE PREKLİNİK TOKSİSİTE
ÇALIŞMALARI**

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
KABUL ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı	3
2.1.2. Diyabetes Mellitusun Tarihçesi	3
2.1.3. Diyabetes Mellitusun Sınıflaması	5
2.1.4. Diyabetes Mellitusun Etiyolojisi	6
2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Faktörleri	6
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Faktörleri	7
2.1.5. Diyabetes Mellitusun Patogenezi	7
2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Patogenezi	7
2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patogenezi	8
2.1.6. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	9
2.1.7. Diyabetes Mellitusun Tanısı	10

2.1.7.1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	10
2.1.7.2. Diyabetes Mellitusta Yeni Tanı Yöntemleri	11
2.1.8. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	12
2.1.9. Diyabetes Mellitusun Tedavisi	13
2.2. Antidiyabetik Bitkiler	15
2.2.1. Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkilerin Etki Mekanizmaları	16
2.2.2. Bitkilerin Antidiyabetik Etkisinin Oluşumunda Rol Oynayan Etken Maddeler	18
2.3. Tamaricaceae	28
2.3.1. Yayılımı	28
2.3.2. Ayırıcı Özellikleri	29
2.3.3. Sınıflandırma	29
2.3.4. Biyolojisi	30
2.3.5. Ekonomik Kullanımı	31
2.3.6. Tıbbi Kullanımı	31
2.4. Deneysel Diyabet Modelleri	31
2.4.1 Tip-1 Diyabet Modelleri	32
2.4.2. Tip-2 Diyabet Modelleri	33
2.4.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) Modelleri	33
2.5. Streptozotosin Hakkında Genel Bilgi	34
2.5.1. Streptozotosin'in Diyabet Oluşturma Mekanizması	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Bitki Materyali	36
3.2. Bitki Ekstresinin Hazırlanması	36
3.3. Deney Hayvanları	38
3.4. Sıçanlarda Deneysel Diyabet Oluşturulması	38
3.5. Antidiyabetik Etki Çalışmaları	39
3.6. Pankreasın Histopatolojik İncelenmesi.....	41
3.7. Akut Toksisite Çalışması	41
3.8. Ötanazi Yöntemleri	41
3.9. İstatistik Analiz	42
4. BULGULAR	43
4.1. Kan Şekeri ve Ağırlık Ölçüm Bulguları	43

4.2. Kan Biyokimyasal Değerleri.....	54	x
4.3. Patoloji Bulguları.....	56	
4.4. Akut Toksisite Bulguları.....	58	
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	59	
6. KAYNAKLAR	65	
EKLER		
ÖZGEÇMİŞ		

KISALTMALAR

- ICA:** Adacık antikoru
- IAA:** İnsülin otoantikoru
- HECT:** Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
- ITT:** İnsülin tolerans testi
- IST:** İnsülin supresyon testi
- HOMA:** Homeostatik model değerlendirme
- IVGTT:** İntravenöz glukoz tolerans testi
- IAPP:** Adacık amiloid polipeptit
- CIGMA:** Glukozun sürekli infüzyon modeli
- AKG:** Açlık kan glukozu
- BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı
- OGTT:** Oral glukoz tolerans testi
- HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein
- BUN:** Kan Üre Azotu
- BB:** Bio-Breeding
- NOD:** Obez olmayan diyabetik
- KDP:** Komedo diabetes prone
- EMC:** Ensefalomiyokardit
- BHE:** Bureau of home economics
- GLUT:** Glukoz transporter
- NAD:** Nikotinamid adenin dinükleotit
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- ATP:** Adenozin trifosfat
- PARP:** Poli(ADP riboz) polimeraz

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması	6
Tablo 2.2. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	11
Tablo 2.3. Ülkemizde Yetişen ve Kan Şekerini Düşürücü Etkiye Sahip Olduğu Yapılan Bilimsel Çalışmalarla Gösterilen Bitkiler	17
Tablo 4.1. Deneklere Streptozotosin Enjeksiyonu Yapılmadan Önceki Kan Şekeri Değerleri (mg/dL).....	43
Tablo 4.2. Deneklere Streptozotosin Enjeksiyonu Yapılmadan Önceki Ağırlık Ölçüm Değerleri (g.)	44
Tablo 4.3. Streptozotosin Enjeksiyonundan Sonraki Kan Şekeri Ölçüm Değerleri (mg/dL)	44
Tablo 4.4. Kan Şekeri Ölçüm Değerleri Ortalamaları (mg/dL)	47
Tablo 4.5. Kan Şekeri Değerlerinin Gruplar Arasında Aynı Ölçüm Dönemlerindeki Farklılığının Karşılaştırılması	48
Tablo 4.6. Kan Şekeri Değerlerinin Aynı Grup İçinde Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Arasındaki Farklılığının Karşılaştırılması	49
Tablo 4.7. Ağırlık Ölçüm Değerlerinin Ortalamaları (g.)	51
Tablo 4.8. Ağırlık Değerlerinin Gruplar Arasında Aynı Ölçüm Zamanlarındaki Farklılığının Karşılaştırılması	52
Tablo 4.9. Ağırlık Değerlerinin Aynı Grup İçinde Farklı Zamanlardaki Ölçümlerinin Arasındaki Farklılığının Karşılaştırılması	53
Tablo 4.10. Kan Biyokimyasal Değerlerinin Ortalamaları	55
Tablo 4.11. Kan Biyokimyasal Değerlerinin Gruplar Arasındaki Farklılığının Karşılaştırılması	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Tamarix parviflora D.C.....	29
Şekil 2.2. Streptozotosin'in Kimyasal Yapısı.....	34
Şekil 3.1. Ekstraksiyon Düzeneği	37
Şekil 3.2. Desikatör Düzeneği	37
Şekil 3.3. Soxhlet Ekstraksiyon Düzeneği.....	38
Şekil 3.4. Rotary Evaporotör Düzeneği	38
Şekil 3.5. Accu-chek Active (Roche) Glukometre Cihazı.....	39
Şekil 4.1. Kan Şekeri Değerlerinin Haftalık Değişimi	45
Şekil 4.2. Kan Şekeri Ölçüm Değerleri	46
Şekil 4.3. Ağırlık Ölçüm Değerleri	54
Şekil 4.4. Sıçan Pankreaslarının Histolojik Kesitleri (Hematoksilen-Eosin)	56
Şekil 4.5. Sıçan Pankreaslarının Histolojik Kesitleri (Hematoksilen-Floksin)	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve tüm dünya da yaygın olarak görülen ve ciddi sağlık sorunlarına neden olan diyabet hastalığının tedavisinde günümüzde insülin ve oral antidiyabetikler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu drogların çeşitli yan etkiler oluşturmaları nedeniyle diyabetin tedavisinde kullanılacak yeni drogların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni drogların geliştirilmesine katkıda bulunacak olgulardan biri olarak da; halk arasında diyabet hastalığının tedavisinde uzun zamanlardan beri kullanılan bitkileri sayabiliriz. Bununla beraber halk arasında diyabet tedavisi için kullanılan bitkilerin gerçekten diyabet tedavisinde etkin olup olmadığı, etkinliği olsa bile toksik etkisi bulunup bulunmadığı konusunda yeterince deneysel araştırma yapılmamaktadır. Bu durum ise bitkilerin diyabet hastalığının tedavisinde hak ettikleri yeri almalarına engel olmakta ve ayrıca hem yan etkileri bakımında hem de maliyet bakımından olumsuzlukları bulunan drogların diyabet tedavisinde tek seçenek olarak kullanılmasının devam etmesine neden olmaktadır. Bu çalışma halk arasında kan şekerini düşürücü etkisi için kullanılmakta olan *Tamarix parviflora* DC'nin böyle bir etkisinin olup olmadığını deneysel olarak belirlemek için düzenlenmiştir.

Tamarix spp. daha çok kumlu ve tuzlu toprakları seven bir bitki olmakla beraber kültürü yapılarak bahçelerde süs bitkisi olarak da kullanılmaya başlamış bir bitkidir. *Tamarix* spp. çok sayıda madde içermektedir bunlar arasında alkaloidler, saponinler, glikozitler, flavonoidler gibi maddeleri sayabiliriz. Literatürlerde *Tamarix* spp; göz hastalıkları, layşmanyazis, egzema, kısırlık, impotens, psöriyazis, splenitis, sifiliz, kronik karaciğer

hastalıkları gibi durumlarda tedavi amacıyla kullanıldığı belirtilmiştir. Ayrıca *Tamarix* spp. bitkisinin antioksidan etkinliği de gösterilmiştir. Ancak diyabet hastaları tarafından kullanıldığını belirlediğimiz *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin antidiyabetik olarak uygulandığını gösteren bir literatüre rastlamadık (209,231,230).

Diyabet oluşturmada kullandığımız streptozotosin pankreasta β -hücrelerini tahrip ederek etkisini oluşturmaktadır (201). Bu çalışmada ayrıca *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin pankreas üzerinde rejeneratif etkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır. İnsanlarda olası olumsuz etkilerini anlamaya yönelik olarak *Tamarix parviflora* DC'nin akut toksisite araştırması da yapılmıştır. Akut toksisite çalışmalarında; mortalite oranları ve bitkinin deneklerin organları üzerinde yapabileceği olası makroskobik değişiklikler değerlendirilmiştir. Ayrıca *Tamarix parviflora* DC'nin kan biyokimyası üzerine olan etkileri de araştırılmıştır.

Sunulan bu tezin amacı; *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin antidiyabetik etkisinin olup olmadığının ve bitkinin kullanımının akut toksik etkiler yapıp yapmayacağının deney hayvanları üzerinde araştırılmasıdır. Bu çalışma sonucunda elde edilecek veriler yeni bir antidiyabetik drogun geliştirilmesine öncülük edebileceği gibi halk arasında antidiyabetik olarak kullanılmakta olan bu bitkinin etkinliği hakkında bilimsel değerlendirmeye olanak sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı

Diyabetes mellitus kanda glukoz seviyesinin artması ve glukozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sebebi endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliğidir. Bunun sonucu olarak kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis oluşur. Bu hastalarda en özgün klinik semptomlar polidipsi, polifaji ve poliüridir. Bazı hastalarda izah edilemeyen kilo kaybı, bazılarında da kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir (221).

2.1.2. Diyabetes Mellitusun Tarihçesi

Diyabetes mellitus, antik çağlardan beri ciddi bir sağlık problemi olarak fark edilmiştir. Diyabet ile ilgili en eski kayıtlar milattan önce 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste bulunmuştur. Bu papirüste, Diyabet'e benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir. Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, Diyabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca "akıp gitmek" anlamına gelen dia + betes ve "bal kadar tatlı" anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diyabetes kelimesi ilk kez

Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. İslam tıbbında, İbni Sina ve Abdülatif Bağdadi gibi hekimlerin eserlerinde, diyabet adı arapçaya çevrilmeden, "diabitis" şeklinde yer almıştır. Şeker hastalarının idrarının tatlı, bal gibi olduğu ve bu nedenle karıncaların, sineklerin ve diğer böceklerin bu idrara üşüştüğünü, Susruta ve diğer Hintli doktorlar M.S. 5-6. yüzyılda fark etmişler, hatta bu hastalığın iki formu olduğunu yazmışlardır. Bir formunda hastaların zayıf ve çok uzun yaşamadan kısa sürede öldüklerinden, diğer formunda ise hastaların şişman ve daha yaşlı olduğundan söz edilmiştir. Bu tanımlama günümüzde kullanılan Tip 1 ve Tip 2 Diyabet sınıflamasına çok benzemektedir (217,226).

17. yüzyılda bir İngiliz doktor olan Thomas Willis tarafından diyabet hastalarının idrarının tatlı olduğu tekrar gündeme getirilmiştir. Willis, “şekersiz şeker hastalığı” denilen, vücudun su dengesini ayarlayan bir hormon olarak tanımlanan, antidiüretik hormon eksikliği sonucu ortaya çıkan Diyabetes insipidus ile Diyabetes mellitus’un ayırımını yapmıştır. Fransız fizyolog Claude Bernard 19. Yüzyılda Diyabet ile ilgili çok önemli buluşlar yapmıştır. Bu buluşlar arasında en önemlisi idrarda görülen şekerin karaciğerde glukojen olarak depo edildiğini bulmasıdır. Paul Langerhans, 1869 yılında pankreas bezi içindeki küçük hücre topluluklarını göstermiştir. Bu hücre toplulukları günümüzde “Langerhans Adacıkları” olarak bilinmektedir. Edouard Laguesse, 1893 yılında bu hücrelerin pankreas bezinin endokrin hücreleri olduğunu öne sürmüştür. Oskar Minkowski ve Josef von Mering, pankreas bezinin hayati önemini değerlendirmek için, bir köpeğin pankreas bezini çıkartmışlardır. Bu işlem sonrasında köpekte şeker hastalığının tipik belirtilerinin geliştiğini gözlemişlerdir. Bu araştırmayla ilk kez pankreas bezindeki bir hastalığın diyabetin oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir (217).

Yirminci yüzyılın başlarında, George Zuelzer ve Nicolas Paulesco ile EL Scott ve Israel Kleiner’in farklı ülkelerde ve bir birine yakın zamanlarda yaptıkları araştırmalarda pankreastan kan şekerini düşüren ancak saf olmayan bir çözelti elde etmişlerdir. Ancak saf olmaması nedeniyle istenmeyen sonuçlar oluşturduğu için tedavide kullanılamamıştır. İnsülinin 1921 yılında izole edilmesi ile birlikte, yirminci yüzyılın

başlangıç dönemlerine kadar ölümcül bir hastalık olan diyabetin tedavisinde önemli bir ilerleme sağlanmıştır. Bu keşif Kanada Toronto Üniversitesi'nden Fredirick G. Banting, asistanı Charles H. Best, biyokimya uzmanı James B. Collip ve fizyolog J.J.R. Macleod'un ortak çalışmaları sonucu gerçekleşmiştir. Banting ve Best daha sonra köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi pankreası çıkartılarak diyabet oluşturulmuş köpeğe vermişler ve kan şekerinin düştüğünü görmüşlerdir. Elde edilen insülini biraz daha saflaştırılarak, ilk kez 1922 yılında diyabetli bir hasta üzerinde denemişlerdir. Bu deneme başarılı bir sonuç vermiş ve bu döneme kadar ölümcül bir hastalık olan diyabet artık tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Bunu takiben Eli Lilly firmasının çabaları ile insülin üretimi daha da geliştirilmiş ve 1923 yılından itibaren yaygın olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'da kullanılmaya başlanmıştır. İkinci dünya savaşı yıllarında, Fransa Montpellier'de tifo tedavisi ile ilgili araştırmalar yapan Dr. M.J. Janbon, sülfonilüre ile hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde, hayvanların kan şekerinin düştüğünü fark etmiştir. Bu gözlemini meslektaşı Dr. Loubtieres ile birlikte diyabetik insanların tedavisinde denemiş ve bu ilacın insülin salgısını uyardığını ancak insülin yerine geçmediğini ortaya koymuştur (217). 1964 yılında insülin molekülü sentez edilmeye başlandı. 1970'li yıllarda yeni oral antidiyabetik ilaçların hızla geliştirilmesi ile birlikte diyabetin ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir avantaj sağlanmıştır (222).

2.1.3. Diyabetes Mellitusun Sınıflaması

Günümüzde birçok diyabet formunun etiyolojisi tespit edildiğinden, bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Amerikan Diyabet Birliği tarafından 1997'de önerilen klinik sınıflama, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü Uzman Diyabet Komitesi tarafından yeniden düzenlenmiş ve diyabetin, klinik evre ve etiyolojisine göre sınıflaması yapılmıştır. Daha önceki yıllarda, tedavi veya başlangıç yaşı gibi kriterler esas alınarak yapılan diyabet sınıflaması günümüzde patolojik sürece bakılarak yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1997 yılında yapılan Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması tablo 2.1'de gösterilmiştir (218,370).

Tablo 2.1. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması

i-Tip 1 diyabet (β -hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği) ◆ İmmünolojik ◆ İdiopatik
ii-Tip 2 diyabet (relatif insülin eksikliği ve insülin direnci ya da insülin salgılamı defekti ile birlikte insülin direnci)
iii-Diğer spesifik diyabet tipleri ◆ β-hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize ◆ İnsulin etkisinde genetik defekt ◆ Ekzokrin pankreas hastalıkları: kronik pankreatit, pankreatektomi, hemokromatoz ve kistik fibroz ◆ Endokrinopatiler: Primer aldosteronizm, glukagonoma, Cushing sendromu, polikistik over, akromegali, feokromasitoma ◆ İlaç yada diğer kimyasallara bağlı gelişenler: tiyazid grubu diüretikler, β-blokerler, glukokortikoidler, fenitoin, nikotinik asit, katekolaminler, östrojen ve progesteron bileşikler ve antidepresan ilaçlar (özellikle klozapin, olanzapin ve risperidon), ◆ Enfeksiyonlar; konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virüs ◆ İmmünolojik diyabetin az izlenen formları: anti-insülin antikorları ◆ Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar: Down Sendromu, Huntington koresi, Musküler distrofi ve lipodistrofik hastalıklar
iv- Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.1.4. Diyabetes Mellitusun Etiyolojisi

Diyabetin etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte suçlanan birçok etiyolojik faktör vardır. Bununla beraber, tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet için öne sürülen etiyolojik faktörler arasında majör farklılıklar mevcuttur (219).

2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Faktörleri

- i) Pankreas β -hücrelerinin idiyopatik otoimmün yıkımı
- ii) Poliglandüler otoimmün sendrom tip 2 (Schmidt sendromu)
- iii) Viral enfeksiyonların neden olduğu β -hücre yıkımı
 - Konjenital rubella virüsü
 - Koksaki B (tip B4 ve B3)
 - Sitomegalovirus

- iv) Akut pankreatit, kronik tekrarlayıcı pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı
- v) Pankreas β -hücresinde yıkıma neden olan kimyasal ajanlar
- vi) Genetik sendromlar: DİDMOAD sendromu (diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile karakterize bir hastalıktır)
- vii) Diğer faktörler; kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle gelişen insülin salgısı azalması (219).

2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Faktörleri

- i) Genetik Faktörler: Eş yumurta ikizlerinde diyabet için konkordans (ikizlerin birinde gelişen tip 2 diyabetin diğerinde de gelişme oranı) hızı %90 - %100 arasındadır.
- ii) Obezite: Tip 2 diyabette önemli faktörlerden biridir. Tip 2 diyabetli hastaların %80'i ideal kilolarından %15 daha fazla kiloludur. Obezite hem diyabetik, hem de diyabetik olmayan kişilerde insülin etkisine karşı dirence neden olmaktadır (219).

2.1.5. Diyabetes Mellitusun Patogenezi

2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Patogenezi

Pankreastan salgılanan endojen insülinin yokluğuna bağlı olarak gelişen diyabet tipidir. En sık rastlanan tip 1 diyabet nedeni pankreasın β -hücrelerinin idiyopatik otoimmün yıkımıdır. Hastalık ani başlangıçlıdır. İmmünolojik olarak β -hücrelerinin %90'ı harap olduktan sonra klinik tablo hızlı bir şekilde gelişir. Klinik olarak polidipsi, poliüri, kilo kaybı yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgular olabilir (219).

Tip 1 diyabet, poligenetik bir eğilimde gösterebilmektedir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Tetik çeken olaylar arasında viral enfeksiyonlar, özellikle kabakulak, konjenital rubella ve koksaki B, diyet, toksinler ve stres sayılabilir. Bununla birlikte

otoimmün mekanizmayı tetikleyen faktörün ne olduğu çoğunlukla bilinmemektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlamasını müteakip kan dolaşımında pankreasın Langerhans adacık hücrelerine karşı otoantikorlar (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranda (%65-85) bulunduğu saptanmıştır (219).

Tip 1 diyabetin diğer bir tipi “poliglandüler otoimmün sendrom tip 2” veya diğer adı ile “Schmidt sendromudur”. Tip 1 diyabetin bu tipi çoğunlukla kadınlarda görülür ve tiroid, adrenaller, gonadlar ve midenin parietal hücrelerine karşı otoantikorlar üretilir ve hipotiroidi, sürrenal yetersizlik, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir (219).

Tip 1 diyabetin daha nadir görülen nedenleri arasında pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomi yer alır. Tip 1 diyabette total mortalite oranı diyabetik olmayanlara göre 4-7 kat yüksektir ve tip 1 diyabete bağlı en sık görülen mortalite nedeni %55 oranı ile son dönem böbrek yetersizliğidir (219).

2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patogenezi

Toplumda en sık rastladığımız diyabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri poliüri, polidipsi ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmesine karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır (219).

Tip 2 diyabetli hastalarda glukoz intoleransı bulgu vermeksizin uzun süre bulunur ve metabolik düzeyde bozukluklar gelişmesine yol açar. Çevre faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diyabete yol açarlar:

- ◆ Periferik dokularda insülin direnci
- ◆ Pankreastan insülin salınım kusuru

◆ Karaciğerde glukoz üretiminin artması

Bu hastalarda temel bozukluk insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkenler arasında yaşlanma, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid ve seks hormonu yapısındaki bazı ilaçlar, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glukoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur (219).

Tip 2 diyabette β -hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler hasta β -hücrelerinin nörojenik uyarılara, oral antidiyabetiklere ve sekretine cevaben insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir (219).

Tip 2 diyabette özellikle glukozu karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve β -hücresi glukozu tanımakta güçlük çeker. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette ve klasik tip 2 diyabetli olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glukokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur (219).

Karaciğerden glukoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir (219).

2.1.6. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Dünyada 177 milyondan fazla diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre bu sayı 2025'te 300 milyona yükselecektir. Diyabet, gelişmiş ülkelerin çoğunda ölüm nedenleri arasında dördüncü sırayı almaktadır. Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle tip 2 diyabet prevalansında artmaya neden olmuştur. Diyabetin sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Ancak diyabetin yaygınlığında bölgesel ve ırksal farklılıkların rol oynadığı

bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda USA'da yaşayan Pima Kızılderililerinde prevalansın %55 olduğu saptanmıştır (218,220).

Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmasında 20 yaş üzeri tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz tolerans prevalansının ise %6.7 olduğu saptanmıştır (220).

Artan obezite ve fiziksel aktivite azlığı nedeniyle tip 2 diyabet prevalansının daha hızlı artması beklenmektedir. Diyabetin erkek ve kadınlarda görölme oranı birbirine yakın olmasına rağmen 60 yaşın üzerindeki erkeklerde diyabet görölme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazladır. Diyabet prevalansı 20 yaş altında % 0.19 iken 20 yaş üzeri %8.6 yükselir (218).

Tüm diyabetli hastaların %5-10'unu tip 1 diyabet oluşturur. Tip 1 diyabetin prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık olarak bütün toplumun %0.25-1'i civarındadır. Her yıl yaklaşık olarak 100000 kişinin 7-17'sinde tip 1 diyabet gelişmektedir. Tip 1 diyabetin insidans hızı Asya, Karayipler ve Latin Amerika'da oldukça düşükken (0.1-3.5/100.000) İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda ve Portekiz gibi ülkelerde oldukça yüksektir (220).

2.1.7. Diabetes Mellitusun Tanısı

2.1.7.1 Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri: Bu kriterler aşağıda kısaca sıralanmıştır:

- i) Bir hafta arayla bakılan en az 8 saatlik tam açlık venöz plazma glukoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması,
- ii) Diyabete özđü semptomların (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçölen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması,

iii) Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması,

Kriterlerinden en az birinin bulunması tanıyı koydurur. Plazma açlık glukozu ve postprandial glukoz değerleri birbiriyle yüksek oranda ilişkilidir fakat farklı metabolik kontroller altında oldukları ve biri normal iken diğerinin anormal olabileceği bilinmelidir. Ayrıca tablo 2.2'de Amerika Diyabet Derneği'nin diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 yılında yeniden oluşturduğu tanı kriterleri görülmektedir (222,218).

Tablo 2.2. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Diyabetes Mellitus	
Rastgele glukoz (+diyabet semptomları)	≥ 200
AKG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥ 126
OGTT'de 2. saat KG	≥ 200
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	
OGTT'de 2. saat KG	140-199
Bozulmuş Açlık Glukozu	
AKG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	100-125

2.1.7.2. Diyabetes Mellitusun Yeni Tanı Yöntemleri: Bunlar başlıca 4 gruptur.

i) **İmmunolojik testler:** Preklinik dönemde tip 1 diyabetin teşhisinde değerlidirler

- a) Adacık antikoru (ICA)
- b) İnsülin otoantikoru (IAA)
- c) Glutamik asit dekarboksilaz antikoru

ii) **Periferik insülin direncini belirleyen testler:**

- a) Kan insülin, glukoz ve C peptid oranları
- b) Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
- c) Minimal model

- d) İnsülin tolerans testi (ITT)
- e) İnsülin süpresyon testi (IST)
- f) Homeostatik model değerlendirme (HOMA)
- g) Glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)

iii) Beta hücre stimülasyon testleri:

- a) İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT)
- b) Glukagon testi
- c) Standart karışık yemek (mix meal) ile c-peptit uyarı testi
- d) Hiperglisemik klemp testi

iv) Diğer testler:

- a) Kapiller bazal membram kalınlığının ölçümü
- b) Glukoz taşıyıcılarının ölçümü
- c) Amilin (adacık amiloid polipeptit-IAPP) ölçümü (222).

2.1.8. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

i) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- a) Diyabetik ketoasidoz
- b) Hiperosmolor non-ketotik koma
- c) Laktik asidoz koması
- d) Hipoglisemi koması

ii) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

a) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

b) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diyabetli hastaların doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır ki buna “kronik vasküler sendrom” da denir (217).

2.1.9. Diyabetes Mellitusun Tedavisi

Diyabetli hastaların tedavisinde temelde dikkat edilmesi gereken bazı kaideler vardır. Bunlar:

- i) Eğitim
- ii) Diyet
- iii) Egzersiz
- iv) Oral antidiyabetik kullanımı
- v) İnsülin

i) Eğitim: Diyabet tanısı konan hastalar, diyabet hastalığı ve regülasyonu sırasında, süreç dahilinde olabilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir (222).

ii) Diyet: Diyabetli hastalarda diyet tedavisi ile şunlar amaçlanır. Normoglisemi ve optimal kan lipid değerlerinin elde edilmesi, çocuk ve ergenlerde normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi ve yetişkinlerin ideal kiloya erişip korunması, gebelik durumunda, anne ve fetus için yeterli beslenmenin sağlanması, insülin kullanan hastalarda glisemi düzeylerindeki dalgalanmaları önlemek için ara öğün ve kahvaltılarının ayarlanması, kişiye ve yaşam biçimine göre diyet ayarlanması, obez tip 2 diyabetli hastalarda (%80'i obezdir) enerji alımının kısıtlanması ile obezitenin düzeltilmesi ve insülin direncinin azaltılmasıdır (220).

iii) Egzersiz: Diyabetli hastanın egzersizden beklenen faydaları elde edebilmek için, hastanın öncelikle metabolik dengesi optimal düzeyde olmalıdır. Aksi takdirde metabolik dengesi tamamen bozulabilir. Düzenli olarak yapılan egzersiz ile hasta rahat kilo verir. HDL kolesterol düzeyi yükselir, trigliserid düzeyi düşer ve koroner kalp hastalığı riski azalır (222).

iv) Oral antidiyabetik ilaçlar: Tip 2 diyabetli hastalarda ideal tedavi diyet ve egzersizle, glukoz metabolizmasının regülasyonudur. Fakat bu önlemler hastaların dörtte üçünde yeterli olmamakta ve oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Oral antidiyabetiklerin başlıcaları şunlardır:

a) Sülfonilüre preparatları: Pankreastan insülin sekresyonunu sağlayarak diyabet tedavisine yardımcı olurlar. En önemli yan etkileri özellikle böbrek ve karaciğer bozukluklarında vücutta birikip uzun süren hipoglisemilere sebep olmalarıdır (örn: gliklazid, glipizid, glikidon vs.).

b) Biguanidler (örn; metformin): Bağırsaklardan karbonhidrat emilimini azaltarak ve dokularda insülin etkisini potansiyalize ederek glukoz metabolizmasını düzenler.

c) Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri (Acarbose): Bağırsaklarda monosakkarit dönüşümünü sağlayan enzimleri bloke ederler.

d) Thiazolidinler: Pioglitazone dokuların insüline karşı duyarlılığını artırır.

e) Repaglinide: Sülfonilüre grubunda yer almayan fakat etkinliğini insülin salgılanmasını uyarak hızla oluşturan bir ilaçtır.

v) İnsülin tedavisi: Tedaviye insülinle başlamak için bazı endikasyonlar vardır.

a) Tip 1 diyabetli hastada insülin tedavisine hemen başlamak gerekir

b) Hastada ketoasidoz veya ketoasidoz koması ortaya çıktığı zaman, diyabetin tipi ne olursa olsun insülin tedavisine geçilmesi zorunludur.

- c) Hastada asidoz yok, fakat çok yüksek değerlere varan hiperglisemi ve non-ketotik hiperosmolarite koması varsa insülin tedavisine geçilmesi zorunludur.
- d) Daha önce oral antidiyabetik tedavisi alan hastalarda sekonder cevapsızlık oluştuğunda insülin tedavisine geçilmesi şarttır.
- e) Oral antidiyabetik tedavisi ile regüle olan, fakat diyabetik nöropati, nefropati ve ateroskleroz gibi komplikasyonlar gelişen hastalara insülin tedavisi başlamak gerekir.
- f) Düzensiz efor, ağır stres, ameliyat gibi travmatik durumlarda insüline dönülmelidir.
- g) Sürekli katabolik etkideki (kilo kaybı, enfeksiyon, gebelik gibi hallerde) tip 2 diyabetli hastalarda geçici bir süre insüline geçilmesi yararlıdır (222).

2.2. ANTİDİYABETİK BİTKİLER

Uzun yıllardan beri bitkisel droglar diyabet tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Dünya genelinde yapılan etnobotanik çalışmalarda kan şekerini düşürücü etkiye sahip olduğu gösterilen yaklaşık 800 bitki türünün olduğu değerlendirilmiştir (227). Günümüzde bu bitkiler antidiyabetik etkileri için birçok farklı formülasyonda kullanılmaktadır. Antidiyabetik bitkiler içerdikleri alkaloitler, glukozitler, polisakkaritler, peptidoglikanlar, streoidler, karbonhidratlar, terpenoitler vb. etken maddeler aracılığı ile antidiyabetik etki oluşturmaktadırlar. Antidiyabetik bitkiler aynı zamanda yeni antidiyabetik drogların geliştirilmesine de öncülük edebilmektedirler. Bu duruma örnek olarak antidiyabetik etkisi için geleneksel olarak kullanılan *Galega officinalis* bitkisinde yer alan galegin adlı biyoaktif bir madde kullanılarak geliştirilen metformini gösterebiliriz (227,371). Farmakolojik ve klinik araştırmalar sonucunda antidiyabetik etkileri için kullanılan bitkilerin ılımlı fakat anlamlı bir şekilde kan şekerini düşürücü etkiye sahip olduğu ve bu bitkilerin uzun süreli kullanımının bazı kronik hastalıkların tedavisinde kimyasal ajanlara karşı daha avantajlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu bitkisel drogların kimyasal ilaçlarla birlikte kullanımı bu ilaçların daha düşük dozda ve/veya daha uzun aralıklarla uygulanmasına neden olacağından bu ilaçların oluşturabileceği istenmeyen etkilerin meydana gelebilme

oranını da en aza indirecektir (349). Ülkemizde yetişen ve kan şekerini düşürücü etkiye sahip olduğu yapılan bilimsel çalışmalarla gösterilen bitkiler tablo 2.3'te gösterilmiştir.

2.2.1. Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkilerin Etki Mekanizmaları

Asıl olarak diyabet tedavisi kan glukozunu kontrol etmek ve normal seviyeye düşürmek üzerine odaklanmış olmakla birlikte diyabet nedeniyle organizmada bozulmuş olan çeşitli fonksiyonları da düzeltmek amacıyla diyabet tedavisi uygulanmaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere diyabet tedavisinde kullanılan bitkiler de kan glukoz seviyesini düşürmenin yanında organizmada bozulmuş olan çeşitli fonksiyonları da düzelterek antidiyabetik etkilerini meydana getirmektedirler. Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel drogların etki mekanizmalarını şu şekilde sınıflayabiliriz;

- ◆ Pankreas adacıklarının β -hücrelerini stimüle edip insülin salınımını arttırarak,
- ◆ Kan glukoz düzeyini yükselten hormonların etkinliğini azaltarak,
- ◆ İnsülin reseptörlerinin sayısını veya duyarlılığını arttırarak,
- ◆ Glukojenin glukoz dönüşümünü azaltarak,
- ◆ Organ ve dokuların glukoz kullanımını arttırarak,
- ◆ Serbest radikalleri temizleyerek, lipid peroksidasyonunu önleyerek, lipid ve proteinin metabolizma bozukluklarını düzelterek,
- ◆ Vücuttaki mikrosirkülasyonu geliştirerek,
- ◆ α -glukozidazı inhibe ederek etki oluşturlar (345,358,359).

Tablo 2.3. Ülkemizde yetişen ve kan şekeri düşürücü etkiye sahip olduğu yapılan bilimsel çalışmalarla gösterilen bitkiler

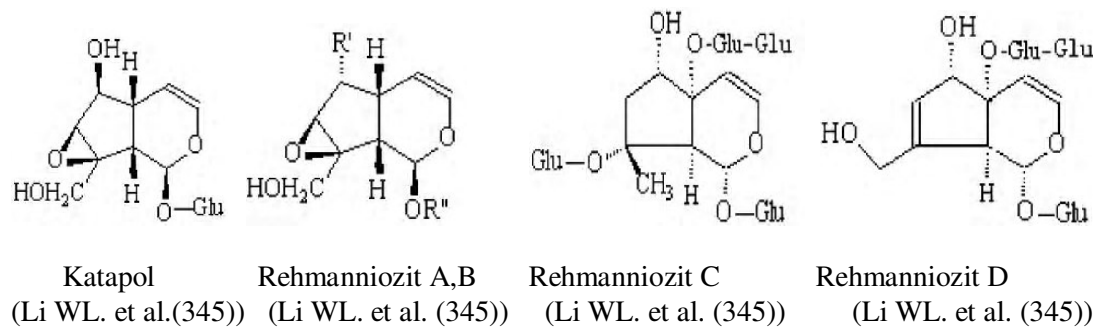
Latince isim	Türkçe isim	Kaynak no
Allium cepa	Soğan	311, 313,316,345
Allium sativum	Sarımsak	345
Arachis hypogaea	Yer fıstığı	353
Artemisia absinthium	Pelinotu	319
Artemisia santonicum L.	Deniz Yavşanı, Kokulu yavşan	352
Avena sativa	Yulaf	312,366
Beta vulgaris L. var cicla	Pazı	326,327
Brassica oleracea var. Botrytis L.	Karnabahar	311
Calamintha officinalis Moench	Tıbbi Miskotu	341
Calendula officinalis	Tıbbi öküzgözü, Tıbbi nergis	334
Camelia sinensis	Çay yaprağı	335
Citrullus colocynthis	Acıkarpuz	340
Coriandrum sativum	Kişniş	344
Cucumis sativus	Salatalık	311
Cynara scolymus L.	Enginar	313,315
Eucalyptus globulus	Ökalyptus	307
Galega officinalis	Keçisedefotu, Keçisakalı	308,309,310
Globularia alypum L.	Küçük Küreçiceği	328
Hibiscus rosa-sinensis	Çingülü	357
Juglans regia	Ceviz yaprağı	363
Juniperus communis L.	Ardıç	301,302,303,304
Lepidium sativum L.	Tere	305
Momordica charantia	Kudretnarı	337,338,339
Morus alba L.	Beyazdut	345
Morus nigra L.	Karadut yaprağı	302,303
Myrtus communis L.	Mersin, Murt	355
Olea europaea L.	Zeytin yaprağı	229
Oleum sesami	Susamyacı	329
Origanum vulgare	Güveyotu, Keklikotu	342
Petroselinum crispum	Maydanoz	354
Phaseolus vulgaris	Fasulye	311,303,323
Prunus amygdalus	Badem	336
Punica granatum L.	Nar Ağacı	346,347
Soja hispida	Soya fasulyesi	306
Solanum tuberosum	Patates	330
Taraxacum officinale weber	Karahindiba	303,317,321
Teucrium polium	Tüylü Kısamahmut	356
Thymbra spicata	Zahter, karabaş kekik	331
Thymus (labiatae)	Kekik	314
Trigonella foenum-graecum	Boyotu, Çemenotu	332,333,345
Urtica dioica	Isırganotu	317,324,325
Viscum Album	Ökseotu	317,322
Zea mays L.	Mısır	3,345
Zizyphus jujuba	Hünnap	228,215
Vaccinium myrtillus	Çobanüzümü, Yaban mersini	303,320

2.2.2. Bitkilerin Antidiyabetik Etkisinin Oluşumunda Rol Oynayan Etken Maddeler

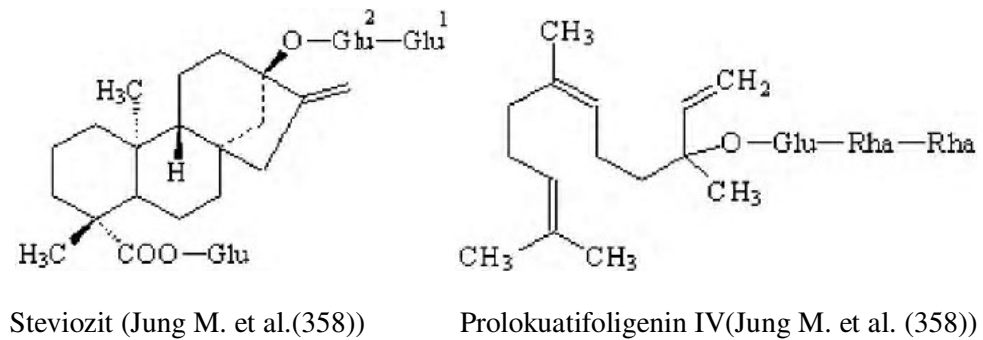
Bitkilerde bulunan ve antidiyabetik etkinliği yapılan bilimsel çalışmalarla belirlenen maddeler ve ait olduğu kimyasal gruplar şu şekildedir;

i) Terpenoitler: Terpenoitler içerisinde yer alan saponinler yeni antidiyabetik drogların geliştirilmesi için kullanılabilecek potansiyel bileşiklerdendir. Terpenoitler; monoterpenoitler, diterpenoitler ve triterpenoitler şeklinde sınıflandırılabilir (345).

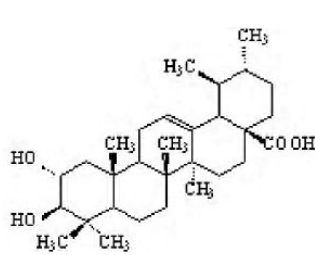
a) Monoterpenoitler: Rehmonnia gultinosa bitkisinden elde edilen katalpol, rehmanniozit A, B, C ve D örnek verilebilir (345).



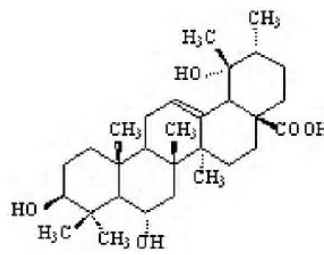
b) Diterpenoitler ve seskuiterpenoitler: Stevia rebaudiana bitkisinden elde edilen steviozit, Salvia japonica Thunb. bitkisinden elde edilen salvin, salvisin, salvifolin ve Eriobotrya japonica bitkisinden elde edilen prolokuatifoligenin IV örnek verilebilir (358).



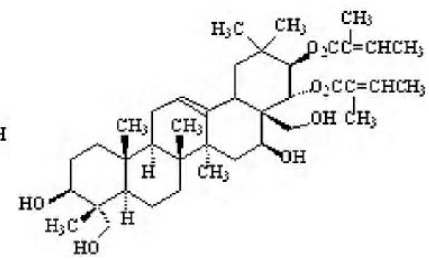
c) Triterpenoitler: Ginsenozit (*Panax ginseng*), sentikozit A (*Acanthopanax senticosus*), bussingozit ve momordin (*Boussingaultia baselloides*), kikyosaponin, timosaponin, 3,6,9-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit ve 2,3 dihidroksiurs-12-en-28-oik asit, tormentik asit (*Eriobotrya japonica*), oleanolik asit (*Ligustrum lucidum*), ursolik asit (*Punica granatum* ve *Cornus officinalis*), cinnemagenin, cinnemasaponin, cinnemik asit ve cinnemozit (*Gymnema sylvestre*) örnek verilebilir (345).



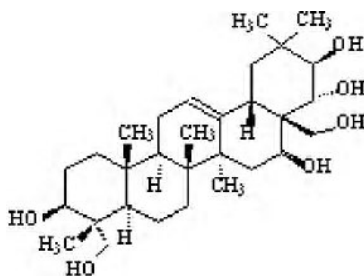
2,3 dihidroksiurs
-12-en-28-oik asit
(Li WL. et al. (345))



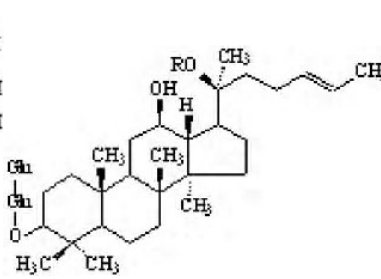
3,6,9-trihidroksiurs
-12-en-28-oik asit
(Li WL. et al. (345))



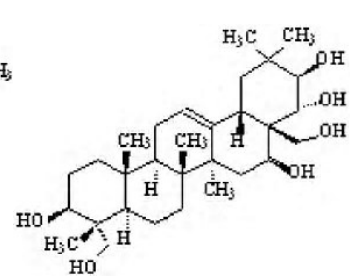
Cinnemik asit V
(Li WL. et al. (345))



Cinnemagenin
(Li WL. et al. (345))



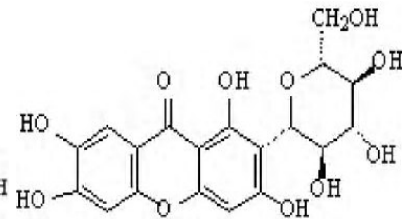
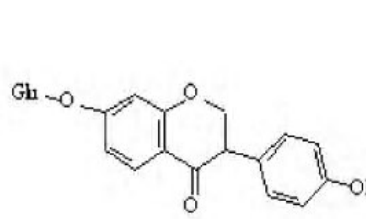
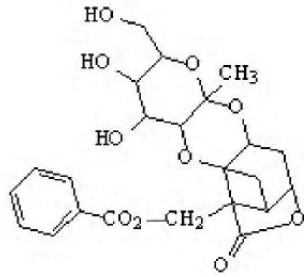
Ginsenozit
(Li WL. et al. (345))



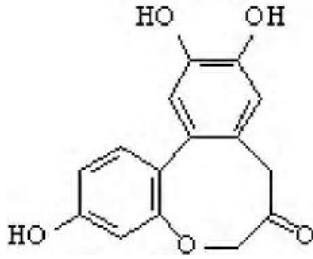
Sentikozit A
(Li WL. et al. (345))

ii) Polisakkaritler: Antidiyabetik olarak kullanılan bitkilerden çok sayıda polisakkarit izole edilmiştir. Antidiyabetik etkinlikleri oldukça iyi olan bu polisakkaritler arasında; panaksan, anemarn, moran, dioskoran, astragalus, atraktan sayılabilir (349,345). Bu polisakkaritleri içeren bitkiler şu tıbbi etkileri oluşturur; pankreas adacıklarını ve β -hücrelerini korurlar, kan glukoz düzeyini ayarlarlar, immün sistemi stimüle ederler, karaciğer fonksiyonlarını stimüle ederler, akyuvar ve alyuvar sayısını ayarlarlar, serebral sirkülasyonu arttırırlar, antioksidan etkinlikleri vardır (349).

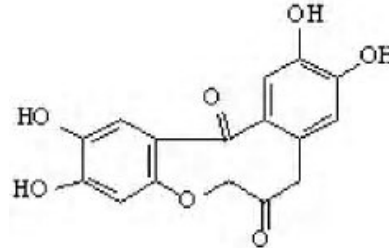
iii) Flavonoitler: Antidiyabetik olarak kullanılan bitkilerden bazı flavonoitler de izole edilmiştir. Flavonoitler pankreas adacıklarındaki β -hücrelerinin fonksiyonlarını iyileştirerek ve α -glukozidaz enzimini inhibe ederek etki oluştururlar (360). Flavanoitlere örnek olarak; laktiflorin (*Paeonia veitchii*), kakonein (*Pueraria lobata*), magniferin (*Anemarrhena asphodeloides*), protosappanin A, kazelpin P, sappankalkon (*Caesalpinia sapan*), hiperin (*Tilia cordata* Mill.), siverkirin (*Swertia chirayita*) verilebilir (345).



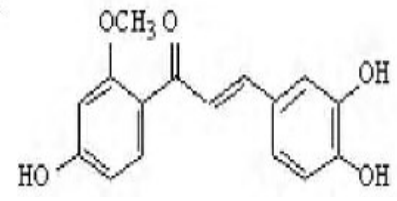
Laktiflorin (Li WL. et al.(345)) Kakonein (Li WL. et al.(345)) Magniferin (Li WL. et al.(345))



Protosappanin A
(Li WL. et al.(345))

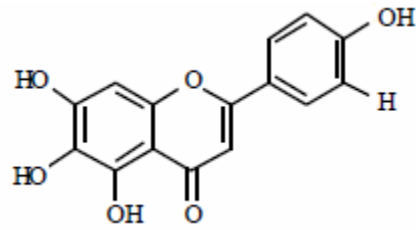


Kazelpin P
(Li WL. et al.(345))

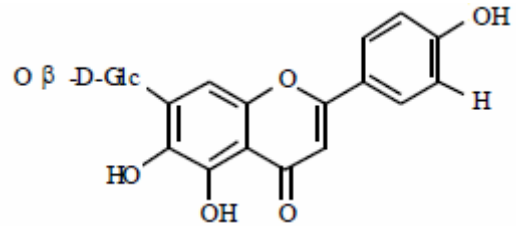


Sappankalkon
(Li WL. et al.(345))

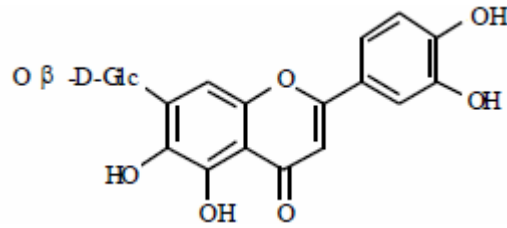
Ayrıca *Origanum majorana* L. yapraklarından izole edilen 6-hidroksi-flavonoitler; 6-hidroksiapigenin, 6-hidroksiapigenin-7-O- β -D-glukopiranozit, 6-hidroksiluteolin-7-O- β -D-glukopiranozit, 6-hidroksiapigenin-7-O-(6-O-feruloil)- β -D-glukopiranozit ve 6-hidroksiluteolin-7-O-(6-O-feruloil)- β -D-glukopiranozit sıçanların bağırsağında bulunan α -glukozidaz enzimini inhibe edici etkiye sahiptirler (358,360).



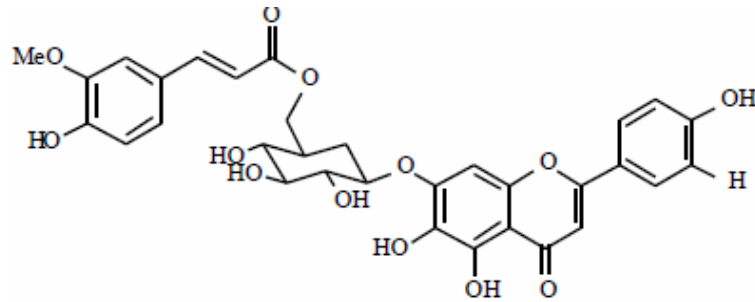
6-hidroksiapigenin
(Kawabata J. Et al.(360))



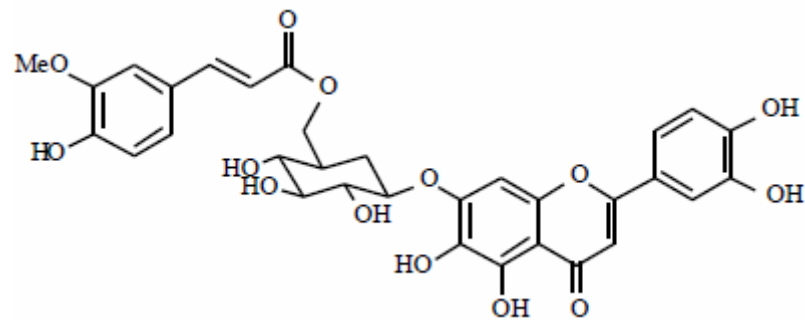
6-hidroksiapigenin-7-O- β -D-glukopiranozit
(Kawabata J. Et al.(360))



6-hidroksiluteolin-7-O- β -D-glukopiranozit
(Kawabata J. Et al.(360))

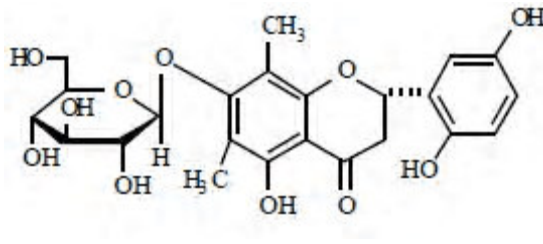


6-hidroksiapigenin-7-O-(6-O-feruloil)- β -D-glukopiranozit (Jung M. et al.(358))

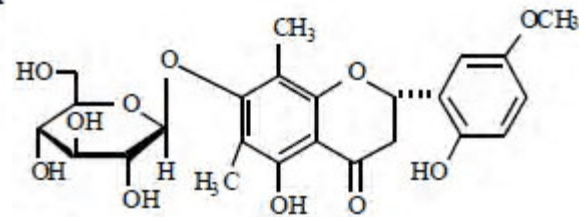


6-hidroksiluteolin-7-O-(6-O-feruloil)- β -D-glukopiranozit (Jung M. et al.(358))

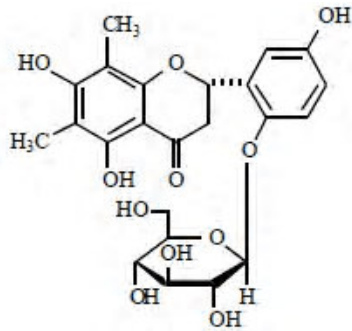
Myrcia multiflora DC. bitkisinden izole edilen mirsisitrin I, II, III, IV ve V sıçan lensinde aldoz redüktaz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (361).



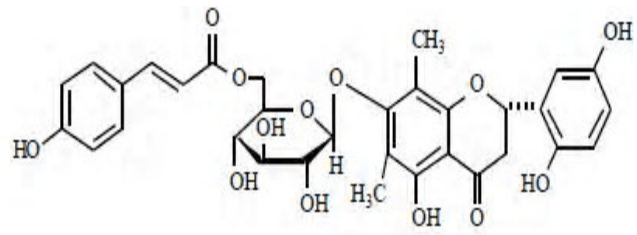
Mirsisitrin I (Matsuda H. Et al.(361))



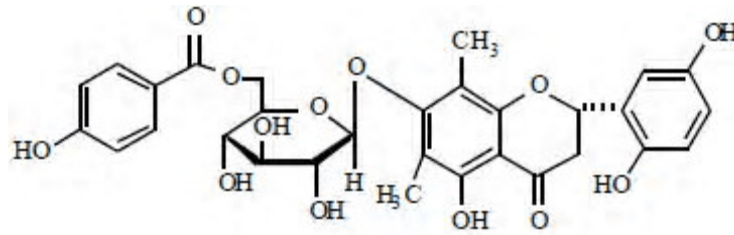
Mirsisitrin II (Matsuda H. Et al.(361))



Mirsisitrin III (Matsuda H. Et al.(361))

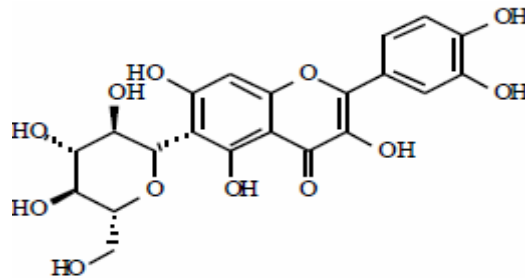


Mirsisitrin IV (Matsuda H. Et al.(361))



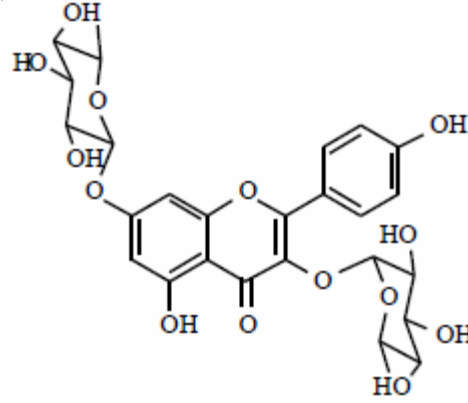
Mirsisitrin V (Matsuda H. Et al.(361))

Cecropia obtusifolia Bertol. bitkisinden elde edilen izoorientin sıçanlarda yapılan çalışmada kan şekerini düşürücü etkinlik göstermiştir (358).



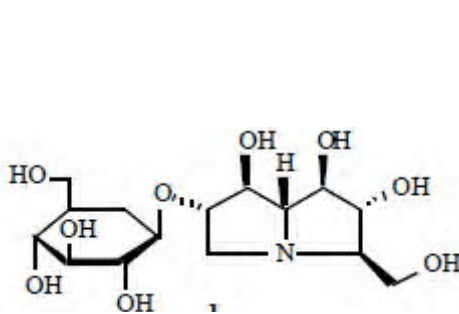
İzoorientin (Jung M. et al.(358))

Bauhinia forficata Link bitkisinden elde edilen Kemferol-3, 7-*O*-(R)- diramnozit (kemferitrin) alloksanla diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılan çalışmada kan şekerini düşürücü etkinliği olduğu gösterilmiştir (358).

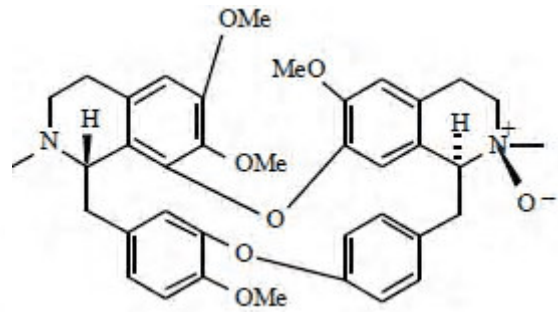


Kemferitrin (Jung M. et al.(358))

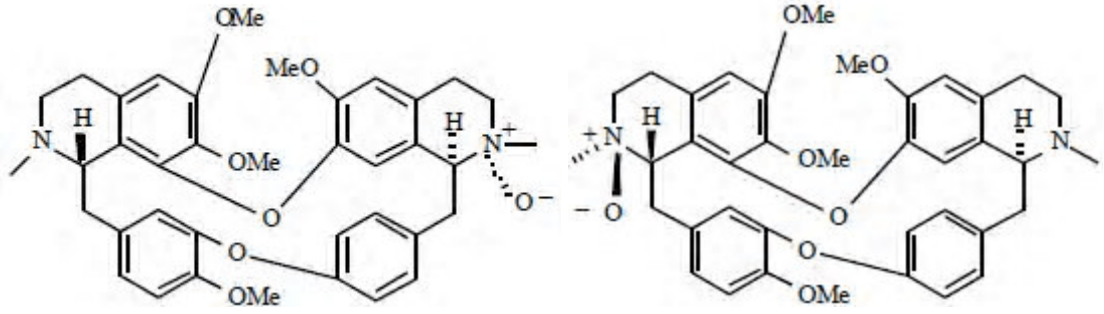
iv) Alkaloitler: Yapılarında azot bulunan bazik karakterde bileşiklerdir. Katı ve genellikle renksiz maddelerdir. Asitlerle tuz meydana getirirler. Bazı halde suda çözünmedikleri halde tuzları suda çözünür. Alkaloitler küçük dozlarda kuvvetli etkiler gösteren bileşiklerdir. Diyabet tedavisinde kullanılan bitkilerden antidiyabetik etkinlikleri çok iyi olan alkaloitler izole edilmiştir. Bunlara örnek olarak; Kasurin 6-*O*- α -glukozit *Syzygium malaccense* L.'den izole edilmiştir ve α -glukozidaz enzimini inhibe ederek antidiyabetik etki oluşturur. Tetrindirin 2'-N- β -oksit, tetrindirin 2'-N- α -oksit, tetrindirin 2-N- β -oksit, fangkinolin 2'-N- α -oksit, 2'-N-norfangkinolin ise *Stephania tetrandra* S. Moore bitkisinden elde edilen bis-benzilzokininolün tipi alkaloitlerdir ve farelerde yapılan çalışmalarda insülin salınımını artırarak antidiyabetik etkinlik oluşturdıkları gösterilmiştir (358,359).



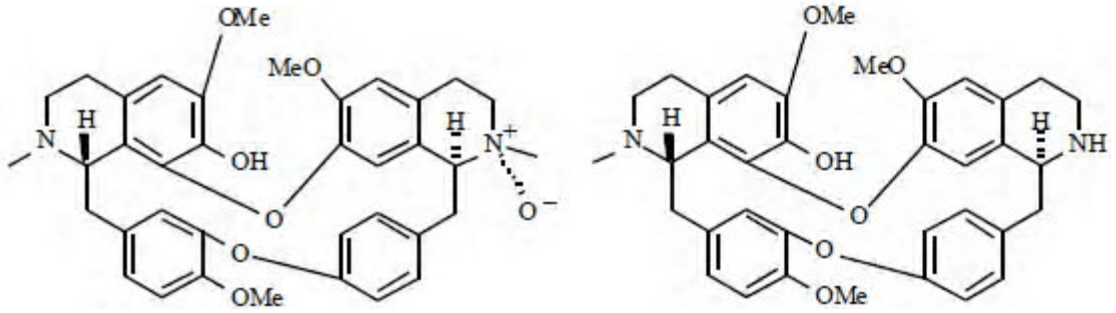
Kasurin 6-*O*- α -glukozit
(Jung M. et al. (358))



Tetrindirin 2'-N- β -oksit
(Jung M. et al. (358))

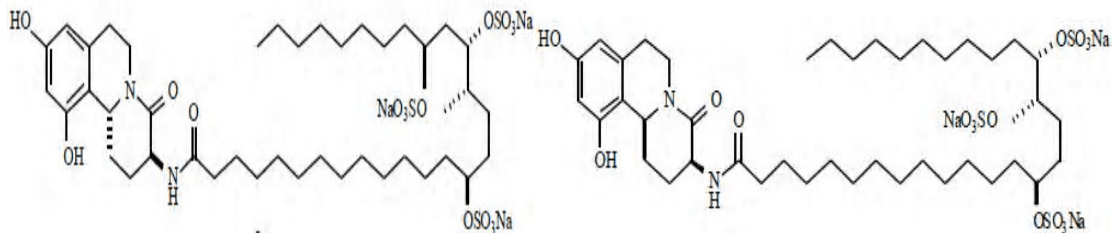


Tetrandirin 2'-N- α -oksit (Jung M. et al.(358)) Tetrandirin 2'-N- β -oksit (Jung M. et al.(358))



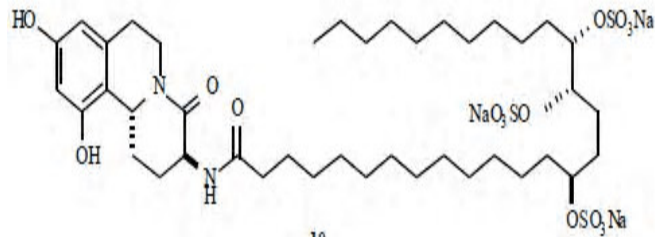
Fangkinolin 2'-N- α -oksit (Jung M. et al.(358)) 2'-N-norfangkinolin (Jung M. et al.(358))

İzokinolin grubu alkaloidler şulzein A, B ve C *Penares schulzei* bitkisinde izole edilmiştir. Şulzein A-C α -glukozidaz enzimini inhibe ederek antidiyabetik etkinlik oluşturur (358).



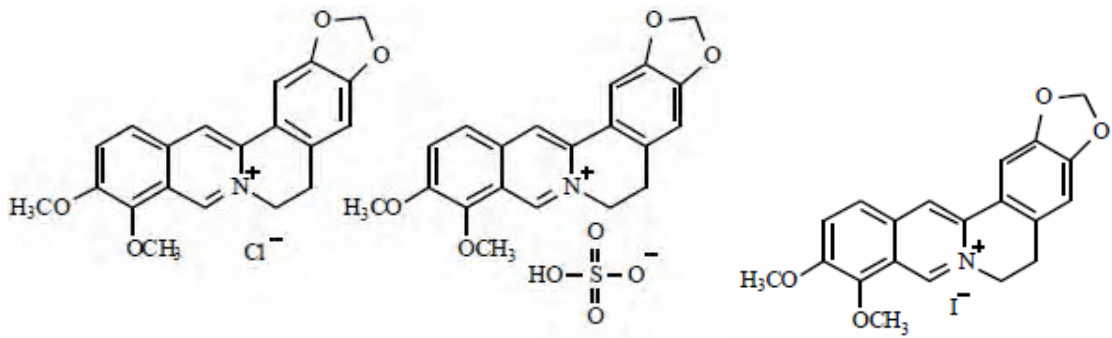
Şulzein A (Jung M. et al.(358))

Şulzein B(Jung M. et al.(358))



Şulzein C (Jung M. et al.(358))

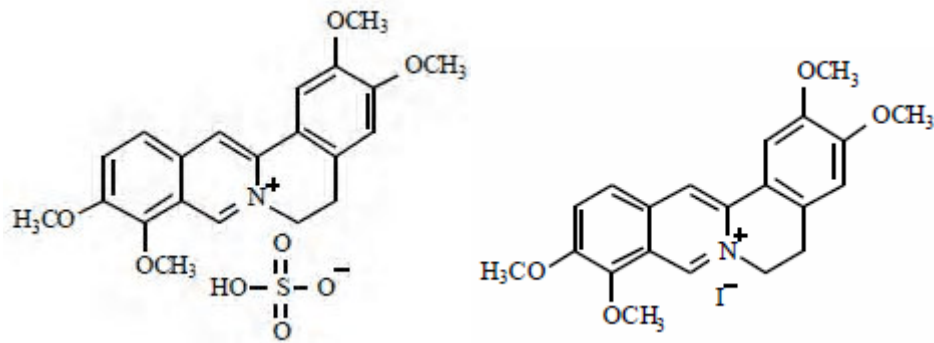
Coptis japonica makino var. *dissecta* nakai bitkisinden elde edilen izokinolin grubu alkaloitler olan berberin klorür, berberin sülfat, berberin iyodür, palmatin sülfat ve palmatin klorür aldoz redüktaz enzimini inhibe ederler (358).



Berberin klorür
(Jung M. et al.(358))

Berberin sülfat
(Jung M. et al.(358))

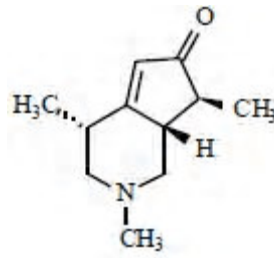
Berberin iyodür
(Jung M. et al.(358))



Palmatin sülfat (Jung M. et al.(358))

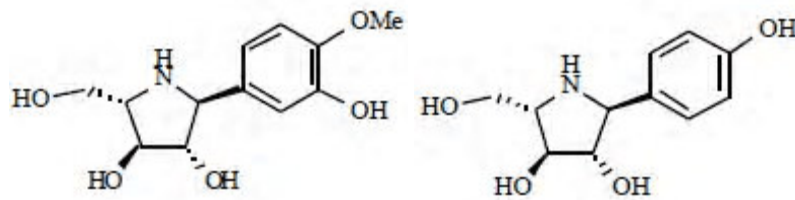
Palmatin klorür (Jung M. et al.(358))

Tecoma stans L. bitkisinden elde edilen tekomin normal sıçanların adipositlerindeki bazal glukoz uptake'ni uyarıcı etki göstermektedir (358).



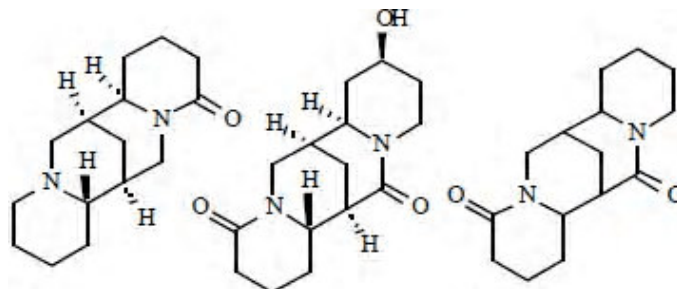
Tekomin (Jung M. et al.(358))

Lobelia chinensis bitkisinden izole edilen pirolidin grubu alkaloidler radikamin A ve B α -glukozidaz enzimini inhibe ederek antidiyabetik etki oluşturur (358).



Radikamin A (Jung M. et al.(358)) Radikamin B(Jung M. et al.(358))

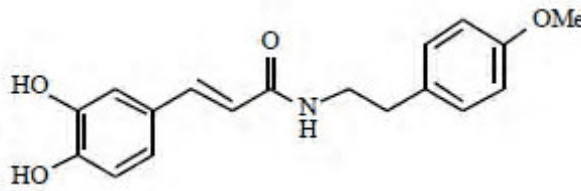
Kinolizidin grubu alkaloidler olan; lupanin, 13- α -OH lupanin, 17-okso-lupanin *Lupinus perennis* bitkisinden izole edilmiştir. Bu alkaloidlerle izole sıçan ada hücrelerinde yapılan çalışmalarda glukozu bağlı insülin salınımını arttırdıkları gözlenmiştir. Bununla beraber bu etkileri inkübasyon ortamındaki glukoz yoğunluğuna bağlıdır. Glukoz yoğunluğu artırılması ile bu alkaloidlerin glukozu bağlı insülin salınımını artırıcı etkileri oluşmaktadır (358).



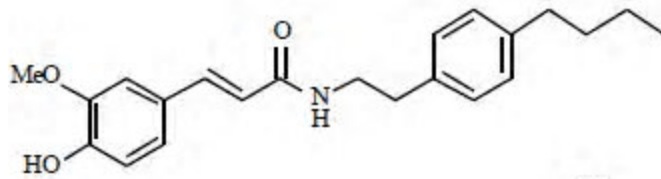
Lupanin (Jung M. et al.(358)) 13- α -OH lupanin (Jung M. et al.(358)) 17-okso-lupanin (Jung M. et al.(358))

v) **Steroller:** Hipoglisemik etkisini, sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçlar gibi pankreasın β -hücrelerinden insülin salınımını arttırarak oluşturur (345). *Nauclea latifolia* bitkisinden elde edilen β -sitosterol örnek verilebilir (345,362).

vi) **Fenoller:** *Cuscuta reflexa* Roxb. bitkisinden elde edilen 7'-(3',4'-dihidroksifenil)-N-[(4 metoksifenil) etil]propenamit ve 7'-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-N-[(4-bütilfenil)etil]propenamit, α -glukozidaz enzimini inhibe eder (358).

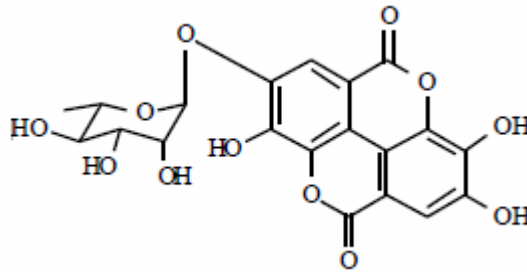


7'-(3',4'-dihidroksifenil)-N-[(4 metoksifenil) etil]propenamit (Jung M et al.(358))



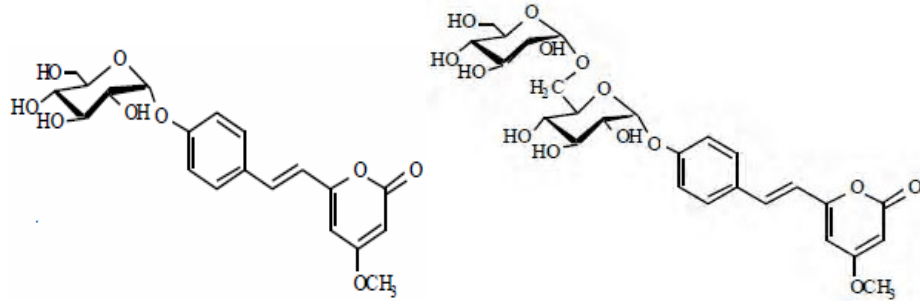
7'-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-N-[(4-bütilfenil)etil]propenamit (Jung M et al.(358))

Myrciaria dubia McVaugh bitkisinden elde edilen elajik asit aldoz redüktaz enzimini inhibe edici etkinliğe sahiptir (358).



Elajik asit (Jung M. et al.(358))

Acosmium panamense (Benth.) Yacolev. bitkisinden elde edilen desmetilyangonin deriveleri olan β -D-Oglukozit ve β -D-O-di (1-6)glukozit streptozotosinle diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kan şekerini düşürücü etkiye sahiptir (358).



β-D-Oglukozit (Jung M. et al.(358))

β-D-O-di (1-6)glukozit (Jung M. et al.(358))

vii) Doymamış yağ asitleri: Antidiyabetik etkinliği kuvvetli olmasına rağmen etkisinin başlama hızı yavaştır. Örnek olarak; linoleik asit, trihidroksijekorik asit verilebilir (345).

viii) İnsülin benzeri bileşikler, polipeptitler ve aminoasitler: Bu maddeler diyabetin tedavisinde iyi bir etkinlik gösterirler. Örnek olarak p-insülin (*Momordica charantia*), ginseng glukopeptitler, α -metilensiklopropilglisin (*Litchi chinensis*), S-allil sistein sülfoksit (*Allium sativum*) verilebilir (345).

ix) Diğer Kimyasal Maddeler: Yukarıda sayılan maddelerin dışında antidiyabetik etkinlik gösteren maddelere örnek olarak; sitrik asit (*Citrus aurantifolia*), siyanhidrik asit (*Crescentia cujete*), malik asit (*Solanum lycopersicum*), nerolidol (*Psidium guajava*), pektin (*Daucus carota*), biksin (*Bixa orellana*), alisin (*Allium sativum*), 3-hidroksi-3-metilglutarik asit (*Tillandsia usneoides*), sodyum oksaloasetat (*Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb.) (345,362).

2.3. TAMARİCACEAE

2.3.1. Yayılımı: Tamaricaceae küçük fundalık benzeri ya da küçük ağaçların bir ailesidir. Bu aile özellikle ılıman ve subtropikal bölgelerde yaygındır. Kuzey Afrika, Güneybatı Afrika, Güneydoğu Avrupa, Orta Asya'dan Hindistan ve Çin'e kadar ve Akdeniz'den Norveç'e kadar geniş bir alanda yayılım gösterir (204). Tamaricaceae'nın 4 cins ve 100 kadar türü vardır. Ülkemizde 3 cins ve 7 türü bulunur. Genellikle sahil, tuzlu bataklık, kumul, ayrıca nehir yatağı, nehir kıyısı ve fazla tuzlu topraklarda yetişir (205,206).

2.3.2. Ayırmıcı özellikleri: Çok belirgin funda benzeri çalılardan veya üzeri almalı pul benzeri yapraklarla örtülü, kamçı şeklinde dalları olan küçük tüysü ağaçlardan oluşan bir familyadır (205). Yaprakları alternat, küçük, bazen pulsu yapıda stipulasızdır (206). Çiçekler küçük, çoğu zaman pembe renkli, tek veya sık rasemuslu, erdişi, ışımsal simetridir (205,206). Periant 2 serili ve imbrikant dizilişlidir. Sepal ve petaller 4-6 adet ve serbest yerleşimlidir (205). Petaller ve 5-10 ya da daha fazla stamen etli, nektar salgılayan bir disk üzerindedir (204). Stamenler serbest ya da tabana hafifçe bağlanmıştır (204). Dişi organ bir adettir parietal ya da bazal plasenta birkaç ya da daha fazla ovul yerleşmiştir. Ovaryumun meyve yaprağı ile birleşmiş 2, 4 ve 5 tanesi üst yerleşimlidir ve bir lokusa sahiptir (204,206). Meyve yaprağı kadar plasenta vardır. Meyve, endospermli ya da endospermsiz tohumlar içerir (204). Tohumlar bazen kanatlıdır, fakat çoğu türde tohumların bütün yüzeyinde ya da apekslerinde püskül oluşturacak şekilde tüyler vardır. Embriyo düz olan kotiledonlar üzerindedir (204). *Tamarix parviflora* DC.; soluk pembe, narin çiçek salkımı 3-5 mm genişliğinde; taç yaprak 4. sürgünler koyu mor, brakteler kağıdımsıdır (205).



Şekil 2.1. *Tamarix parviflora* DC.

2.3.3. Sınıflandırma: *Reaumurieae* ve *Tamarisceae* şeklinde iki familya altında dört cinsi vardır. *Tamarisceae* familyası *Tamarix* (90 tür) ve *Myricaria* (10 tür) olmak üzere iki cinsten oluşur. Her iki cinste; çok sayıda çiçeğe sahip olması ile karakterizedir. *Tamarix* türleri; Batı Avrupa, Akdeniz, Kuzey Afrika, Kuzeydoğu Çin ve Hindistan'ın

halofitik çalılırları ve küçük ağaçlarıdır. Çiçeklenme; terminal yeni sürgünler ya da odunsu yan dallar üzerinde oluşmaktadır (204).

2.3.4. Biyolojisi: Tamarix türleri soğuğa dayanıklı ve her yıl yapraklarını döken pullu yapraklı çalılardır. Tamarix spp. farklı ve ekstrem çevre şartlarında değişik topraklarda yetişebilmelerinden dolayı ortamdaki diğer bitkilerin yetişmesini engellemektedir. Asıl biyolojik özellikleri ise; çok yıllık bir bitki olması, kötü çevre koşullarında 150 yıla kadar uzun bir süre yaşayabilmesi, kuraklığa, sele, ciddi hava kirliliğine karşı dayanıklı olması, büyüme sezonunun tamamında tohum üretmesi, rüzgar ile tozlaşma yapabilmesi, diğer bitkilerle tozlaşma olmasa dahi kendi kendi ile tozlaşabilmesi, tohum üretiminin çok olması, tohumların uzun ya da kısa mesafelere dağılabilmesi, güçlü çoğalabilme özelliğinin olması, 30 metre derinliğe kadar ulaşabilen bir kök sisteminin olması, yangın sonucunda üst kısmını zarar görse dahi kökünden tekrar büyüyebilmesi, otlama ve budama sonrası zarar gören daların yerine yeni dalların hızla büyümesidir (207).

Tamarix spp. Tuzlu toprak ve sularda yapraklarındaki özel bezler aracılığı ile tuzları elimine ederek yaşayabilmektedirler. Tamarix spp. nemli ortamları tercih eder, alışılmadık sel basmalarını dahi tolere edebilir. Poiklohidrik bir bitki olarak toprağın nem oranına göre su kullanımını ayarlar. Bununla beraber, tamarix spp. son derece fazla bir evapotranspirasyon oranına sahiptir. Tamarix spp. kurakçıl bitkilerdir; kuraklık ve yüksek sıcaklığa oldukça dayanıklı olmaları nedeniyle çöllerde yaşayabilirler. Yüksek sıcaklıklarda stomalarını kapatarak evapotranspirasyon oranını düşürebilme kapasitesine de sahiptirler (207).

Doğal dağılım sınırları içinde spesifik biyomların bireysel türleri ve ekosistem fonksiyonları için bu uzun ömürlü öncü bitkiler yararlıdır. Tamarix spp. ayrıca süs bitkisi olarak kullanıldığı gibi, rüzgar siperi, toprak erozyonunu önleme ve daha diğer birçok amaçla kullanılmaktadır. Bununla beraber tamarix spp'nin bazı türleri Kuzey Amerika'da olduğu gibi dünyanın diğer bölgelerinde zararlı bir yabancı bitki olarak değerlendirilmektedir. Bu bitkiler binlerce hektar arazide doğal bitki örtüsünün yerini alarak bu bölgelere yayılmıştır. Bu bölgelerde, tamarix spp. biyolojik ve ekolojik

zararlar oluşturmaktadır ki bunları şöyle sıralayabiliriz: (i) nehir kenarında gelişmesi nedeniyle nehir ve kanallarda su akımını azaltır ve sıklıkla sel baskınlarına neden olur, (ii) evapotranspirasyonun fazla olması nedeni ile su tüketimi fazla olur bu ise su seviyesini daha da düşürür, (iii) tarım alanlarını azaltır, (iv) doğal bitki örtüsünün yerini alır. Bu nedenle farklı yöntemlerle tamarix türlerinin yayılımı engellenmeye çalışılmaktadır (207).

2.3.5. Ekonomik kullanımı: Tamarix mannifera (Mısır'dan Afganistan'a kadar) beyaz şeker zambkı üretilmekte kullanılır. Tamarix'in bazı türleri tanin, kumaş boyası ve tıbbi ekstraktlar elde etmek için kullanılır. Tamarix articulata'nın ağaçları Kuzey Afrika'da ev inşasında kullanılmaktadır (204). Tamarix gallica, Tamarix parviflora ve Tamarix africana çok sayıda ince dallar oluşturduğu için sıklıkla süs bitkisi olarak kullanılmaktadır (208). Tamarix pentandra 3.5-4.5 metre uzunluğa eriştiği için çit yada rüzgar siperi olarak kullanılmaktadır (204).

2.3.6. Tıbbi Kullanımı: Tamarix spp. çok sayıda madde içermektedir bunlar arasında alkaloid, saponin, glukozit, flavonoid, tanen gibi çok sayıda madde vardır. Literatürlerde Tamarix spp.'nin; göz hastalıkları, layşmanyazis, ekzema, kısırlık, impotens, psöriyazis, splenitis, sifiliz, kronik karaciğer hastalıkları, diyare ve dizanteri gibi durumlarda tedavi amacıyla kullanıldığı belirtilmiştir. Ayrıca Tamarix spp.'nin antioksidan etkinliği de vardır (209,231,230).

2.4. DENEYSEL DİYABET MODELLERİ

Günümüzde çeşitli hastalıklara tanı konması, patogenezinin aydınlatılması, hastalıktan korunma ve tedavi seçeneklerinin incelenebilmesi için deneysel hayvan modellerinin kullanımı oldukça yaygındır. Diyabetes mellitus yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan, morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek kronik metabolik bir hastalıktır. Bu nedenle diyabetin patogenezinin aydınlatılması önem taşıdığından dolayı deneysel diyabet modelleri kullanılmaktadır. Araştırmalarda hayvan modelleri kullanımının avantajları şöyle sıralanabilir:

- Araştırmacı, deneysel değişkenleri kolayca kontrol altında tutabilmektedir.
- Araştırılan patolojiye genetik olarak uygun türler, hatta alt türler seçilebilmektedir.
- Anlamlı istatistiksel değerlendirmeye yetecek sayıda örneklerle çalışılabilmektedir.
- Uygun hayvan modeli ile çalışma çok daha kısa sürede tamamlanabilmektedir.
- Genetik özellikleri iyi bilinen bir hayvan modeliyle çalışırken risk faktörü olarak belirlenen bir değişkeni diğer tüm faktörleri dışlayarak çalışmak mümkündür.
- Hayvan modellerinde birden fazla risk faktörü veya patolojiyi çalışmak da mümkündür.
- Henüz denenmemiş tanı koydurucu, koruyucu veya terapötik yaklaşımların denenmesine olanak verir.

Günümüze dek tanımlanmış birçok hayvan diyabet modeli bulunmakla beraber, bu modellerden hiçbirisi insan diyabetine tam olarak eşdeğer tutulamaz. Ancak diyabet modellerinin, patojenik mekanizmalarının incelenmesinde ve terapötik yaklaşımların araştırılmasındaki yararları tartışılmazdır. Günümüzde kullanılan deneysel diyabet modelleri aşağıda sıralanmıştır (223).

2.4.1 Tip-1 Diyabet Modelleri

- i. Kimyasal olarak oluşturulan tip-1 diyabet modelleri:** Alloksan, streptozotosin, çinko şelatörleri (dithizone, 8-hidroksikinolin), Vacor ((piriminil) rodentisid), diyet nitrozaminleri vb.
- ii. Spontan tip-1 diyabet modelleri:** BB (Bio-Breeding) sıçan, NOD (non-obese diabetic) fare ve diğerleri (Macaca nigra maymunu, Keeshand köpeği, Çin hamsteri, kobay, Yeni Zelanda beyaz tavşanı, KDP (Komodo Diabetes Prone) sıçanı).
- iii. Virüsle oluşturulan modeller:** Virüslerden en çok üzerinde çalışılanları EMC (ensefalomiyokardit) virüsünün M varyantı ve Kilham Rat Virus'dür Hayvanlarda

diyabete neden olduğu düşünölen diğler virüsler ise şunlardır; Cocksachie B, Rubella, Reovirüs, Sitomegalovirüs ve "Venezuelan Equine Ensefalit" virüsleridir

iv. Transgenik tip-1 diyabet modelleri: Transgenik fare, fertilize fare yumurtasının pronökleusuna yabancı bir DNA'nın aşılması ile oluşturulur. Transgenik fare çalışmaları tip-1 diyabet patogenezinin anlaşılmasında çok yararlı olmaktadır. Özellikle immün toleransın yıkılışı ve otoimmünitenin gelişmesi ile ilgili mekanizmalar hakkında doğrudan kanıtlar ortaya koymaktadır.

2.4.2. Tip-2 Diyabet Modelleri

i. Spontan modeller: Ağır düzeyde hiperglisemili modelleri (db/db fare, Rhesus maymunu, çöl kemirgenleri) ve ılımlı hiperglisemili modelleri (ob/ob fare).

ii. Eksperimental modeller: Kimyasal modeller (streptozotosin, alloxan), cerrahi modeller (pankreatektomi, hipotalamik lezyon), diyet (yüksek yağlı ve şekerli diyetle beslenme), hormonlar, anne karnında malnutrisyon, insülin karşıtı hormonların yüksek dozları, hiperinsülinemiye uzun süreli maruziyet vb.

iii. Transgenik modeller: İnsan insülin geninin çoğul kopyalarını taşıyan transgenik farelerde kronik bazal hiperinsülinemi, glukoz bozulmuş insülin yanıtı, insülin direnci ve glikoz tolerans bozukluğu geliştiği görölmüşür.

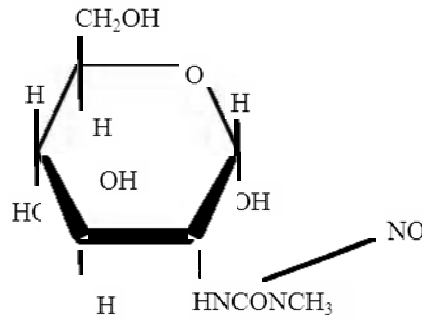
2.4.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) Modelleri

i. Şişman Zucker fa/fa Fare: Bu fare insülin direnci, hiperfaji ve hiperinsülinemi modeli olarak geniş çapta araştırılmıştır. Açlık glukoz düzeyleri minimal yükselmiştir ancak diyabetik düzeyde değildir. Plazma insülin düzeyleri normalden 10-20 kat yüksektir.

ii. BHE (Bureau of Home Economics) Sıçanları: Özellikle yüksek yağlı diyetle beslendiklerinde bozuk glukoz toleransı ve insülin direnci gösteren diğler bir modeldir. Obez olmayan bir model olarak glukoz toleransının bozuk olması bu modeli patogeneizde obezite ile diyabet arasındaki farkın incelenmesi bakımından önemli kılar (223).

2.5. STREPTOZOTOSİN HAKKINDA GENEL BİLGİ

Streptozotosin, (N-[methylnitrosocarbamyl]-D-glucosamine) Streptomyces acromogenes türü bir mantardan ekstrakte edilen bir antibiyotiktir ve pankreasın β -hücreleri üzerine sitotoksik etkilidir. Yapısında bir glukoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glukoreseptörlere bağlanan streptozotosin glukozla uyarılan insülin salınımını inhibe eder. Streptozotosin pankreas dokusu dışında böbrek ve karaciğere de hasar verir. Antitümöral ve karsinojenik etkileri de vardır. Son yıllarda diyabet konusunda yapılan çalışmalarda streptozotosin ile oluşturulan diyabet modeli oldukça fazla kullanılmaktadır (200,223).



Şekil 2.2. Streptozotosin'in kimyasal yapısı (Bolzan and Bianchi (232))

2.5.1. Streptozotosin'in Diyabet Oluşturma Mekanizması

Streptozotosin bir glukoz analogudur ve spesifik olarak pankreasın β hücrelerini tahrip eder. Streptozotosin bir glukoz transportörü olan GLUT 2 ile hızlı bir şekilde pankreasın β -hücresinin içine alınır ve streptozotosin hücreye girdikten sonra metabolize edilir. Streptozotosin metabolitleri hücre içinde birikir. Daha sonra streptozotosin hücresel komponentlere, özellikle de mitokondri ve DNA'ya etkir. Streptozotosin mitokondrileri etkileyerek ATP üretimini ve NAD prosesini inhibe eder. Streptozotosin'nin majör etkisinin DNA parçalarını bir araya getirmesi olduğu düşünülür. Bu bir araya gelen parçaların ayrılması için nükleer eksizyon tamir prosesi aktive olmaktadır. Eksizyon tamir aşamasında oluşan zincir kırılmaları sonucu ise Poly(ADP-riboz) polimeraz (PARP) aktive olur. Aktive olan PARP, DNA zincir kırıklarındaki ADP-riboz polimerlerindeki NAD'a değişiklikler oluşmasına neden olur. Meydana gelen bu değişiklikler ise NAD'ın azalması ile sonuçlanır. Eğer DNA tamir prosesi etkin bir şekilde aktive olursa, PARP aktivasyonu fizyolojik olmayan düzeylerde NAD

eksikliğine neden olabilir. Normalde NAD eksikliği hücrel proseslerle tamponedilebilir. Bununla beraber streptozotosin ayrıca ATP'nin mitokondriyal üretimini de inhibe ederek ATP'nin NAD'ın yerini almasını da önler. Böylelikle DNA tamirinin neden olduğu NAD azalması ve NAD azalması sonucu NAD'ın yerine geçmesi beklenen hücrel prosesin oluşmaması pankreatik hücrenin yaşama kabiliyetinin azalmasına neden olur (201).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bitki Materyali

Deneylerde kullanılacak bitki materyali Kayseri iline bağlı Develi ve Yeřilhisar ilçelerinin sınırları içerisinde yer alan Sultan Sazlığı Milli Parkı içerisindeki küzgölü mevkiinde mayıs ayının son haftası içerisinde toplandı. Bitki materyalinin tür teşhisi Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi öğretim üyesi Prof.Dr. Ahmet AKSOY ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi öğretim üyesi Prof.Dr. Mehmet KOYUNCU tarafından yapıldı. Bitki türü *Tamarix parviflora* DC. olarak belirlendikten sonra Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi herbaryumuna 24311 protokol numarası ile bitki materyalinden bir örnek konuldu. Toplanan bitkiler tazeliğini koruması için derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2. Bitki Ekstresinin Hazırlanması

Çalışmada *Tamarix parviflora* DC. bitkisinden hazırlanan sulu ekstreler kullanılmıştır. Antidiyabetik etkinin belirlenmesi ve akut toksisite çalışmalarında kullanılacak bitki ekstreleri iki farklı yöntemle hazırlanmıştır. Antidiyabetik etkiyi belirlemek için kullanılacak bitki ekstresi, derin dondurucuda saklanan bitki materyali kullanılarak üç farklı konsantrasyonda günlük hazırlanarak deneklere çalışma süresince verilmiştir. Bu ekstreleri hazırlama işlemi; *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin 30g, 60g ve 120g olacak şekilde üç farklı ağırlıkta tartılmasından sonra her birinin 1'er L su içinde 30 dakika

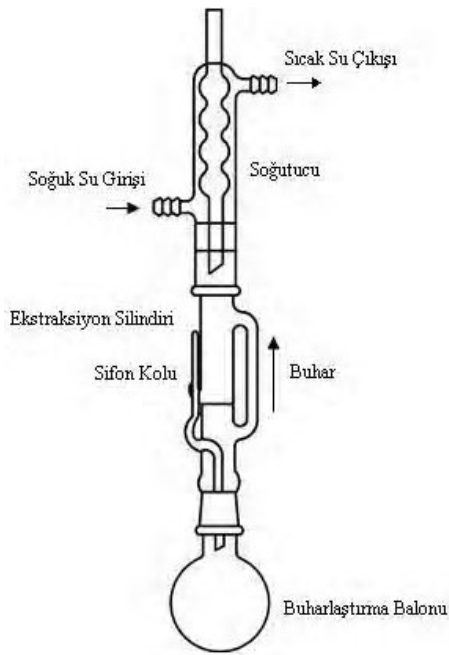
boyunca kaynatılmasını takiben bir gazlı bez aracılığı ile süzülerek gerçekleştirilmiştir. *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için kullanılacak ekstreleri hazırlamak için kullanılan ekstraksiyon düzeneği Şekil 3.1’de görülmektedir. Hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki bu ekstreler deneklere su yerine konularak ad-libitum verilmiştir. Akut toksisite testinde kullanılacak bitki ekstresinin hazırlanma işlemi ise şu şekilde gerçekleştirilmiştir; derin dondurucuda muhafaza edilen *Tamarix parviflora* DC.’nin yaprakları oda sıcaklığında kurutulduktan sonra küçük parçalara ayrıldı. Bu şekilde hazırlanan bitki materyalinden 20 g tartılarak 250 mL’lik soxhlet (Şekil 3.3.) apareyine konulduktan sonra buharlaştırma balonuna 0,5 litre su eklendi ve bitki materyali 72 saat boyunca ekstraksiyona tabi tutuldu. Bu işlem sonucunda elde edilen sulu ekstrenin rotary evaporatörde (Şekil 3.4.) (Tokyo Rikakikai Co.Ltd.) alçak basınç ve düşük sıcaklıkta (55°C ’de) bir miktar suyu uçurulduktan sonra geriye kalan kısmı, içerisinde CaCl_2 ve sülfürik asidin bulunduğu desikatöre (şekil 3.2.) yerleştirilerek tamamen kurutuldu (203). Bütün bu işlemler sonucunda elde edilen kuru ekstre uygun miktarda distile suda çözülerek intragastrik tüp aracılığı ile deneklere 0.5 mL hacminde ve 1, 2, 4, 8 ve 16 g/kg olacak şekilde oral yoldan uygulandı (212).



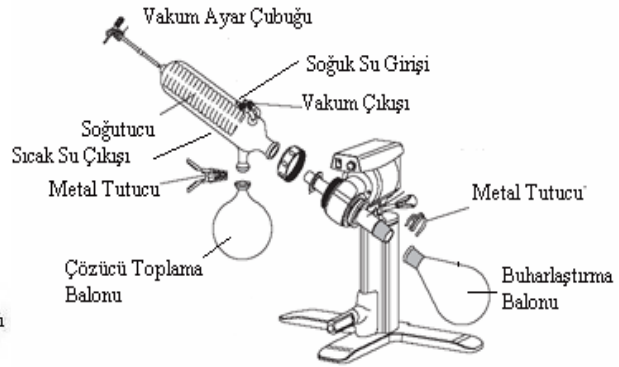
Şekil 3.1. Ekstraksiyon düzeneği



Şekil 3.2. Desikatör düzeneği



Şekil 3.3. Soxhlet ekstraksiyon düzeneği



Şekil 3.4. Rotary evaporotör düzeneği

3.3. Deney Hayvanları

Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda 4 aylık 200-250 g ağırlıkta erkek ve 150-200 g ağırlıkta dişi olmak üzere toplam 91 adet Sprague Dawley türü sıçan kullanıldı. Akut toksisite çalışmalarında ise 4 aylık 25-30 g ağırlığında 50 adet balb-c türü fare kullanıldı. Deney hayvanları “Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi’nden temin edildi. Çalışmalarda kullanılan denekler standart kafeslerde barındırılıp, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Ayrıca hayvanların bulunduğu oda sıcaklığı $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ve aydınlatma 12 saat karanlık-12 saat aydınlık olacak şekilde ayarlandı. Deney hayvanları ile yapılacak olan çalışmalar için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (onay karar no: 07.02.2006/01-61) ve Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu’ndan (onay karar no:11.02.2009/09-07) onay alındı.

3.4. Sıçanlarda Deneysel Diyabet Oluşturulması

Deney hayvanlarında diyabet oluşturmak için streptozotosinin (AppliChem) serum fizyolojik içerisindeki, uygulamadan hemen önce taze olarak hazırlanmış çözeltisi kullanıldı. Streptozotosin çözeltisi 0,2 mL hacminde 50 mg/kg dozunda intraperitoneal

olarak deneklere enjekte edildi. Diyabet oluşturulmayacak kontrol gruplarında bulunan deneklere ise 0,2 mL hacminde serum fizyolojik solüsyonu enjekte edildi. Streptozotosin enjeksiyonundan 3 hafta sonra 16 saat aç bırakılan deneklerin kuyruk uçlarından alınan kan örneklerinden, Accu-chek Active (Roche) Glukometre ve aynı marka stripler kullanılarak kan şekeri seviyelerine bakıldı. Şekil 3.5'te Accu-chek Active (Roche) glukometre cihazı görülmektedir. Ölçümler sonucunda kan şekeri seviyesi 200 mg/dL ve üzerinde olan denekler diyabetli olarak kabul edilip çalışmaya alınırken, kan şekeri değerleri bu seviyenin altında kalan denekler çalışma dışı bırakıldı (210,211).



Şekil 3.5. Accu-chek Active (Roche) glukometre cihazı

3.5. Antidiyabetik Etki Çalışmaları

Bu çalışmada Grup I, II, III ve V'te 15, Grup IV 'te 11 ve Grup VI ve VII'de 10 sıçan olacak şekilde toplam 7 grupta 91 denek kullanıldı. Streptozotosin enjeksiyonu ilk 5 grupta bulunan toplam 71 deneğe uygulandı. Streptozotosin uygulanan deneklerden 10 tanesinde diyabet gelişmediği için deneylerden çıkarılması nedeniyle çalışmaya 81 denekle devam edilmiştir. Ayrıca antidiyabetik etki çalışmaları süresince farklı grup ve zamanlarda 11 adet denek öldüğü için çalışma 70 adet denekle tamamlanabilmiştir. Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yapılacak çalışmalarda deney grupları aşağıdaki şekilde dizayn edildi:

Grup I: 30 g/L yoğunluğunda bitki ekstresi verilen diyabetli grup

Grup II: 60 g/L yoğunluğunda bitki ekstresi verilen diyabetli grup

Grup III: 120 g/L yoğunluğunda bitki ekstresi verilen diyabetli grup

Grup IV: 10 mg/kg dozunda glibenklamid verilen diyabetli grup

Grup V: Sadece su verilen diyabetli kontrol grubu

Grup VI: 60 g/L yoğunluğunda bitki ekstresi verilen normal kontrol grubu

Grup VII: Sadece su verilen normal kontrol grubu

Gruplar oluşturulduktan sonra yapılacak olan kan şekeri ve ağırlık ölçümlerinin zamanlaması aşağıdaki şekilde planlandı:

Ölçüm I: Herhangi bir uygulama yapılmadan önceki ölçüm

Ölçüm II: Streptozotosin enjeksiyonundan sonraki ölçüm

Ölçüm III: Bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonraki ilk ölçüm

Ölçüm IV: Bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonraki ikinci ölçüm

Ölçüm V: Bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonraki üçüncü ölçüm

Ölçüm VI: Bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonraki dördüncü ölçüm

Deney grupları belirlendikten sonra ilk üç gruba sırasıyla 30, 60 ve 120 g/L yoğunluğunda hazırlanan bitki ekstreleri ad-libitum olarak su yerine konularak deneklere verildi. Grup IV'te yer alan deneklere glibenklamid (Gliben®)'in her denek için hazırlanan süspansiyonu 10 mg/kg dozunda intragastrik tüp aracılığı 1 mL hacminde ve oral yoldan deney süresince günlük olarak verildi (213). Grup V ve VII'de bulunan deneklere deney süresince sadece su verildi. Grup VI'da bulunan deneklere ise 60 g/L yoğunluğunda hazırlanmış bitki ekstresi ad-libitum olarak su yerine konularak verildi. Bitki ekstreleri ve glibenklamid verilmeye başlandıktan sonraki ilk hafta ve bu haftayı takip eden üç hafta boyunca haftada bir kez deneklerin kan şekeri değerleri ve ağırlıkları toplamda 4 kez olmak üzere ölçüldü. Deneklerin kan şekeri ölçümleri günün aynı saatinde ve ortam değişikliği yapılmadan gerçekleştirildi. Deney sonunda 16 saat süreyle aç bırakılan Grup II, IV, V ve VII'de bulunan deneklerden eter anestezi altında intrakardiyak yoldan kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden ise deneklerin total kolesterol, trigliserid, kreatinin, BUN ve HDL düzeyleri belirlendi (214,213,215).

3.6. Pankreasın Histopatolojik İncelenmesi

Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yapılan çalışmalar sonrasında Grup II, IV, V ve VII bulunan denekler eter anestezi altında servikal dislokasyonla ötanazi uygulandıktan sonra pankreasları hızlı bir şekilde alınarak nötral formalin solüsyonu içerisinde tespit edildi. Rutin doku takibi sonrasında dokular parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan alınan 5µ'luk kesitler hematoxilen eozin ve Gomori'nin kromlu hematoxilen-floksin (Gomori Chrome Alum Hematoxylin-phloxine) boyası ile boyandı. Boyanan kesitler Olympus BX51 araştırma mikroskopunda incelenerek görüntülendi.

3.7. Akut Toksisite Çalışması

Akut toksisiteyi belirlemek için yapılan çalışmada, her bir grupta 5 erkek ve 5 dişi fare olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Hazırlanan bitki ekstresi intragastrik tüp aracılığı ile 0.5 mL hacminde aşağıda belirtilen gruplara uygulanmıştır.

Grup I: 1 g/kg dozunda bitki ekstresi verilen grup

Grup II: 2 g/kg dozunda bitki ekstresi verilen grup

Grup III: 4 g/kg dozunda bitki ekstresi verilen grup

Grup IV: 8 g/kg dozunda bitki ekstresi verilen grup

Grup V: 16 g/kg dozunda bitki ekstresi verilen grup

Uygulamadan sonraki 72 saat boyunca denekler genel durumu, toksik semptomlar ve mortalite oranı bakımından değerlendirildi. Ayrıca deney sonunda yaşayan denekler öldürülerek karaciğer, dalak, böbrek akciğerlerindeki makroskobik değişiklikler incelendi.

3.8. Ötanazi Yöntemleri

Antidiyabetik etkinlik çalışmaları ve akut toksisite çalışmaları sonrasında denekler servikal dislokasyon ile öldürüldü.

3.9. İstatistik Analiz

Deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 17.0 paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirildi. İlk olarak ölçüm değerlerinin gruplar arasında aynı ölçüm dönemlerindeki farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi için kendi içinde tek yönlü varyans analizi yapıldı. Bir sonraki aşamada aynı grup içindeki ayrı ölçüm dönemlerindeki farklılığın önem kontrolü Repeated Measure Anova ile test edildi ve ayrıca varyanslar homojen dağılmadığı için Tamhane T2 ile değerlendirildi. Gruplardan elde edilen veriler, ortalama $\pm$ standart hata ortalaması (Ort $\pm$ SE) olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kan Şekeri ve Ağırlık Ölçüm Bulguları

Deneylere başlamadan önce deney gruplarında bulunan deneklerin kan şekeri ve ağırlık değerleri ölçüldü. Bu ölçümlerden elde edilen kan şekeri değerlerine ait veriler tablo 4.1 ve ağırlık ölçüm değerlerine ait veriler ise tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Deneklere streptozotosin enjeksiyonu yapılmadan önceki kan şekeri değerleri (mg/dL)

Denek no	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI	Grup VII
1	155	114	108	95	124	112	115
2	111	108	111	98	115	108	116
3	103	119	105	102	133	117	107
4	120	124	118	105	129	119	124
5	114	116	121	91	118	124	107
6	108	112	118	85	114	114	114
7	112	116	114	96	107	112	123
8	116	132	126	107	119	107	119
9	114	124	124	92	115	104	126
10	146	118	112	104	117	123	105
11	116	113	119	84	131		
12	105	106	117		123		
13	118	112	124		128		
14	107	128	108		112		
15	104	122	115		104		

Grup I: 30 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup II: 60 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup III: 120 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup IV: 10 mg/kg glibenklamid ver.dia.grp

Grup V: Sadece su ver.dia.kont.grp.

Grup VI: 60 g/L bit.eks.ver.nor.kont.grp.

Grup VII: Sadece su ver.nor.kont.grp.

Tablo 4.2. Deneklere streptozotosin enjeksiyonu yapılmadan önceki ağırlık ölçüm değerleri (g)

Denek no	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI	Grup VII
1	231	205	240	245	186	215	247
2	247	238	232	254	187	219	198
3	237	195	238	251	215	230	213
4	240	238	241	207	195	212	204
5	230	198	260	188	208	198	228
6	157	144	190	209	230	156	150
7	159	143	186	204	208	146	153
8	152	116	202	250	182	136	156
9	150	136	195	195	245	140	153
10	148	134	220	265	213	160	152
11	215	155	134	232	153		
12	217	140	149		136		
13	280	143	143		148		
14	190	140	145		130		
15	178	141	144		146		

Grup I: 30 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup V: Sadece su ver.dia.kont.grp.

Grup II: 60 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup VI: 60 g/L bit.eks.ver.nor.kont.grp.

Grup III: 120 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup VII: Sadece su ver.nor.kont.grp.

Grup IV: 10 mg/kg glibenklamid ver.dia.grp

Deney gruplarındaki sıçanlarda diyabet geliştirmek için uygulanan streptozotosin enjeksiyonundan 3 hafta sonra deneklerin kan şekeri değerleri ölçüldü. Bu ölçüm sonrasında elde edilen kan şekeri değerleri tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Streptozotosin enjeksiyonundan sonraki kan şekeri ölçüm değerleri (mg/dL)

Denek no	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI	Grup VII
1	428♦	474♦	390♦	500♦	518♦	115	118
2	361♦	188	152	343♦	455♦	113	106
3	563♦	499♦	427♦	384♦	440♦	118	122
4	443♦	192	383♦		600♦	110	120
5	600♦	574♦	389♦	284♦	403♦	127	112
6	600♦	539♦	397♦	255♦	322♦	131	116
7	385♦	600♦	516♦	233♦	135	118	114
8	400♦	482♦	474♦	206♦	583♦	118	119
9	419♦	143	410♦	273♦	523♦	126	104
10	356♦	529♦	501♦	308♦	132	105	112
11	407♦	402♦	600♦	522♦	179		
12	474♦	531♦			150		
13	565♦	384♦	435♦		373♦		
14	600♦	463♦	600♦		370♦		
15	206♦	459♦	582♦		346♦		

Grup I: 30 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup V: Sadece su ver.dia.kont.grp.

Grup II: 60 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup VI: 60 g/L bit.eks.ver.nor.kont.grp.

Grup III: 120 g/L bit.eks.ver.dia.grp.

Grup VII: Sadece su ver.nor.kont.grp.

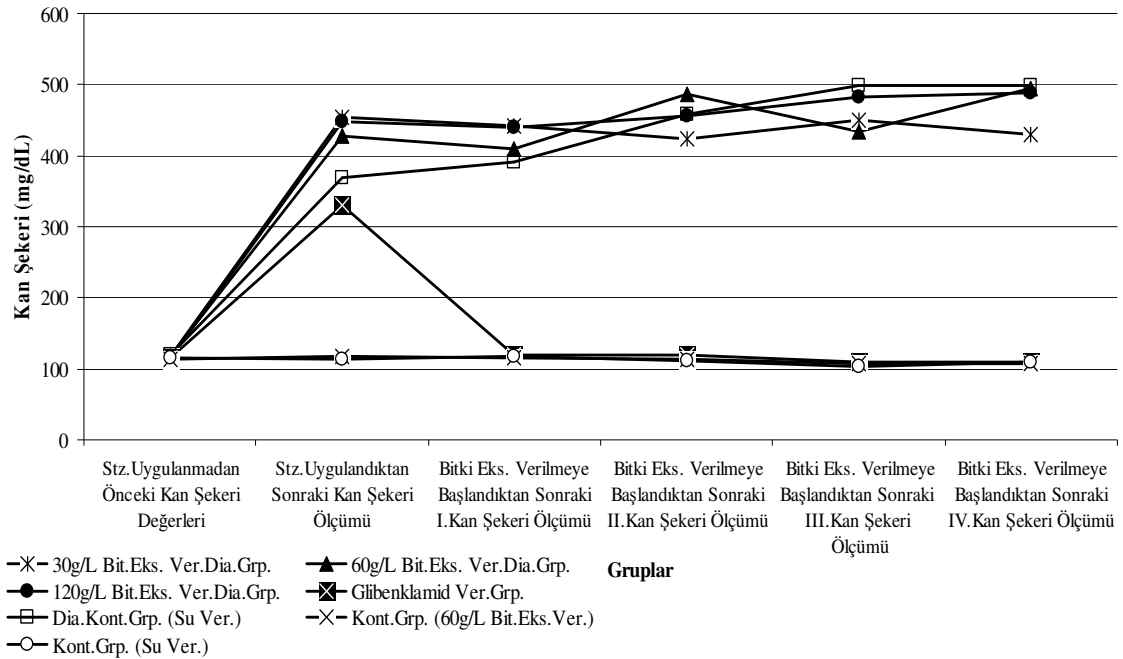
Grup IV: 10 mg/kg glibenklamid ver.dia.grp

♦: Kan şekeri değeri ≥ 200 mg/dL olan ve deney grubuna seçilen sıçanlar

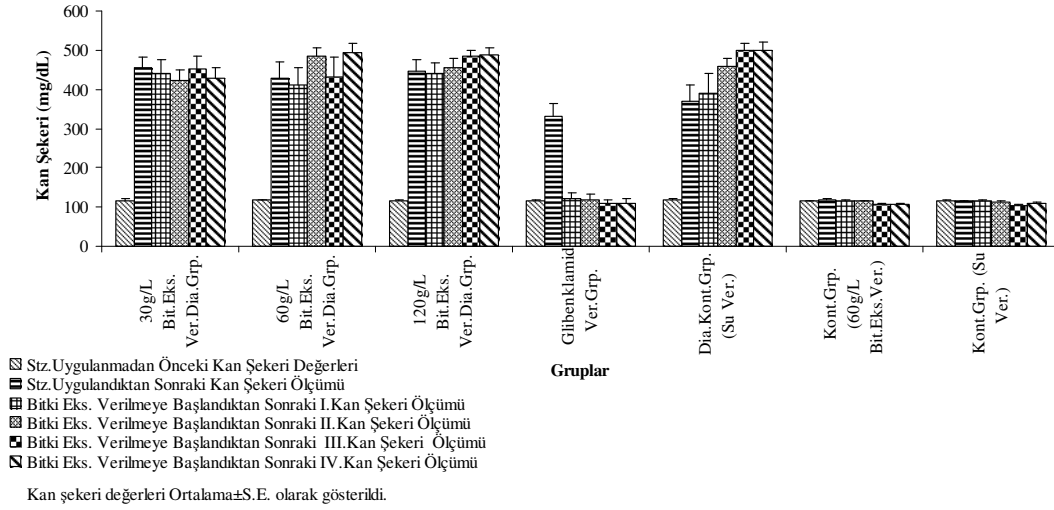
Diyabet oluşturmak için ilk 5 grupta bulunan 71 deneğe streptozotosin enjeksiyonu yapılmış ve bu uygulama sonucunda deneklerin 61'inde diyabet gelişmiştir. Böylelikle streptozotosin enjeksiyonu sonrası deneklerde diyabet gelişme oranı %86 olarak belirlenmiştir.

Tamarix parviflora bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için gerçekleştirilen çalışma süresince yapılan ölçümler sonucunda elde edilen kan şekeri değerlerinin haftalık değişimi şekil 4.1'de ve kan şekeri ölçüm değerleri şekil 4.2'de gösterilmiştir. Kan şekeri değerlerinin ortalamaları, gruplardaki standart hata, minimum ve maksimum değerler tablo 4.4'de verilmiştir. Kan şekeri değerlerinin gruplar arasında aynı ölçüm dönemlerindeki farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi tablo 4.5'te ve aynı grup içindeki ayrı ölçüm dönemlerindeki farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi tablo 4.6'da verilmiştir.

Şekil 4.1. Kan şekeri değerlerinin haftalık değişimi



Şekil 4.2. Kan şekeri ölçüm değerleri



Şekil 4.2’de görüldüğü üzere bitki ekstresi verilen diyabetli gruplarda özellikle 30 g bitki ekstresi verilen grupta bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonraki I. ve IV ölçüm arasında kan şekeri değerlerinde belirgin bir artış gözlenmezken diyabetli kontrol grubu (su verilen)’nun I. ve IV. ölçümü arasında kan şekeri değerinde bir artış gözlenmiştir.

Tablo 4.4. Kan şekeri ölçüm değerleri ortalamaları (mg/dL)

Ölçümler Gruplar		Stz.Uygulanmadan Önceki Kan Şekeri Değerleri	Stz.Uygulandıktan Sonraki Kan Şekeri Değerleri*	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki I.Kan Şekeri Ölçümü**	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki II.Kan Şekeri Ölçümü**	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki III.Kan Şekeri Ölçümü**	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki IV.Kan Şekeri Ölçümü**
30g/LBit.Eks. Ver.Dia.Grp.	N	15	15	15	13	13	13
	Ort± SE	116,60±3,82	453,80±29,29	441,80±33,93	423,23±25,31	450,84±34,53	428,85±27,76
	Min	103,00	206,00	105,00	189,00	100,00	147,00
	Max	155,00	600,00	577,00	600,00	600,00	535,00
60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	N	15	15	12	10	9	9
	Ort± SE	117,29±1,99	428,57±40,08	409,50±46,02	486,00±18,93	432,78±49,73	493,89±23,77
	Min	106,00	143,00	97,00	392,00	66,00	391,00
	Max	132,00	600,00	599,00	566,00	580,00	600,00
120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp	N	15	14	14	14	13	11
	Ort± SE	116,38±1,58	447,67±28,93	439,19±28,05	455,35±24,04	483,38±16,89	487,64±17,17
	Min	105,00	152,00	93,00	234,00	401,00	399,00
	Max	126,00	600,00	600,00	600,00	589,00	563,00
Glibenklamid Ver.Dia.Grp.	N	11	10	10	10	9	8
	Ort± SE	96,27±2,36	330,80±34,17	119,91±17,18	118,70±12,87	109,22±7,86	108,50±13,41
	Min	84,00	206,00	52,00	78,00	74,00	73,00
	Max	107,00	522,00	218,00	224,00	157,00	184,00
Dia.Kont.Grp. (Su Ver.)	N	15	15	14	10	10	9
	Ort± SE	119,27±2,23	368,60±41,19	390,21±48,86	458,20±21,33	498,70±17,28	499,00±20,08
	Min	104,00	132,00	111,00	369,00	384,00	73,00
	Max	133,00	600,00	584,00	541,00	568,00	184,00
Kont.Grp. (60g/L Bit.Eks. Ver.)	N	10	10	10	10	10	10
	Ort± SE	114,00±2,13	118,10±2,54	115,70±2,32	114,50±1,65	107,00±2,18	106,70±2,51
	Min	104,00	105,00	105,00	108,00	95,00	95,00
	Max	124,00	131,00	126,00	122,00	119,00	118,00
Kont.Grp. (Su Ver.)	N	10	10	10	10	10	10
	Ort± SE	115,60±2,38	114,30±1,87	116,60±1,84	112,50±2,18	103,00±2,11	109,80±1,43
	Min	105,00	104,00	106,00	105,00	95,00	104,00
	Max	126,00	122,00	127,00	126,00	114,00	117,00

* Streptozotosin uygulanmasından 3 hafta sonra yapılan ölçüm

** Bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonra 1'er hafta ara ile yapılan ölçümler

Tablo 4.5. Kan şekeri değerlerinin gruplar arasında aynı ölçüm dönemlerindeki farklılığının karşılaştırılması

Kan Şekeri Ölçüm Zamanları	Deney Grupları	Deney Grupları						
		30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	60g/LBit.Eks. Ver.Dia.Grp	120g/LBit.Eks. Ver.Dia.Grp	Glibenklamid Grp.	Dia. Kont. Grp. (Su Ver.)	Kont.Grp. (60g/LBit.Eks. Ver.)	Kont.Grp (Su Ver.)
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki I.Kan Şekeri Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		1,000	1,000	0,000*	1,000	0,000*	0,000*
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	1,000		1,000	0,000*	1,000	0,000*	0,001*
	120g/LBit.Eks. Ver.Dia.Grp.	1,000	1,000		0,000*	1,000	0,000*	0,000*
	Glibenklamid Grp.	0,000*	0,000*	0,000*		0,002*	1,000	1,000
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	1,000	1,000	1,000	0,002*		0,002*	0,002*
	Kont.Grp.(60g/LBit.Eks. Ver.)	0,000*	0,000*	0,000*	1,000	0,002*		1,000
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,000*	0,001*	0,000*	1,000	0,002*	1,000	
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki II.Kan Şekeri Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		0,730	1,000	0,000*	0,999	0,000*	0,000*
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,730		1,000	0,000*	1,000	0,000*	0,000*
	120g/LBit.Eks. Ver.Dia.Grp.	1,000	1,000		0,000*	1,000	0,000*	0,000*
	Glibenklamid Grp.	0,000*	0,000*	0,000*		0,000*	1,000	1,000
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	0,999	1,000	1,000	0,000*		0,000*	0,000*
	Kont.Grp.(60g/LBit.Eks. Ver.)	0,000*	0,000*	0,000*	1,000	0,000*		1,000
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,000*	0,000*	0,000*	1,000	0,000*	1,000	
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki III.Kan Şekeri Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		1,000	1,000	0,000*	0,996	0,000*	0,000*
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	1,000		1,000	0,000*	0,997	0,004*	0,003*
	120g/LBit.Eks. Ver.Dia.Grp.	1,000	1,000		0,000*	1,000	0,000*	0,000*
	Glibenklamid Grp.	0,000*	0,003*	0,000*		0,000*	1,000	1,000
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	0,996	0,997	1,000	0,000*		0,000*	0,000*
	Kont.Grp.(60g/LBit.Eks. Ver.)	0,000*	0,004*	0,000*	1,000	0,000*		0,992
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,000*	0,003*	0,000*	1,000	0,000*	0,992	
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki IV.Kan Şekeri Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		0,843	0,824	0,000*	0,652	0,000*	0,000*
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,843		1,000	0,000*	1,000	0,000*	0,000*
	120g/LBit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,824	1,000		0,000*	1,000	0,000*	0,000*
	Glibenklamid Grp.	0,000*	0,000*	0,000*		0,000*	1,000	1,000
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	0,652	1,000	1,000	0,000*		0,000*	0,000*
	Kont.Grp.(60g/LBit.Eks. Ver.)	0,000*	0,000*	0,000*	1,000	0,000*		0,999
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,000*	0,000*	0,000*	1,000	0,000*	0,999	

*P<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi

Tablo 4.6. Kan şekeri değerlerinin aynı grup içinde farklı zamanlardaki ölçümlerinin arasındaki farklılığının karşılaştırılması

Deney Grupları	Ölçümler	Ölçümler				
		Stz.Verildikten Sonraki Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki I.Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki II.Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki III.Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki IV.Ölç.
30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		1,000	1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	1,000		0,099	1,000	0,346
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	1,000	0,099		1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	1,000	1,000	1,000		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	0,346	1,000	1,000	
60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		1,000	1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	1,000		1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	1,000	1,000		1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	1,000	1,000	1,000		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	1,000	1,000	1,000	
120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		1,000	1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	1,000		1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	1,000	1,000		1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	1,000	1,000	1,000		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	1,000	1,000	1,000	
Glibenklamid Ver.Kont.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		0,008*	0,002*	0,001*	0,005*
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	0,008*		1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	0,002*	1,000		1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,001*	1,000	1,000		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	0,005*	1,000	1,000	1,000	
Dia.Kont.Grp. (Su Ver.)	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		0,621	1,000	0,246	0,050
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	0,621		0,104	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	1,000	0,104		0,055	0,045*
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,246	1,000	0,055		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	0,050	1,000	0,045*	1,000	
Kont.Grp. (60g/L Bit.Eks. Ver.)	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		1,000	1,000	0,063	0,047*
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	1,000		1,000	0,812	0,287
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	1,000	1,000		0,144	0,399
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,063	0,812	0,144		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	0,047*	0,287	0,399	1,000	
Kont.Grp. (Su Ver.)	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		1,000	1,000	0,144	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	1,000		0,986	0,005*	0,156
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	1,000	0,986		0,373	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,144	0,005*	0,373		0,378
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	0,156	1,000	0,378	

*P<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi

Bitki ekstresi verilen grupların kendi içinde deneylere başlamadan önceki kan şekeri değerleri ile deney sonundaki kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gibi aynı ölçüm dönemleri içinde gruplar arasında kan şekeri değerleri bakımından istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Bununla beraber Glibenklamid verilen grubun deneye başlamadan önceki ve deney sonundaki kan şekeri değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bitki ekstresi verilen gruplar ve diyabetli kontrol grubu (su verilen) ile glibenklamid verilen grup arasında aynı ölçüm dönemleri bakımından kan şekeri değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Deney sonunda glibenklamid verilen grubun kan şekeri değeri ile diyabet geliştirilmeyen kontrol grubunun kan şekeri değeri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca bitki ekstresi verilen gruplar ile diyabet geliştirilen kontrol grubu (su verilen)'nun kan şekeri değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bitki ekstresi ve glibenklamid verilmeye başlandıktan sonraki ilk hafta ve bu ölçüm takip eden 3 hafta boyunca deneklerin ağırlık değerleri haftada bir kez olmak üzere toplam 4 kez ölçülmüştür. Deneyler süresince yapılan ağırlık ölçümlerinden elde edilen ağırlık değerlerinin ortalamaları, gruplardaki standart hata, minimum ve maksimum değerler tablo 4.7'de, ağırlık ölçüm değerlerinin gruplar arasında aynı ölçüm zamanlarındaki farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi tablo 4.8'de ve aynı grup içindeki ayrı ölçüm dönemlerindeki farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi tablo 4.9'da verilmiştir. Ayrıca ağırlık değerleri ölçümleri şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Ağırlık ölçüm değerlerinin ortalamaları (g)

Gruplar	Ölçümler	Stz.Uygulanmadan Önceki Ağırlık Değerleri	Stz.Uygulandıktan Sonraki Ağırlık Değerleri*	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki I. Ağırlık Ölçümü**	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki II. Ağırlık Ölçümü**	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki III. Ağırlık Ölçümü**	Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki IV. Ağırlık Ölçümü**
	N	15	15	15	13	13	13
30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Ort± SE	202,07±11,02	177,53±9,36	189,53±10,14	185,77±10,45	178,92±9,66	177,46±9,87
	Min	148,00	130,00	140,00	130,00	131,00	129,00
	Max	280,00	243,00	250,00	252,00	243,00	235,00
60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	N	15	15	12	10	9	9
	Ort± SE	164,40±10,18	156,00±11,54	163,93±11,63	166,36±12,72	147,50±4,97	148,60±6,48
	Min	116,00	108,00	114,00	122,00	122,00	131,00
120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp	Max	238,00	260,00	268,00	272,00	178,00	199,00
	N	15	14	14	14	13	11
	Ort± SE	194,60±11,13	161,73±7,77	173,33±8,96	169,00±9,32	169,83±9,66	163,36±10,04
Glibenklamid Ver.Dia.Grp.	Min	134,00	110,00	110,00	121,00	119,00	111,00
	Max	260,00	213,00	228,00	229,00	230,00	219,00
	N	11	10	10	10	9	8
Dia.Kont.Grp (Su Ver.)	Ort± SE	227,28±8,21	191,64±7,12	183,54±7,54	197,10±7,79	181,67±10,02	181,75±12,07
	Min	188,00	158,00	149,00	164,00	141,00	130,00
	Max	265,00	239,00	230,00	246,00	235,00	233,00
Kont.Grp. (60g/LBit.Eks. Ver.)	N	15	15	14	10	10	9
	Ort± SE	185,47±9,21	165,20±8,03	179,50±10,33	169,36±11,34	166,00±9,61	165,78±11,06
	Min	130,00	131,00	141,00	119,00	128,00	116,00
Kont.Grp. (Su Ver.)	Max	245,00	222,00	242,00	243,00	230,00	228,00
	N	10	10	10	10	10	10
	Ort± SE	181,20±11,66	192,40±10,59	203,40±13,09	211,30±13,71	209,20±13,74	214,00±14,79
Kont.Grp. (Su Ver.)	Min	136,00	150,00	154,00	157,00	157,00	158,00
	Max	230,00	233,00	252,00	260,00	259,00	270,00
	N	10	10	10	10	10	10
	Ort± SE	185,40±11,65	198,40±11,17	209,20±15,31	209,30±14,43	209,50 ±14,39	212,50±15,27
	Min	150,00	163,00	153,00	158,00	165,00	164,00
	Max	247,00	241,00	278,00	274,00	270,00	278,00

* Streptozotosin uygulanmasından 3 hafta sonra yapılan ölçüm

** Bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonra 1'er hafta ara ile yapılan ölçümler

Tablo 4.8. Ağırlık değerlerinin gruplar arasında aynı ölçüm zamanlarındaki farklılığının karşılaştırılması

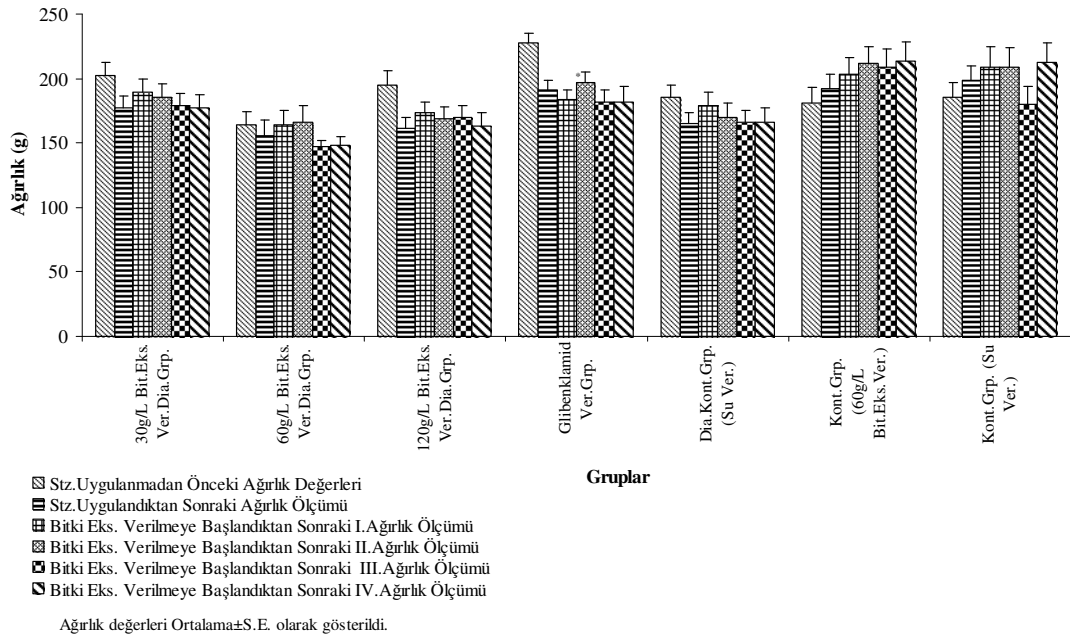
Ağırlık Ölçüm Zamanları	Deney Grupları	Deney Grupları						
		30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	20g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Glibenklamid Grp.	Dia.Kont.Grp. (Su Ver.)	Kont.Grp. (60g/L Bit.Eks. Ver.)	Kont.Grp (Su Ver.)
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki I. Ağırlık Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		0,910	0,997	1,000	1,000	1,000	0,999
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,910		1,000	0,980	1,000	0,529	0,471
	120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,997	1,000		1,000	1,000	0,806	0,736
	5 mg/kg Glibenklamid Grp.	1,000	0,980	1,000		1,000	0,993	0,972
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	1,000	1,000	1,000	1,000		0,979	0,942
	Kont.Grp.(60g/L Bit.Eks. Ver.)	1,000	0,529	0,806	0,993	0,979		1,000
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,999	0,471	0,736	0,972	0,942	1,000	
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki II. Ağırlık Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		0,998	0,997	1,000	0,999	0,972	0,992
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,998		1,000	0,676	1,000	0,423	0,549
	120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,997	1,000		0,484	1,000	0,359	0,497
	5 mg/kg Glibenklamid Grp.	1,000	0,676	0,484		0,706	1,000	1,000
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	0,999	1,000	1,000	0,706		0,463	0,600
	Kont.Grp.(60g/L Bit.Eks. Ver.)	0,972	0,423	0,359	1,000	0,463		1,000
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,992	0,549	0,497	1,000	0,600	1,000	
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki III. Ağırlık Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		0,188	1,000	1,000	1,000	0,860	0,881
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,188		0,704	0,194	0,914	0,028*	0,037*
	120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	1,000	0,704		1,000	1,000	0,492	0,536
	5 mg/kg Glibenklamid Grp.	1,000	0,194	1,000		0,999	0,940	0,949
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	1,000	0,914	1,000	0,999		0,349	0,390
	Kont.Grp.(60g/L Bit.Eks. Ver.)	0,860	0,028*	0,492	0,940	0,349		1,000
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,881	0,037*	0,536	0,949	0,390	1,000	
Bitki Eks. Verilmeye Başlandıktan Sonraki IV. Ağırlık Ölçümü	30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.		0,401	1,000	1,000	1,000	0,704	0,792
	60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	0,401		0,996	0,518	0,992	0,032*	0,046*
	120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	1,000	0,996		0,998	1,000	0,223	0,292
	5 mg/kg Glibenklamid Grp.	1,000	0,518	0,998		1,000	0,915	0,951
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	1,000	0,992	1,000	1,000		0,329	0,410
	Kont.Grp.(60g/L Bit.Eks. Ver.)	0,704	0,032*	0,223	0,915	0,329		1,000
	Kont.Grp.(Su Verilen)	0,792	0,046*	0,292	0,951	0,410	1,000	

*P<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi

Tablo 4.9. Ağırlık değerlerinin aynı grup içinde farklı zamanlardaki ölçümlerinin arasındaki farklılığının karşılaştırılması

Deney Grupları	Ölçümler	Ölçümler				
		Stz.Verildikten Sonraki Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki I.Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki II.Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki III.Ölç.	Bit.Eks.Verildikten Sonraki IV.Ölç.
30g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		0,001*	0,027*	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	0,001*		1,000	0,067	0,282
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	0,027*	1,000		0,040*	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	1,000	0,067	0,040*		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	0,282	1,000	1,000	
60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		0,036*	0,879	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	0,036*		0,477	0,125	0,324
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	0,879	0,477		1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	1,000	0,125	1,000		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	0,324	1,000	1,000	
120g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		0,015*	0,207	0,002*	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	0,015*		1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	0,207	1,000		1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,002*	1,000	1,000		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	1,000	1,000	1,000	
Glibenklamid Ver.Kont.Grp.	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		0,104	0,537	0,551	0,315
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	0,104		0,003*	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	0,537	0,003*		0,005*	0,019*
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,551	1,000	0,005*		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	0,315	1,000	0,019*	1,000	
Dia.Kont.Grp. (Su Ver.)	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		1,000	1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	1,000		0,098	0,330	0,352
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	1,000	0,098		0,879	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	1,000	0,330	0,879		1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	1,000	0,352	1,000	1,000	
Kont.Grp. (60g/L Bit.Eks. Ver.)	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		0,049*	0,006*	0,017*	0,017*
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	0,049*		0,001*	0,013*	0,012*
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	0,006*	0,001*		0,668	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,017*	0,013*	0,668		0,042*
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	0,017*	0,012*	1,000	0,042*	
Kont.Grp. (Su Ver.)	Stz.Ver.Sonraki Ölç.		1,000	0,168	0,142	0,142
	Bit.Eks.Ver. Sonraki I.Ölç.	1,000		1,000	1,000	1,000
	Bit.Eks.Ver. Sonraki II.Ölç.	0,168	1,000		1,000	0,731
	Bit.Eks.Ver. Sonraki III.Ölç.	0,142	1,000	1,000		0,695
	Bit.Eks.Ver. Sonraki IV.Ölç.	0,142	1,000	0,731	0,695	

*P<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi

Şekil 4.3. Ağırlık ölçüm değerleri

Diyabet geliştirilen gruplardaki deneklerde genel bir ağırlık kaybı gözlenmekle birlikte bitki ekstresi verilen deney gruplarındaki deneklerde bitki ekstresi verilmeye başlandıktan sonraki ilk 2 hafta boyunca bir ağırlık artışı gözlenmiş bu artış daha sonraki haftalarda izlenmemiştir. Diyabet geliştirilmeyen gruplardaki deneklerde düzenli bir ağırlık artış gözlenmiştir. Diyabet geliştirilmeyen kontrol grubu (bitki ekstresi verilen)'ndaki ağırlık artışları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte genel olarak gruplardaki ağırlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur.

4.2. Kan Biyokimyasal Değerleri

Deneyler sonunda sıçanlardan alınan kan örnekleriyle yapılan biyokimyasal analizler neticesinde; total kolesterol, trigliserid, kreatinin, BUN ve HDL değerleri belirlendi. Deneklerin kan biyokimyasal değerlerinin ortalamaları, gruplardaki standart hata, minimum ve maksimum değerler tablo 4.10'da ve biyokimyasal değerlerin gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.10. Kan biyokimyasal değerlerinin ortalamaları

Gruplar		Kreatinin (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	BUN (mg/dL)	HDL (mg/dL)
60g/L Bit.Eks.Ver. Dia. Grp.	N	10	10	10	10	10
	Ort± SE	0,34±0,04	51,90±5,72	422,40±75,05	34,00±2,41	31,90±2,89
	Min	0,10	26,00	120,00	20,00	10,00
	Max	0,50	82,00	930,00	48,00	42,00
Glibenklamid Ver. Grp.	N	10	9	7	10	10
	Ort± SE	0,25±0,03	82,78±13,32	412,43±135,88	27,00±1,86	47,60±2,78
	Min	0,10	39,00	77,00	14,00	36,00
	Max	0,40	140,00	973,00	35,00	63,00
Dia.Kont.Grp. (Su Ver.)	N	9	9	9	9	9
	Ort± SE	0,40±0,04	46,56±4,40	264,67±48,85	37,56±3,89	35,33±2,22
	Min	0,20	23,00	76,00	19,00	22,00
	Max	0,50	73,00	512,00	52,00	42,00
Kont.Grb. (Su Verilen)	N	9	9	9	9	9
	Ort± SE	0,34±0,02	29,56±1,48	104,11±7,23	20,78±1,53	25,00±1,41
	Min	0,30	23,00	69,00	16,00	21,00
	Max	0,40	36,00	151,00	30,00	32,00

Tablo 4.11. Kan biyokimyasal değerlerinin gruplar arasındaki farklılığının karşılaştırılması

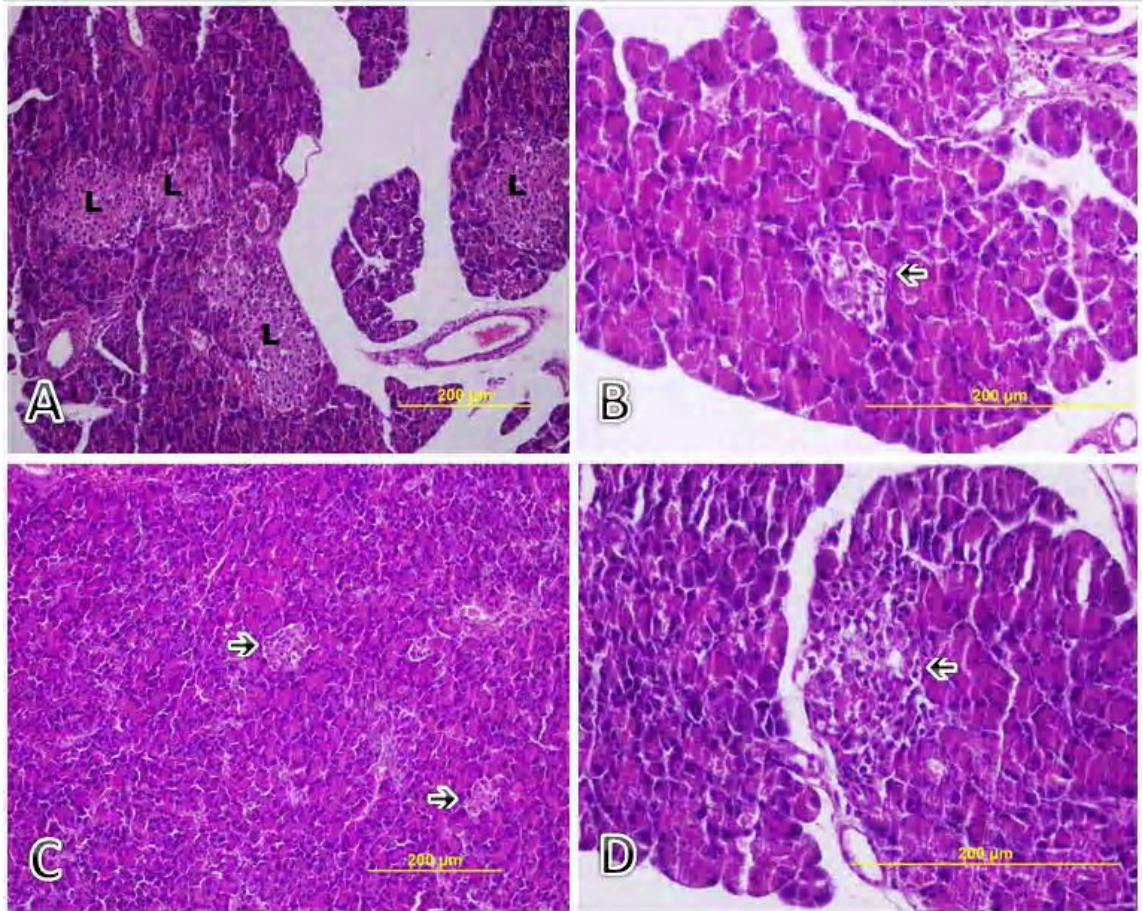
Biyokimyasal Analizler	Deney Grupları	Deney Grupları			
		60g/L Bit.Eks. Ver.Dia.Grp	Glibenklamid Ver.Grp.	Dia. Kont. Grp. (Su Ver.)	Kont.Grp (Su Ver.)
Kreatinin (mg/dL)	60g/L Bit.Eks.Ver.Dia.Grp.		0,441	0,869	1,000
	Glibenklamid Grp.	0,441		0,040*	0,105
	Dia.Kont.Grp.(Su Verilen)	0,869	0,040*		0,745
	Kont.Grp.(Su Verilen)	1,000	0,105	0,745	
Total Kolestrol (mg/dL)	60g/L Bit.Eks.Ver.Dia.Grp.		0,296	0,978	0,021*
	Glibenklamid Grp.	0,296		0,156	0,023*
	Dia.Kont.Grp.(Su Ver.)	0,978	0,156		0,027*
	Kont.Grp.(Su Ver.)	0,021*	0,023*	0,027*	
Trigliserid (mg/dL)	60g/L Bit.Eks.Ver.Dia.Grp.		1,000	0,463	0,013*
	Glibenklamid Ver.Grp.	1,000		0,916	0,327
	Dia.Kont.Grp.(Su Ver.)	0,463	0,916		0,064
	Kont.Grp.(Su Ver.)	0,013*	0,327	0,64	
BUN (mg/dL)	60g/L Bit.Eks.Ver.Dia.Grp.		0,189	0,972	0,002*
	Glibenklamid Ver.Grp.	0,189		0,174	0,111
	Dia.Kont.Grp.(Su Ver.)	0,972	0,174		0,014*
	Kont.Grp.(Su Ver.)	0,002*	0,111	0,014*	
HDL (mg/dL)	60g/L Bit.Eks.Ver.Dia.Grp.		0,006*	0,931	0,273
	Glibenklamid Ver.Grp.	0,006*		0,019*	0,000*
	Dia.Kont.Grp.(Su Ver.)	0,931	0,019*		0,010*
	Kont.Grp.(Su Ver.)	0,273	0,000*	0,010*	

*P<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi

4.3. Patoloji Bulguları

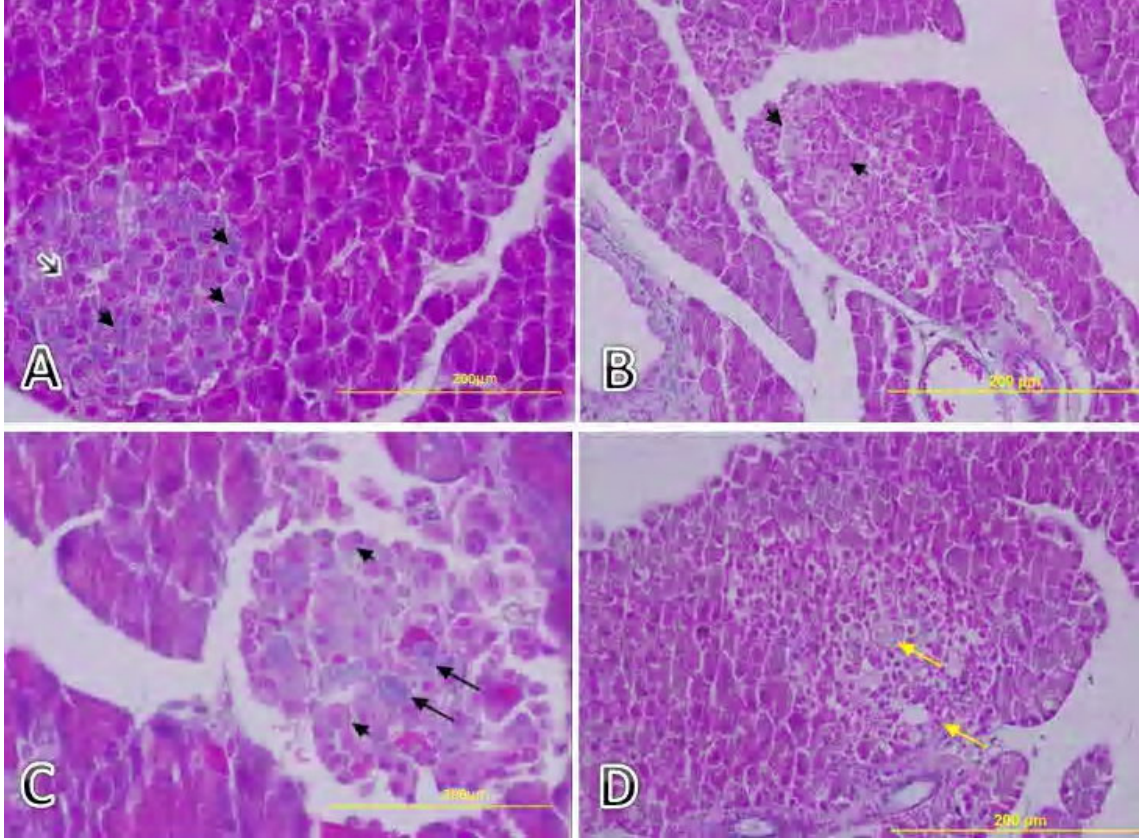
Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yapılan çalışmalar sonrasında (A) kontrol grubu (su verilen), (B) 60g/L bitki ekstresi verilen diyabetli grup, (C) glibenklamid grubu ve (D) diyabetli kontrol (su verilen) gruplarında bulunan deneklere eter anestezisi uygulandıktan sonra servikal dislokasyonla ötanazi uygulanmasını takiben alınan pankreasların histopatolojik incelenmesi sonucu elde edilen histolojik kesitler şekil 4.4. ve şekil 4.5'te verilmiştir.

Şekil 4.4. Sıçan pankreaslarının histolojik kesitleri (kontrol ve deney grupları)



*Hematoksilen-eosin boyaması. (A) Kont.Grp. (Su Verilen), (B) 60g/L Bit.Eks.Ver.Dia.Grp. (C) Glibenklamid Grp. (D) Dia.Kont.Grp. (Su Verilen). **Oklar:** Deney gruplarına ait kesitlerdeki adacık bölgeleri. (L) Langerhans adacıkları

Şekil 4.5. Sıçan pankreaslarının histolojik kesitleri (kontrol ve deney grupları)



*Gomori'nin kromlu hematoksilin-floksin boyaması. (A) Kont.Grp. (Su Verilen): adacığın merkezinde pembe granülleri ile tanınan α -hücreleri (ok) ve mor granülleri ile β -hücreleri (ok başları), (B) 60g/L Bit.Eks.Ver.Dia.Grp.: dejenerasyon alanları (Ok başları), (C) Glibenklamid Grp.: α -hücreleri (ok başları) ve β -hücreleri (ok), (D) Dia.Kont.Grp. (Su Verilen): dejenerasyon ve nekroz alanı (sarı ok).

Kontrol grubunda; rutin hematoksilin-eosin ile boyanan kesitlerde pankreasın ekzokrin bölümü ve langerhans adacıkları normal görünümdeydi. Langerhans adacıkları oval ya da yuvarlak ve sınırları belirgin olarak izlendiler (şekil 4.4.(A)). Deney gruplarında; hematoksilin-eosin boyama metodu ile langerhans adacıkları büzülmüş ve konturları düzensizleşmişti ve ayrıca kesitlerin çoğunda adacık sayısının oldukça azaldığı gözlemlendi. Adacık içindeki hücrelerin bir kısmı sitoplazmalarında eozinofilik materyal ve sitoplazmik boşluklar içermekteydi (şekil 4.4.(B-D)).

Gomori'nin kromlu hematoksilin-floksin boyama metodu ile β -hücreleri adacığın merkezinde mor renkte boyanan granülleri ile ve α -hücreleri ise pembe renkli

sitoplazmaları ile tanındılar (şekil 4.5.(A)). Deney gruplarında β -hücrelerinin sayısı oldukça azalmış ve çoğu alanda tamamen ortadan kalkmış durumdaydı (şekil 4.5.(B-D)). Mevcut adacıkların çoğunda dejeneratif ve nekrotik değişiklikler izlendi (şekil 4.5.(B-D)). Langerhans adacık hücrelerinin piknotik çekirdekler içerdiği gözlemlendi (şekil 4.5.(D)).

4.4. Akut Toksisite Bulguları

Tamarix parviflora DC. bitkisinin akut toksisitesini değerlendirmek için deneklere; 1 g/kg, 2 g/kg, 4 g/kg, 8 g/kg ve 16 g/kg dozunda bitki ekstresi 0.5 mL hacminde intragastrik tüp aracılığı ile oral yoldan verildi. Bitki ekstresi verildikten sonra 72 saat boyunca denekler genel durumu, toksik semptomlar ve mortalite oranı bakımından gözlenmiştir. Bu süre zarfında sadece 16 g/kg bitki ekstresi verilen gruptaki deneklerden ikisinde 6. saatten itibaren çevreye karşı ilgisizlik başlamıştır. Bunun dışında deney süresince deneklerde belirgin bir durum değişikliği ve ölüm gözlenmemiştir. Deney sonunda yapılan makroskopik incelemelerde de herhangi bir patoloji gözlenmemiştir.

5. TARTIŞMA SONUÇ

Ülkemizin farklı bölgelerinde diyabet tedavisi için halk arasında çeşitli bitkilerin kullanıldığı bilinmektedir. Halk arasında kullanılmakta olan bu bitkilerin antidiyabetik etkinliğini belirlemek için farklı deney hayvanları kullanılarak deneysel çalışmalar yapılmaktadır. *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin antidiyabetik etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada deney gruplarındaki sıçanlarda diyabet geliştirmek için uygulanan intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonunu takiben tablo 4.3'te de görüldüğü üzere deneklerin %86'sında diyabet gelişmiştir. Fox et al. (365) tarafından yapılan çalışmada streptozotosin enjeksiyonundan sonra sıçanların %88'inde diyabet geliştiğini bildirmiştir. Diyabet oluşturma oranımız literatürle uyumludur. Streptozotosin enjeksiyonundan sonra deneklerin bir kısmında diyabet gelişmeme olasılığı nedeniyle ve dönemsel denek kayıplarının çalışma sonucunda elde edilecek verilerin istatistiksel yorumunu olumsuz etkilememesi için diyabet oluşturulacak gruplardaki denek sayısı yüksek tutulmuştur.

Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini değerlendirmek için yapılan çalışma sonucunda bitkiden hazırlanan sulu etkstrenin diyabet oluşturulmuş sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir antidiyabetik etkinlik oluşturmadığı gözlenmiştir. Syed et al. (213) allokstanla diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Terminalia catappa* bitkisinin sulu ekstresini kullanarak yaptıkları çalışmada bu bitkinin antidiyabetik etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Kesari et al. (224) *Aegle marmelos* ve Adolfo et al. (225) *Malmea*

depressa bitkilerinin antidiyabetik etkisini belirlemek için sterptozotosinle diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda bu bitkilerin antidiyabetik etkinliğe sahip olduklarını göstermişlerdir.

Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkinlik oluşturmama nedeni olarak ekstre hazırlama yönteminin uygun olmayışı ya da ekstre yoğunluğunu yeterli olmayışı gösterilebilir. Nitekim Mohd Fadzelly et al. (401) *Strobilanthes crispus* bitkisinin kan şekeri üzerine olan etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada bu bitkinin 20 g'nın 1000 mL su içinde kaynatılması ile hazırlanan %2'lik konsantrasyonundaki sulu ekstresini kullanmışlardır. Pari et al. (214) *Cassia auriculata* bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada bu bitkinin 500 g'ı 1500 mL su içinde 60 C⁰'de ve 6 saat kaynattıktan sonra elde ettikleri ekstrenin suyunu uçurmak suretiyle oluşturdukları kuru ekstreyi distile suda çözerek kullandıklarını ifade etmişlerdir. İki farklı ekstre hazırlama yöntemi kullanılarak yapılan bu çalışmalarda çalışmacılar test etkileri bitkilerin kan şekerini düşürücü etkinlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için, bitki ekstresi %3, %6 ve %12'lik üç farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak kullanıldı. Çalışmada sonucunda ise *Tamarix parviflora* DC. bitkisi deneklerin kan şekeri değerleri üzerinde anlamlı bir etkinlik oluşturmadağı gözlemlendi. Mohd Fadzelly et al. (401) yaptıkları çalışmada *Strobilanthes crispus* bitkisinin %2'lik konsantrasyonda etkinlik gösterdiğini tespit etmelerine rağmen *Tamarix parviflora* DC. ile yapılan çalışmada daha yoğun konsantrasyonlarda ekstre kullanılmasına rağmen anlamlı bir etkinlik oluşmama nedeni bitkinin gerçekten böyle bir etkinliğinin olmaması şeklinde açıklanabileceği gibi farklı ekstre hazırlama yöntemleri kullanılmamasına bağlı olarak *Tamarix parviflora* DC. içerisinde yer alan ve antidiyabetik etkiyi oluşturabilecek etkin maddenin kullanılacak ekstreye geçmesinin sağlanamamış olması şeklinde de açıklanabilir.

Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yaptığımız çalışma sonucunda bitkinin anlamlı bir antidiyabetik etkinlik göstermemesinin diğer bir nedeni olarak; pankreasın β -hücrelerinin streptozotosin tarafından tamamen tahrip edilmesi ve bunun sonucunda da insülin salgısını uyarak etkinlik oluşturmaması muhtemel olan bitkinin bu etkisinin oluşturmaması şeklinde bir değerlendirme

yapılabilir. Bu görüşe uygun olarak, Sokeng et al. (364) yaptıkları bir çalışmada *Bridelia ndellensis* bitkisi ve glibenklamidin streptozotosinle diyabet geliştirilmiş sıçanlarda hipoglisemik etkisinin olmadığını rapor etmişler ve bu etkisizliğin nedeni olarak; streptozotosinin pankreasın insülin salgılayan β -hücrelerini tamamen tahrip etmesi ve buna bağlı olarak da kan şekerini düşürücü etkisini pankreasın insülin salgılayan β -hücrelerini uyarak oluşturan glibenklamidin bu etkisini oluşturmaması olarak değerlendirmişler ve aynı mekanizmanın *B. ndellensis* bitkisi içinde geçerli olabileceğini ifade etmişlerdir. Ancak *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yapılan çalışma sonucunda şekil 4.1’de görüldüğü üzere hiçbir uygulama yapılmadan önce grupların kan şekeri değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Streptozotosin enjeksiyonundan sonra diyabet oluşturulan gruplardaki kan şekeri değerlerindeki artış aynı seviyedeysen, diyabet geliştirilmeyen kontrol gruplarında kan şekeri değerlerinde bir değişiklik oluşmamıştır. Bitki ekstresi ve glibenklamid verilmeye başlandıktan sonraki haftalarda yapılan ölçümlerde ise glibenklamid verilen gruptaki deneklerin kan şekeri değerlerinin kontrol grubundaki deneklerin kan şekeri seviyesine düştüğü gözlenirken bitki ekstresi verilen diyabetli gruplardaki ve diyabetli kontrol grubu (su verilen)’nun kan şekeri seviyelerinin yüksekliğini sürdürdüğü gözlenmiştir. Bu durum ise *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin etkisizliğinin nedeni olarak; Sokeng et al. (364) yaptıkları çalışma sonucunda belirttikleri gibi pankreasın insülin salgılayan β -hücrelerinin tamamının tahrip olmasına bağlı olabileceği görüşünün, glibenklamidin kan şekerini düşürücü etki göstermesi ile elimine edilmesini sağlamıştır.

Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yapılan çalışma sonrasında şekil 4.2’de görüldüğü üzere grup I’deki deneklerin kan şekeri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma gözlenirken grup II, III ve V’teki deneklerin kan şekeri değerlerinde yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlenmektedir. Normal olarak daha yoğun konsantrasyonlarda bitki ekstresi verilen grup II ve III’te kan şekeri değerinin düşmesi beklenirken daha az konsantrasyonda bitki ekstresi verilen grup I’de kan şekeri değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşmesinin nedenin; deneklere ad-libitum olarak verilen bitki ekstresinin yoğun konsantrasyonlarının denekler tarafından daha az tüketilmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak

deneklerin tükettiği sıvı miktarı ölçülmemiş olması nedeniyle bu hususta kesin bir yargıya varmak mümkün olmamıştır.

Streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet modelleri şiddetli ağırlık kaybı ile karakterizedir. Diyabetli sıçanlardaki ağırlık kaybının nedeni ise yapısal proteinlerin diyabet nedeniyle parçalanması ve kayıp edilmesidir (367). Syed et al. (213) Terminalia catappa bitkisinin sulu ekstresini kullanarak yaptıkları çalışmada bu bitkinin deneklerin diyabet geliştikten sonraki dönemde ağırlık kaybını azaltıcı yönde etki oluşturduğunu göstermişlerdir. Pari et al. (214) Cassia auriculata çiçeklerinin sulu ekstresinin ve Ramesh ve Pugalendi (367) Umbelliferone'nun streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki ağırlık kaybını düzeltici etkisi olduğunu göstermişlerdir. Her iki çalışmada da ağırlık kaybını önleyici etkinin, antidiyabetik etkinlikle bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Tamarix parviflora DC. bitkisinin sulu ekstresinin diyabet geliştikten sonraki dönemde deneklerde gözlenen ağırlık kaybı üzerinde belirgin bir iyileştirici etkinliği olmadığını belirledik. Bu durum da; streptozotosinle diyabet oluşturulmuş sıçanlarda Tamarix parviflora DC. bitkisinin antidiyabetik etkisinin olmadığı yönündeki bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışma sonrasında deneklerden alınan kan örneklerinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesi sonucunda elde edilen serum trigliserit, total kolesterol, HDL, BUN ve kreatinin düzeyleri tablo 4.10'da verilmiştir. Trigliserit, total kolesterol, BUN ve HDL değerlerinin kontrol grubuna göre diğer deney gruplarında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kreatinin değeri bakımından ise gruplar arasında belirgin fark gözlenmemiştir. Buradan hareketle Tamarix parviflora DC. bitkisinin sulu ekstresinin trigliserit, total kolesterol, BUN, HDL değerleri üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Nazni et al. (226) Cynara Scolymus bitkisinin antidiyabetik etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada bu bitkinin trigliserit, total kolesterol ve HDL üzerine olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Syed et al. (213) Terminalia catappa bitkisinin sulu ekstresini kullanarak yaptıkları çalışmada bu bitkinin trigliserit, total kolesterol, HDL, BUN ve kreatinin değerleri üzerinde olumlu bir etki oluşturduğunu göstermişlerdir.

Deneklerin pankreaslarının histopatolojik incelemesi sonrasında elde edilen histolojik kesitler şekil 4.4. ve şekil 4.5'te gösterilmiştir. Diyabet oluşturulmayan kontrol grubunda bulunan deneklerin pankreas dokusu normal görünümünü sürdürürken diyabet oluşturulan deney gruplarında ise streptozotosinin etkisi ile oluşan i) langerhans adacıklarında büzülme ve konturlarında düzensizleşme, ii) adacık sayısında azalma, iii) adacık içindeki hücrelerin sitoplazmalarında eozinofilik materyal ve sitoplazmik boşluklar oluşması, iv) nekrotik değişiklikler oluşması, v) adacık hücrelerinin piknotik çekirdekler içermesi gibi dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Bu durum ise *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin streptozotosin enjeksiyonu sonucu oluşan pankreas dejenerasyonunda, herhangi bir rejeneratif etkinlik oluşturmamış olduğunu göstermektedir. Syed et al. (213) sıçanlarda alloxan kullanarak oluşturdukları diyabet modelinde sıçan pankreaslarında gelişen dejenerasyonu *Terminalia catappa* bitkisinin sulu ekstresinin tersine çevirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca Edem (368) *Persea americana* Mill. bitkisinin, Akpaso et al (369) *Vernonia amygdalina* ve *Gongronema latifolium* bitkilerinin, kimyasal olarak oluşturulmuş diyabet modellerinde tahrip olan pankreas dokusu üzerinde rejeneratif etki oluşturduğunu göstermişlerdir. Yapılan bu üç çalışmada da araştırmacılar şu ifadeye yer verilmişlerdir; bitkilerin pankreas üzerindeki rejeneratif etkinliğine bağlı olarak insülin salgısında bir artış olabileceği ve bu durumun ise bitkilerin oluşturduğu hipoglisemik etkinliğin mekanizmalarından birinin olabileceğidir. *Tamarix parviflora* DC. ekstresinin deneklerin pankreasında herhangi bir rejeneratif etki oluşturmaması ve buna bağlı olarak kan şekeri seviyesinde düşme gözlenmemesi olgusu literatürlerdeki hipoglisemik etki mekanizmalarından birinin de pankreas rejenerasyonu olabileceği ifadesi ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Tamarix parviflora DC. bitkisinin akut toksisitesini belirlemek için yapılan çalışmada kullanılacak bitki ekstresini hazırlamak için antidiyabetik etki çalışmasında kullanılan bitki ekstresi hazırlama yönteminden farklı bir yöntem kullanılmıştır. Antidiyabetik etkiyi belirlemek için kullanılan ekstre hazırlama yöntemi ile akut toksisiteyi belirlemek için kullanılacak konsantrasyonda ekstrenin elde edilememesi nedeniyle akut toksisite çalışmalarının başarısız olabileceğinden dolayı farklı bir ekstre hazırlama yöntemi kullanılmıştır. *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin akut toksisite çalışmaları sonucunda

deney gruplarında herhangi bir ölüm veya toksisite belirtisi gözlenmemiştir. Bu konudaki bulgularımız bitkinin akut toksik etkilerini ima etmemektedir.

Sonuç olarak; *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş deneklerde belirgin bir antidiyabetik ve kan biyokimyasal değerleri üzerinde olumlu bir etkisi belirlenememiştir. Bununla beraber halk arasında antidiyabetik etki elde etmek için kullanılmakta olan bu bitkinin deneysel olarak anlamlı etkinliğinin olmadığı bu çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca yapılan akut toksisite çalışmalarında *Tamarix parviflora* DC. bitkisinin akut toksik etkinliğinin bulunmadığı tespit edilmiş olması ise bitkinin farklı tıbbi amaçlar için kullanılmasına yönelik olarak yapılacak araştırmalarda engelleyici bir faktör olan toksik etkinin elemine edilmesini sağlamıştır.

6. KAYNAKLAR

200. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Mannig D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-316
201. Cardinal JW, Allan DJ, Cameran DP. Poly(ADP-ribose)polymerase activation determines strain sensitivity to streptozotocin-induced β cell death in inbred mice. *J Molecular Endocrinology* 1999; 22: 65-70
202. Hassan J, Mhamed M, Mohamed E. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2002; 81: 351-356
203. Maryam E, Arkam E, Hamidreza Z. Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetes rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 310-313
204. Heywood VH. *Flowering Plants Of The World*, BT Bastford Ltd, London, 1998: 109-111
205. Oleg P. *Ağaçlar ve Çalılar*, İbrahim B. TC Akdeniz Üniversitesi Basımevi, Antalya, 1989: 109-110
206. Seçmen Ö, Gemici Y, Görk G, et al. *Tohumlu Bitkiler Sistematığı* (6. baskı), Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2000: 210-211
207. Fornasari L. Ethology, field biology and host suitability of *coniatu repandus*, a natural enemy of tamarisk in France. *Bulletin of Insectology* 2004; 57 (2): 117-126
208. Mamıkoğlu NG. *Türkiye'nin Ağaçları ve Çalıları*, Ofset Filmcilik ve Matbaacılık San.ve Tic.Aş. İstanbul, 2007: 386-388

209. Sultanova N, Makhmoor T, Abilov Z.A, et al. Antioxidant and antimicrobial activities of *Tamarix ramosissima*. J Ethnopharmacol 2001; 78: 201-205
210. Malcangio M, Tomlinson DR. A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. Pain 1998; 76: 151-157
211. Tedong L, Dimo T, Dzeufiet PD, et al. Antihyperglycemic and renal protective activities of *Anacardium occidentale* (Anacardiaceae) leaves in streptozotocin induced diabetic rats. Afr J Trad 2006; 3 (1): 23-35
212. Abdel-Barry JA, Abdel-Hassan IA, Al-Hakiem MHH. Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. J Ethnopharmacol 1997; 58: 149-155
213. Syed MA, Vrushabendra SB, Gopkumar P, Chandrashekara VM. Anti-diabetic activity of *Terminalia catappa* linn. leaf extracts in alloxan-induced diabetic rats. Ir J Pharm & Ther 2005; 4: 36-39
214. Pari L. Latha M. Effect of *Cassia auriculata* flowers on blood sugar levels, serum and tissue lipids in streptozotocin diabetic rats. Singapore Med J 2002; 43(12): 617-621
215. Erenmemişoğlu A, Keleştimur F, Köker AH, et al. Hypoglycaemic effect of *Zizyphus jujuba* leaves. J Pharm. Pharmacol 1995; 47: 72-74
216. Lu B, Wu X, Tie X, Zhang Y, Zhang Y. Toxicology and safety of anti-oxidant of bamboo leaves. Part 1: Acute and subchronic toxicity studies on anti-oxidant of bamboo leaves. Food and Chem Toxicol 2005; 43: 783-792
217. Kılıç Ü. Diyabetes Mellituslu Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yaklaşımları, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara 2007: 3-10
218. Gürsoy S. İnsulin Kullanan Tip 1 Diabetik Hastalar ile Oral Antidiabetik Kullanan Tip 2 Diyabetik Hastaları Karşılaştırılarak, İnsulin Kullanımının Depresyon İçin Ek Bir Risk Faktörü Olup Olmadığının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2007: 3-35
219. Toprak OE. Diyabetik Ayak Tanısı ile Yatarak İzlenen Hastaların Klinik ve Mikrobiyolojik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir 2007: 2-13
220. Buyuran A. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Diabet Başlangıç Yaşının Komplikasyon Gelişme Süresine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2007: 2-12.

221. Elikara Y. Birinci Derece Yakınlarında Diabetes Mellitus Bulunan ve Bulunmayan Sağlıklı Bireylerde İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006: 30-42.
222. Turhan H. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Tedavi Şekline ve Hastalık Süresine Göre Depresyon ve Anksiyete, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2007: 3-10
223. İrer SV, Alper G. Deneysel Diyabet Modelleri. Türk Klinik Biyokimya Derg 2004; 2(3): 127-136
224. Özbek H, Öztürk M, Öztürk A, Ceylan E, Yener Z. Determination of lethal doses of volatile and fixed oils of several plants. East J Med 2004; 9(1): 4-6
225. Shoji T, Akazome Y, Kanda T, Ikeda M. The toxicology and safety of apple polyphenol extract. Food and Chem Toxicol 2004; 42(6): 959-967
226. Gülhan Kİ. Yeni Tanı Konmuş Tip 2 Diyabet Hastalarıyla Kontrollü ve Kontrolsüz Diyabet Hastalarının Homosistein ve Hba1c Düzeylerinin Diyabetin Kronik Komplikasyonlarıyla İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul 2007: 2-25
227. Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. J Ethnopharmacol 2002; 81: 81-100
228. Hala MH, Eman ME, Aataa AS. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of Zizyphus spina chirsti and Zizyphus jujuba in alloxan diabetic rats. Inter J Pharmcol 2006; 2(5): 563-570
229. Eidi A, Eidi M, Darzi R. Antidiabetic effect of Olea europaea L. in normal and diabetic rats. Phytotherapy Res 2009; 23(3): 347-350
230. Syed Faisal HZ, Kazuki Y, Makoto K, Usmanghani K, Sugiyama T. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against Helicobacter pylori. J Ethnopharmacol 2009; 121: 286-291
231. Amanda MH, Bruce AK, Jonathan MF. Assessment of tannin variation in Tamarisk foliage across a latitudinal. gradient. The Open Environmental & Biological Monitoring Journal 2011; 4: 32-35
232. Alejandro DB, Martha S.B. Genotoxicity of Streptozotocin. Mutation Res 2002; 512: 121-134

300. Kalem M, Sheema, Samard H, Bano B. Protective effects of *Piper nigrum* and *Vinca rosea* in alloxan induced diabetic rats. *Indian J. Physiol Pharmacol* 2005; 49(1): 65-71.
301. Sanchez de Medina F, Gamez MJ, Jimenez I, et al. Hypoglycemic activity of juniper “berries”. *Planta Med* 1994; 60(3): 197-200
302. Petlevski R, Hadzija M, Slijepcevic M, Juretić D, Petrik J. Glutathione S-transferase and malondialdehyde in the liver of NOD mice on short-term treatment with plant mixture extract P-9801091. *Phytother Res* 2003; 17(4): 311-314
303. Petlevski R, Hadzija M, Slijepcevic M, Juretic D. Effect of ‘antidiabetis’herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *J Ethnopharmacol* 2001; 75(2-3): 181-184
304. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia* 1990; 33(8): 462-464
305. Eddouks M, Maghrani M, Zeggwagh NA, Michel JB. Study of the hypoglycaemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 97: 391-395
306. McCue P, Kwon YI, Shetty K. Anti-diabetic and anti-hypertensive potential of sprouted and solid-state bioprocessed soubean. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14(2): 145-152
307. Gray AM, Flatt PR. Antihyperglycemic actions of *Eucalyptus globulus* (*Eucalyptus*) are associated with pancreatic and extra-pancreatic effects in mice. *J Nutr* 1998; 128: 2319-2323
308. Vuksan V, Sievenpiper JL. Herbal remedies in the management of diabetes: lessons learned from the study of ginseng. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(3): 149-160
309. Palit P, FrumanBL, Gray AI. Novel weight-reducing activity of *Galega officinalis* in mice. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(11): 1313-1319
310. Lemus L, Garcia R, Delvillar E, Knop G. Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phytother Res* 1999; 13(2): 91-94
311. Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Alarcon-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J Ethnopharmacol* 1995; 48(1): 25-32
312. Tapola N, Karvonen H, Niskanen L, Mikola M, Sarkkinen E. Glycemic responses of oat bran products in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 255-261
313. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci* 2002; 27(7): 703-714
314. Shabana NM, Mirhom YW, Genenah AA, Aboutabl EA, Amer HA. Study into wild Egyptian plants of potential medicinal activity. Ninth communication: hypoglycaemic activity

of some selected plants in normal fasting and alloxanised rats. Arch Exp Veterinarmed 1990; 44(3): 389-394

315. Nazini P, Vijayakumar TP, Alagianambi P, Amirthaveni M. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Cyanara scolymus* among selected type 2 diabetic individuals. Pakistan J Nutr 2006; 5(2): 147-151

316. El-Demerdash FM, Yousef MI, El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. Food Chem Toxicol 2005; 43(1): 57-63

317. Onal S, Timur S, Okutucu B, Zihnioğlu F. Inhibition of alpha-glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. Prep Biochem Biotechnol 2005; 35(1): 29-36

318. Yüksel B, Akbulut S, Keten A. Çam ökseotu (*Viscum album* ssp. *austriacum* (Wiesb) Vollman)'nun zararı, biyolojisi ve mücadelesi. SDÜ Orman Fak Derg 2005; 2: 111-124

319. İriadam M, Musa D, Gümüşhan H, Baba F. Effects of two Turkish medicinal plants *Artemisia herba-alba* and *Teucrium polium* on blood glucose levels and other biochemical parameters in rabbits. J Cell and Mol Biol 2006; 5: 19-24

320. Cignarella A, Nastasi M, Cavalli E, Puglisi L. Novel lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* L. leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidaemia: a comparison with ciprofibrate. Thromb Res 1996; 84(5): 311-322

321. Hussain Z, Waheed A, Qureshi RA, et al. The effect of medicinal plants of Islamabad and Murree region of Pakistan on insulin secretion from INS-1 cells. Phytother Res 2004; 18(1): 73-77

322. Gray AM, Flatt PR. Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant *Viscum album* (mistletoe). J Endocrinol 1999; 160(3): 409-414

323. Venkateswaran S, Pari L. Antioxidant effect of *Phaseolus vulgaris* in streptozotocin-induced diabetic rats. Asia Pac J Clin Nutr 2002; 11(3): 206-209

324. Bnouham M, Merhfour FZ, Ziyat A, et al. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. Fitoterapia 2003; 74(7-8): 677-681

325. Farzami B, Ahmadvand D, Vardasbi S, Majin FJ, Khaghani SH. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused islets of langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. J Ethnopharmacol 2003; 89(1): 47-53

326. Özsoy-Saçan Ö, Karabulut-Bulan Ö, Bolkent Ş, Yanardağ R, Özgey Y. Effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) on the liver of the diabetic rats: a morphological and biochemical study. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68(8): 1640-1648
327. Bolkent Ş, Yanardağ R, Tabakoğlu-Oğuz A, Özsoy-Saçan Ö. Effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. *Cicla*) extract on pancreatic B cells in streptozotocin-diabetic rats: a morphological and biochemical study. *J Ethnopharmacol* 2000; 73(1-2): 251-259
328. Jouad H, Maghrani M, Eddouks M. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2002; 81(3): 351-356
329. Takeuchi H, Mooi LY, Inagaki Y, He P. Hypoglycemic effect of a hot-water extract from defatted sesame (*Sesamum indicum* L.) seed on the blood glucose level in genetically diabetic KK-Ay mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65(10): 2318-2321
330. Singh N, Kamath V, Rajini PS. Attenuation of hyperglycemia and associated biochemical parameters in STZ-induced diabetic rats by dietary supplementation of potato peel powder. *Clin Chim Acta* 2005; 353(1-2): 165-175
331. Tonçer Ö, Kızıl S. Determination of yield and yield componenets in wild thyme (*Thymbra spicata* L. var. *spicata*) as influenced by development stages. *Hort Sci (Prague)* 2005; 32(3): 100-103
332. Vijayakumar MV, Singh S, Chhipa RR, Bhat MK. The hypoglycaemic activity of fenugreek seed extract is mediated through the stimulation of an insulin signalling pathway. *Br J Pharmacol* 2005; 146(1): 41-48
333. Mohammad S, Taha A, Bamezai RN, BAguer NZ. Modulation of glucose transporter (GLUT4) by vanadate and *Trigonella* in alloxan-diabetic rats. *Life Sci* 2006; 78(8): 820-824
334. Yoshikawa M, Murakami T, Kishi A, Kageura T, Matsuda H. Medicinal flowers. III. Marigold (1): hypoglycaemic, gastic emptying inhibitory and gastroprotective principle and new oleanane-type triterpene olgioglycosides, calendasaponins A, B, C and D from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chem Pharm Bull* 2001; 49: 863-870
335. Gomes A, Vedasiromoni JR, Das M. Sharma RM, Ganguly DK. Anti-hyperglycemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *J Ethnopharmacol* 1995; 45(3): 223-236
336. Teotia S, Singh M, Hypoglycemic effect of *Prunus amygdalus* seeds in albino rats. *Indian J Exp Biol* 1997; 35: 295-296
337. Sekar DS, Sivagnanam K, Subramanian S. Antidiabetic activity of *Momordica charantia* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmazie* 2005; 60(5): 383-387

338. Ahmed I, Adeghate E, Cummings E, Sharma AK, Singh J. Beneficial effects and mechanism of action of *Momordica charantia* juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. *Mol Cell Biochem* 2004; 261(1-2): 63-70
339. Cummings E, Hundal HS, Wackerhage H, et al. *Momordica charantia* fruit juice stimulates glucose and amino acid uptakes in L6 myotubes. *Mol Cell Biochem* 2004; 261(1-2): 99-104
340. Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA, Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2000; 71(1-2): 325-330
341. Lemhadr A, Zeggwagh NA, Maghrani M, et al. Hypoglycaemic effect of *Calamintha officinalis* Moench. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm Pharmacol* 2004; 56(6): 795-799
342. Lemhadri A, Zeggwagh NA, Maghrani M, Jouad H, Eddouks M. Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region. *J Ethnopharmacol* 2004; 92(2-3): 251-256
343. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(1): 101-105
344. Gray AM, Flatt PR. Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (coriander). *Br J Nutr* 1999; 81(3): 203-209
345. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2004; 92: 1–21
346. Jafri MA, Aslam M, Javed K, Singh S. Effect of *Punica granatum* Linn. (flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2000; 70(3): 309-314
347. Das AK, Mandal SC, Banerjee SK, et al. Studies on the hypoglycaemic activity of *Punica granatum* seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytother Res* 2001; 15(7): 628-629
349. Jia W, Gao W, Tang L. Antidiabetic Herbal Drugs Officially Approved in China. *Phytother Res* 2003; 17: 1127-1134
352. Korkmaz H, Gurdal A. Effect of *Artemisia santonicum* L. on blood glucose in normal and alloxan-induced diabetic rabbits. *Phytother Res* 2002; 16(7): 675-676
353. Bilbis LS, Shehu RA, Abubakar MG. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of aqueous extract of *Arachis hypogaea* in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2002; 9(6): 553-555

354. Yanardağ R, Bolkent S, Tabakoğlu-Oguz A, Özsoy-Saçan Ö. Effects of *Petroselinum crispum* extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(8): 1206-1210
355. Sepici A, Gürbüz I, Çevik C, Yeşilada E. Hypoglycaemic effects of Myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2004; 93(2-3): 311-318
356. Gharaibeh MN, Elayan HH, Salhab AS, Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*. *J Ethnopharmacol* 1988; 24(1): 93-99
357. Sachdewa A, Khemani L.D, A preliminary investigation of the possible hypoglycemic activity of *Hibiscus rosa-sinensis*. *Biomed Environ Sci* 1999; 12(3): 222-226
358. Jung M, Park M, Lee HC, et al. Antidiabetic Agents from Medicinal Plants. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1203-1218
359. Tsutsumi T, Kobayashi S, Liu YY, Kontani H. Anti-hyperglycemic effect of fangchinoline isolated from *Stephania tetrandra* radix in streptozotocin-diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(3): 313-317
360. Kawabata J, Mizuhata K, Sato E, et al. 6-hydroxyflavonoids as alpha-glucosidase inhibitors from marjoram (*Origanum majorana*) leaves. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67(2): 445-447
361. Matsuda H, Nishida N, Yoshikawa M. Antidiabetic principles of natural medicines. V.1) Aldose reductase inhibitors from *Myrcia multiflora* DC. (2): Structures of Myrciacitrins III, IV, and V. *Chem Pharm Bull* 2002; 50(3): 429-431
362. Kofi N, Édouard KK, Kouassi K. Ethnobotanical Study of Plants Used to Treat Diabetes, in Traditional Medicine, by Abbey and Krobou People of Agboville (Côte-d'Ivoire). *Am J Sci Res* 2009; 4: 45-58
363. Mohammadi J, Saadipour K, Delaviz H, Mohammadi B. Anti-diabetic effects of an alcoholic extract of *Juglans regia* in an animal model. *Turk J Med Sci* 2011; 41 (4): 685-691
364. Sokeng SD, Rokeya B, Mostafa M, et al. Antihyperglycemic effect of *Bridelia ndellensis* ethanol extract and fractions in streptozotocin-induced diabetic rats. *Afr J Trad CAM* 2005; 2 (2): 94-102
365. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-316
366. Al-Amiery AAH, Al-Temimi AA, Wagaa RI, Abood H. A study of the biological activities of *Avena sativa* extracts. *Afr J Pure Appl Chem* 2010; 4(3): 31-34

367. Ramesh B, Pugalendi KV. Antihyperglycemic Effect of Umbelliferone in Streptozotocin-Diabetic Rats. *J Med Food* 2006; 9 (4): 562-566
368. Edem DO. Hypoglycemic Effects of Ethanolic Extracts of Alligator Pear Seed (*Persea Americana* Mill) in Rats. *Eur J Sci Res* 2009; 33(4): 669-678
369. Akpaso MI, Atangwho IJ, Akpantah A, et al. Effect of Combined Leaf Extracts of *Vernonia amygdalina* (Bitter Leaf) and *Gongronema latifolium* (Utazi) on the Pancreatic β -Cells of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Br J Med Med Res* 2011; 1(1): 24-34
371. Hadden DR. Goat's rue-French lilac-Italian fitch-Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: The Edinburgh connection. *J R Coll Physicians Edinb* 2005;35:258-260
401. Mohd Fadzelly AB, Asmah R, Fauziah O. Effects of *Strobilanthes crispus* Tea Aqueous Extracts on Glucose and Lipid Profile in Normal and Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2006; 61: 7-12

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Serkan ŞAHİN
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum Tarihi ve Yeri: 04 Aralık 1978, Kırşehir
Medeni Durumu: Evli
Tel: +90 352 320 28 63

email: serkansahin42@hotmail.com

Yazışma Adresi: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Söğütözü Mh. 2176 Sk. No:5
Çankaya/Ankara

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Sağlık Bilimler Enstitüsü	2003
Lisans	U.Ü.Veteriner Fakültesi	2001
Lise	Mucur Sağlık Mes.Lis., Kırşehir	1996

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010- Halen	İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü	Veteriner Hekim
2002-2010	Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi	Sağlık Memuru

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

- Şahin S. Gültekin H. Streptozotosinle Diabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Venlafaksin'in Antinöroseptif Etkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2003;12(3):64-69.
- Gültekin H. Şahin S. Budak N. Beslenme davranışı: farmakolojik hedef moleküller. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2004;13:77-87.
- Gültekin H. Şahin S. Oreksinler (hipokretinler): Obezite tedavisinde yeni hedef moleküller. Genel Tıp Derg. 2005;15(2):85-90.