



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**ANADOLUDA GIDA OLARAK KULLANILAN BAZI
BİTKİLERİN *IN-VITRO* ANTİDİYABETİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Melike KARACA

Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

İzmir
2022

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**ANADOLUDA GIDA OLARAK KULLANILAN BAZI
BİTKİLERİN *IN-VITRO* ANTİDİYABETİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Melike KARACA

Danışman
Prof. Dr. Canan KARAALP

Farmasötik Botanik Anabilim Dalı
Farmasötik Botanik Tezli Yüksek Lisans Programı

İzmir
2022

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Prof.Dr. Canan KARAALP

(Danışman)

Üye : Doç. Dr. Bintuğ ÖZTÜRK

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ezgi BELLİKCI-KOYU

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih: 08/02/2022

Önsöz

Lisansüstü eğitimimde değerli hocalarımdan edineceğim her yeni bilgi için merak ve ilgi ile sürecimi tamamlarken, açıkçası tez çalışmalarım süresince bu yolun daha çok özveri, çaba ve sabırla kat edilebileceğini anladım. Bu süreçte rehberliği sayesinde odaklanarak devam edebilmemi sağlayan, yaşanan her sorunda çözüm önerileri ile yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini aktaran tez danışmanım Prof. Dr. Canan KARAALP'e sonsuz teşekkürler.

Pandemi koşullarında yürüttüğümüz tez çalışmamızda, veritabanından elde ettiğimiz etnobotanik verilerden bitkisel materyal seçimine kadar yoğun bir kaynak tarama gerekti. Ardından arazi çalışmaları ile bitki temini yapıp ekstraksiyon işlemi uygulandı, devamında da enzim çalışması ve toplam fenol madde tayini yapıldı. Sıralı ekstraksiyon yöntemi ile elde ettiğimiz bitki ekstraktlarının enzim çalışması da planlanmaktadır. Yaptığımız bu çalışmanın hem araştırmacılar hem de ülkemiz için faydalı olmasını umuyorum.

İzmir, 1.03.2022

MELİKE KARACA

Özet

Anadolu'da Gıda Olarak Kullanılan Bazı Bitkilerin In-Vitro Antidiyabetik Aktivitelerinin Araştırılması

Bu çalışmada, Anadolu'da diyabete karşı geleneksel olarak kullanılan bitkilerden *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* meyveleri ve tohumları ile *Amygdalus communis* L. tohumları ve tohum kabukları "Türkiye'nin Etnobotanik Veri Tabanı"nda yapılan tarama ile araştırma materyali olarak belirlenmiştir. Örneklerden, hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su ekstreleri 2 farklı yöntemle hazırlanmıştır. Ekstrelerin total fenolik içerikler spektroskopik yöntemle belirlenmiştir. Elde edilen ekstrelerin *in vitro* antidiyabetik etki potansiyellerini belirlemek amacıyla α -glukozidaz inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. *C. mahaleb* meyvelerinin etanol ekstresinde %21.89, *C. mahaleb* tohumlarının su ekstresinde %7.15, *A. communis* tohumlarının su ekstresinde ise %7.24 oranında α -glukozidaz enzim inhibitör aktivite saptanmıştır (1.6 mg/ml akarboz: %74.60).

Anahtar Kelimeler; Diyabet, α -glukozidaz, Etnobotanik, Tıbbi bitki

Abstract

Investigation of *In-Vitro* Antidiabetic Activities of Some Plants Used as Food in Anatolia

In this study, *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* fruits and seeds, *Amygdalus communis* L seeds and seed pods, which are traditionally used against diabetes in Anatolia, were determined as research material by scanning the "Ethnobotanical Database of Turkey". From these samples, heksane, dichloromethane, ethanol, ethanol:water (80:20) and water extracts were prepared with two different methods. Total phenolic contents of extracts were determined by spectrophotometric method. In order to determine the *in vitro* antidiabetic effect potential of the obtained extracts, α -glucosidase inhibitory activities were investigated. The α -glucosidase enzyme inhibitory activity was found to be 21.89% in the ethanol extract of *C. mahaleb* fruits, 7.15% in the water extract of the *C. mahaleb* seeds, and 7.24% in the water extract of the *A. communis* seeds (1.6 mg/ml acarbose: 74.60%).

Keywords; Diabetes, α -glucosidase, Ethnobotany, Medicinal plant

İçindekiler

Önsöz.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	IV
İçindekiler	V
Tablolar Dizini.....	VII
Şekiller Dizini	VIII
Resimler Dizini	IX
Grafikler Dizini	X
Kısaltma Listesi	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Problemi.....	1
1.2. Araştırmanın Sorusu	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	3
1.4. Araştırmanın Varsayımları.....	3
1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları	3
1.6. Araştırmanın Amacı	4
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Etnobotanik	4
2.1.1. Dünya’da ve Türkiye’de Etnobotanik.....	4
2.1.2. Etnobotanik ve Diyabet	5
2.2. Diabetes Mellitus(DM).....	6
2.2.1. DM Tanım, Tarihçe	6
2.2.2. DM Epidemiyoloji	6
2.2.3. DM Sınıflandırması.....	7
2.2.4. Tanı kriterleri.....	9
2.2.5. DM’un Komplikasyonları	9
2.2.6. DM’un Tedavisi.....	9
2.3. Tez Kapsamında Kullanılan Bitkilerin Botanik ve Etnobotanik Özellikleri ..	11
2.3.1. <i>Cerasus mahaleb</i> var. <i>mahaleb</i> Botanik ve Etnobotanik Özellikleri	11

2.3.2. <i>Amygdalus communis</i> L. Botanik ve Etnobotanik Özellikleri.....	13
2.4. <i>In-vitro</i> Antidiyabetik Aktivite Araştırma Metotları.....	15
2.4.1. α -glukozidazın Karbonhidrat Metabolizmasındaki Yeri.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. Kullanılan Gereçler.....	16
3.2. Bitkisel Materyal	17
3.3. Ekstraksiyon İşlemleri.....	18
3.3.1. Total Ekstraksiyon İşlemleri.....	19
3.3.2. Sıralı Ekstraksiyon İşlemleri.....	20
3.4. Toplam Fenolik Madde Tayini Protokolü Belirlenmesi	21
3.4.1. Toplam Fenolik Madde Ekstraksiyon Yöntemi	21
3.4.2. Toplam Fenolik Madde Tayini	21
3.5. α -glukozidaz İnhibisyonu Protokolü Belirlenmesi.....	22
4. BULGULAR.....	24
4.1 Bitkisel Materyaller	24
4.2 Ekstraksiyon Çalışmaları.....	30
4.3 Toplam Fenolik Madde Analizi	40
4.4 Ekstrelerin α -glukozidaz İnhibitör Aktivitesi	47
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	61
Kaynaklar	64
Teşekkür	73
Özgeçmiş	74

Tablolar Dizini

Sayfa

Tablo 1. <i>Cerasus mahaleb</i> sistematik sınıflandırması	11
Tablo 2. <i>Amygdalus communis</i> sistematik sınıflandırması	13
Tablo 3. <i>C. mahaleb</i> meyve liyofilizasyon sonuçları	27
Tablo 4. <i>C. mahaleb</i> tohum liyofilizasyon sonuçları	28
Tablo 5. <i>A. communis</i> tohum liyofilizasyon sonuçları	29
Tablo 6. <i>A. communis</i> tohum kabuğu kurutma sonuçları	30
Tablo 7. <i>C. mahaleb</i> meyve % ekstraksiyon verimleri	33
Tablo 8. <i>C. mahaleb</i> tohum % ekstraksiyon verimleri	34
Tablo 9. <i>A. communis</i> tohum % ekstraksiyon verimleri	35
Tablo 10. <i>C. mahaleb</i> meyve % sıralı ekstraksiyon verimleri	36
Tablo 11. <i>C. mahaleb</i> tohum % sıralı ekstraksiyon verimleri	37
Tablo 12. <i>A. communis</i> tohum % sıralı ekstraksiyon verimleri	38
Tablo 13. <i>A. communis</i> tohum kabuğu % sıralı ekstraksiyon verimleri	39
Tablo 14. Total ekstrelerin toplam fenolik madde içeriği analiz sonuçları (mg GAE/100g örnek)	42
Tablo 15. Sıralı ekstrelerin toplam fenolik madde içeriği analiz sonuçları (mg GAE/100g örnek)	43
Tablo 16. <i>C. mahaleb</i> meyve ekstrelerinin α -glukozidaz inhibitör aktivitesi ...	48
Tablo 17. <i>C. mahaleb</i> tohum ekstrelerinin α -glukozidaz inhibitör aktivitesi	49
Tablo 18. <i>A. communis</i> tohum ekstrelerinin α -glukozidaz inhibitör aktivitesi .	50

Şekiller Dizini

Sayfa

Şekil 1. <i>C. mahaleb</i> var. <i>mahaleb</i> Türkiye'deki yayılışı	12
Şekil 2. <i>A. communis</i> L. Türkiye'deki yayılışı	14
Şekil 3. % inhibisyon hesaplama formülü	23
Şekil 4. Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon uygulanan <i>C. mahaleb</i> meyve ekstrelerinin toplam fenolik madde değişimi	44
Şekil 5. Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon uygulanan <i>C. mahaleb</i> tohum ekstrelerinin toplam fenolik madde değişimi	45
Şekil 6. Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon uygulanan <i>A. communis</i> tohum ekstrelerinin toplam fenolik madde değişimi	46

Resimler Dizini

	Sayfa
Resim 1. <i>Cerasus mahaleb</i> var. <i>mahaleb</i>	11
Resim 2. <i>Amygdalus communis</i> L.	13
Resim 3. <i>C. mahaleb</i> tüm meyve (a), çekirdeksiz meyve(b), çekirdek (c), temizlenmiş çekirdek (d), çekirdeksiz tohum (e) ve tohum kabuğu (f)	24
Resim 4. <i>C. mahaleb</i> liyofilize meyve (a) ve liyofilize tohum (b)	25
Resim 5. <i>A. communis</i> tüm tohum (a), tohum (b), tohum kabuğu (c)	25
Resim 6. <i>A. communis</i> liyofilize tohumlar	26
Resim 7. <i>A. communis</i> kurutulmuş tohum kabukları	26
Resim 8. <i>C. mahaleb</i> tohumları	30
Resim 9. <i>C. mahaleb</i> meyve hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su ekstreleri	31
Resim 10. <i>A. communis</i> tohum ekstresinin evaporasyonu	31
Resim 11. <i>C. mahaleb</i> meyve ekstrlerinin evaporasyonu	32
Resim 12. <i>C. mahaleb</i> meyve hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su ekstreleri	32
Resim 13. <i>C. mahaleb</i> meyve, <i>C. mahaleb</i> tohum, <i>A. communis</i> tohum ve <i>A.</i> <i>communis</i> tohum kabuğu ekstrlerinin toplam fenolik madde ekstraksiyonu	40
Resim 14. <i>C. mahaleb</i> meyve, <i>C. mahaleb</i> tohum, <i>A. communis</i> tohum ve <i>A.</i> <i>communis</i> tohum kabuğu ekstrlerinin toplam fenolik madde tayini ekstrleri	41
Resim 15. Mikroplaka kuyucuklarına ekim işlemleri	47

Grafikler Dizini

Sayfa

Grafik 1. Gallik asit'in kalibrasyon eğrisi 41



Kısaltma Listesi

ADA	:	Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
APG	:	Açlık Plazma Glikozu
DI	:	Desilitre
DM	:	Şeker Hastalığı (Diabetes Mellitus)
DÖPAG	:	Diyabet Önleme Programı Araştırma Grubu
DPP-IV	:	Dipeptidil Peptidaz-IV
EtOH	:	Etanol
FAO	:	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization)
GAE	:	Gallik Asit Eşdeğeri
GDM	:	Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gestational Diabetes Mellitus)
GLUT4	:	Glikoz Taşıyıcı Tip 4 (Glucose transporter type 4)
Gr	:	Gram
HbA1c	:	Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
IC ₅₀	:	%50 İnhibitör Konsatrasyon
IDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
Kg	:	Kilogram
LADA	:	Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)
LDL	:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
Mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
Mmol	:	Milimol

NPH	:	Nötral Protamin Hagedorn
OAD	:	Oral Antidiyabetik
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi (Oral Glucose Tolerance Test)
PPG	:	Postprandiyal Glikoz
RSS	:	Relatif Standart Sapma
Sa	:	Saat
STEPS	:	Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Prevalansı Hanehalkı Sağlık Araştırması (STEPwise approach to surveillance)
TBT	:	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEKHARF	:	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TFA	:	Trifloraasetik Asit
TG	:	Trigliserit
TURDEP-II	:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
2. sa PG	:	2. saat Plazma Glikozu
μL	:	Mikrolitre

GİRİŞ

1.1. Araştırmanın Problemi

Diyabet, kan şekerinin hücre içine geçişi ve kullanımında yaşanan kusur nedeniyle hiperglisemi olarak adlandırılan, yüksek kan şekeri seviyeleri gösteren klinik bulgular ile karakterize, kronik ve metabolik bir hastalıktır. Hipergliseminin meydana gelmesindeki etmenler glukozun hücre içine alımı ve hücrede kullanımını sağlayan insülin hormonunun pankreasın beta hücrelerinden sekresyonunda eksiklik ve/veya hedef dokuların insüline karşı duyarsızlaşmasıdır (Maqbool, Munir ve Puri, 2019).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-[IDF]) tarafından 2021 yılında yayımlanan 10. Diyabet Atlası'na göre, 2000'de 151, 2006'da 246, 2011'de 366, 2017'de 475 ve 2019'da da 463 milyon olan diyabetli kişi sayısının 2021 yılı itibari ile henüz tanı almamış 240 milyon kişiyle birlikte yaklaşık 537 milyona ulaştığı tahmin edilmektedir. Diyabet hastalığının yayılış hızının gelecekte de yükselerek devam edeceği ve 2030'a kadar 643, 2045'e kadar ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (IDF, 2021). Türkiye'de 2021 yılı itibari ile diyabetli kişi sayısının 9 milyon olduğu, 2045 yılında 13.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (IDF, 2021).

Diyabet insidansının hızla artmasının yanı sıra, diyabet hastalığı ve geliştirdiği komplikasyonlar sonucunda gelişen ölümlerde Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-[WHO]) tarafından açıklanan verilerine göre 2000-2016 yılları arasında %5 artış olduğu, 2019 yılında da 1.5 milyon ölümün doğrudan diyabet hastalığından kaynaklandığı bildirilmiştir (WHO, 2021). 2010 yılında yayınlanan "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-II (TURDEP-II)" sonuçlarına göre Türkiye'de 6.503.027 diyabet hastasının bulunduğu rapor edilmiştir (Satman ve ark., 2013).

Türkiye'nin de dahil olduğu 38 ülkede gerçekleştirilen Discover çalışmasına göre, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon prevalansının %18.8, (%7.7 periferik nöropati, %5.0 diyabetik nefropati), makrovasküler komplikasyonların prevalansının %12.7 (koroner arter hastalığı %8.2, kalp yetmezliği %3.3) olduğu bildirilmiştir

(Kosiborod ve ark., 2018). Diyabet hastalığına ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlara yönelik yapılan sağlık harcamaları dünya genelinde yıllık toplam 966 milyar doları bulmakta, ve sürdürülemez bir ekonomik yük oluşturmaktadır (IDF, 2021).

Yüksek tokluk kan şekeri seviyesi anlamına gelen postprandial hiperglisemiye optimal glikoz değerlerinde tutmak, diyabete bağlı gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinin düşürülmesinde açlık hiperglisemisini kontrol altına almaktan çok daha etkili görülmektedir (Joshi ve ark., 2015).

Postprandial hiperglisemiye önlemede kullanılacak OAD (Oral antidiyabetik) içinde α -glukozidaz enzim inhibitörlerinin en etkili seçenek olduğu bildirilmektedir (Cai ve ark., 2017).

α -glukozidaz enzim inhibitörleri bu etkiyi insan ince bağırsak epiteli üzerindeki fırçamsı kenara yerleşerek besinlerle alınan karbonhidratlardan oligosakkarit ve disakkaritlerin parçalanıp monosakkaritlere dönüşmesini sağlayan α -glukozidaz enzimini tersine çevrilebilir ve yarışmalı bir şekilde inhibe ederek göstermektedir (William-Olsson, 1985).

Enzim inhibisyonu sayesinde monosakkaritlere parçalanması geçici olarak engellenen polimerik yapıdaki karbonhidratlar, bağırsak lümeninden absorbe edilemedikleri için kan glukoz seviyesinin yükselmesi yavaşlatılmış olur ve postprandiyal hiperglisemide etkin bir kontrol sağlanır (Soyer, Ayan, 2020).

Bu çalışmada, “Türkiye Etnobotanik Bibliyografyası”nda yer alan ve halk arasında şeker hastalığına karşı kullanım kaydı olan bitkiler arasından seçilen *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* meyveleri ve tohumları ile *Amygdalus communis* L. tohumları ve tohum kabuklarının α -glukozidaz enzim inhibitör aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.2. Araştırmanın Sorusu

Halk arasında şeker hastalığına karşı kullanılan bitkisel drogların şeker hastalığı üzerinde kullanım potansiyelleri ispatlanabilir mi?

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H0: *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* meyvelerinden elde edilen ekstrelerin, *in vitro* koşullarda postprandiyal glisemi parametreleri ile ilişkili testlerde kullanılan α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibitör etkisi yoktur.

H1: *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* meyvelerinden elde edilen ekstrelerin, *in vitro* koşullarda postprandiyal glisemi parametreleri ile ilişkili testlerde kullanılan α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibitör etkisi vardır.

H0: *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* tohumlarından elde edilen ekstrelerin, *in vitro* koşullarda postprandiyal glisemi parametreleri ile ilişkili testlerde kullanılan α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibitör etkisi yoktur.

H1: *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* tohumlarından elde edilen ekstrelerin, *in vitro* koşullarda postprandiyal glisemi parametreleri ile ilişkili testlerde kullanılan α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibitör etkisi vardır.

H0: *Amygdalus communis* L. tohumlarından elde edilen ekstrelerin, *in vitro* koşullarda postprandiyal glisemi parametreleri ile ilişkili testlerde kullanılan α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibitör etkisi yoktur.

H1: *Amygdalus communis* L. tohumlarından elde edilen ekstrelerin, *in vitro* koşullarda postprandiyal glisemi parametreleri ile ilişkili testlerde kullanılan α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibitör etkisi vardır.

1.4. Araştırmanın Varsayımları

Bitkiler halk arasında, şeker düşürücü bir etki elde etmek ve yükselen kan şekerinin düzenlenmesi amacı ile çok uzun zamandır çeşitli geleneksel tedavi yöntemleri uygulanarak kullanılmaktadır. Halk arasında şeker hastalığına karşı kullanılan *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* taksonunun meyve ve tohum ekstreleri antidiyabetik etki gösterebilir. *Amygdalus communis* L. taksonunun tohum ve tohum kabuğu ekstreleri antidiyabetik etki gösterebilir. Bitkilerin *n*-hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su ekstrelerinin antidiyabetik aktiviteden sorumlu biyoaktif bileşenleri α -glukozidaz enzimini inhibe edebilir.

1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Aktivite çalışmaları ve fenolik madde tayininde kullanılan kimyasalların sarf maddelerinin ve reaktiflerin tez bütçesine oluşturduğu yüksek maliyetler ve COVID-

19 pandemisinin yarattığı olumsuz koşullar nedeniyle araştırmamız yalnızca *in vitro* α -glukozidaz enzimi ile yürütölmüş olup, sıralı ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen ekstrelerde aktivite çalışmaları devam ettirilememiş, fenolik madde tayinleri en çok iki konsantrasyonda çalışılmıştır. Mevcut durum araştırmamızı sınırlamış ve devamlılığını gerektirmiştir. Aktivite çalışmalarında test edilen ekstrelerin sulu tamponlarda zor çözümler olması ve maksimum çözümler için DMSO çözümlerinin sınırlı hacimde uygulanabilmesi, çözümlerlik problemi yaşanmasına neden olmuştur.

1.6. Araştırmanın Amacı

Türkiye’de doğal yayılış gösteren ve halk tıbbında kullanımı olan *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* ve *Amygdalus communis* L. taksonlarının sırası ile Ağustos 2020 ve Ağustos 2021 tarihlerinde toplanan, meyve ve tohumların liyofilizatörde ve tohum kabukları kurutma odasında kurutulularak elde edilen *n*-hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su ekstralarının fenolik madde tayinlerinin spektrofotometrik yöntemle ortaya koyulması, ekstralarının α -glukozidaz enzim inhibitör aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Etnobotanik

Etnobotanik, evrimsel süreçte bitkiler ve insanlar arasındaki çok yönlü ilişkiyi sistematik olarak araştıran, çalışma kapsamı bütünleştirici ve disiplinlerarası bir bilim dalıdır (Ghorbani, Naghibi ve Mosadegh, 2006). 1993'te Yen'in yaptığı "*bitkiler ve yerli halk arasındaki her türlü karşılıklı ilişki*" tanımlamasına 2004 yılında Yıldırım "*bir yörede yaşayan insanların yakın çevresinde bulunan bitkilerden çeşitli gereksinimlerini karşılamak üzere yararlanma bilgisini ve o bitkiler üzerine etkileri*" sözleriyle ifade ettiği etnobotanik (Yıldırım, 2004) botanik, taksonomi, antropoloji, tıp, farmakoloji ve kimya gibi diğer disiplinleri de birbirine bağlayan geniş bir çalışma alanını kapsamaktadır (Saroya, 2017). Eski çağlardan günümüze kadar uzanan etnobotanik kitap ve belgelerde binlerce yıldan beri, tıbbi bitkilerin hastalıklarda tedavide kullanımının kayıtları bilinmektedir (Kendir ve Güvenç, 2010). Arkeolojik çalışmalar ile Neandertal insanların bitkileri beslenme ve tedavi amaçlı kullanımı, M.Ö. 3000 yılında bitki kullanımlarından bahsedilen Sümer ideogramları, M.Ö. 1500'lü yıllarda 500'ü aşkın reçete ile eski çağ hekimliğini aydınlatan Mısır'daki Ebers Papirüsleri ve Anadolu'nun bitkilerini de kapsayan Romalı hekim Dioscorides'in De Materia Medica kitabı, en eski etnobotanik kayıtlar olarak bilinmektedir (Bellikci-Koyu, 2020). İnsanoğlunun çevresindeki bitkileri gıda, barınma ve korunma ihtiyaçları için, sonrasında da hastalıkların tedavisinde kullanması, modern ilaçların çoğunun bitkisel kaynaklı oluşunu açıklamaktadır (Rahman ve ark., 2019).

2.1.1. Dünya'da ve Türkiye'de Etnobotanik

WHO, dünyada bitkilerle tedavinin artacağını, günümüzde kullanılan ilaçların %25'inin tıbbi bitkilerden elde edildiğini, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization-[FAO]) ise ilaçların %30'unun bitkisel kaynaklı bileşikleri içerdiğini açıklamıştır (Acıbuca, 2018). 2002-2005 yılları arasında WHO'nun düzenlediği "Geleneksel Tıp Stratejileri" programı ile birlikte geleneksel

tedavi yöntemlerine odaklanılarak kullanım yöntemlerinin standartlarının oluşturulması için çalışmalar başlatılmıştır (Zhang, WHO, 2002).

Ülkemizin fitocoğrafik bakımdan bir köprü konumunda yer alması ile bitki çeşitliliğinin yüksekliği ve Anadolu'nun kuşaklar arası aktarılmış köklü mirası birleştiğinde ülkemizin etnobotanik açıdan çok zengin bir kaynak olduğu söylenebilir (Güner ve ark., 2012). Türkiye florasında 167 familyaya ait 1320 cins, 9996 tür ve 11.707 takson olduğu, endemik takson sayısının 3649 ve endemizm oranının %31.82 olduğu bilinmektedir (Güner ve ark., 2012; Acıbuca, 2018).

Ülkemizde yürütülmüş etnobotanik çalışmalar 1923 yılında Osman Bayatlı tarafından yazılan “Bergama’da Şifalı Otlar ve Lokman Hekim” kitabı ile başlamıştır (Bayatlı, 1938). Baytop tarafından 1999’da yazılan “Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi” kitabı (Baytop, 1999), Erdem Yeşilada, Ekrem Sezik ve arkadaşlarının Türk halk ilaçlarını araştırdığı makaleler serisi ile Ertan Tuzlacı ve arkadaşlarının Türk halk ilaçlarını incelediği makale serileri, tıbbi olarak kullanılan bitkilerinin tespit edilmesinde çok değerli çalışmalar olarak kabul edilmektedir (Bellikci-Koyu, 2020).

2.1.2. Etnobotanik ve Diyabet

Şeker Hastalığı (Diabetes Mellitus-[DM]) tedavisinde doğal kaynakların kullanımı ve yeni ilaç molekülleri keşfi 20. yy’da *Galega officinalis* L. bitkisinin hipoglisemik etkisinin bulunmasıyla başlamış, ardından alkali diguanitler sentezlenmiş ve metformin bulunmuştur (Aslan ve Orhan, 2010).

Ülkemizde diyabet hastalığında halk arasında tedaviye destek amacıyla kullanılan bitkilere ilişkin yapılan çalışmalar incelendiğinde; 43 familyaya ait 129 taksonun diyabeti önlemede kullanıldığı, 16 farklı drog tipinden sırası ile en çok yaprak, meyve ve toprak üstü kısımlarının ön plana çıktığı, kullanım şekli olarak en çok dekoksasyon, çığ tüketim ve infüzyonun tercih edildiği rapor edilmiştir (Elgin Cebe ve Karaman, 2016). Bir başka çalışmada, 47 familya ve 108 cinse ait 179 tür ve tür altı taksonun kullanıldığı, en çok da *Rosaceae*, *Asteraceae* ve *Lamiaceae* familyalarının kayıtlanmış olduğu saptanmıştır (Arituluk ve Ezer, 2012). En kapsamlı etnobotanik

veri tabanı olan “Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı”nda 346 taksonun diyabet tedavisinde kullanıldığı belirlenmiştir (Bellikci-Koyu, 2020).

2.2. Diabetes Mellitus(DM)

2.2.1. DM Tanım, Tarihçe

DM; pankreas beta hücrelerinden uyarılarak kan şekerini regüle eden insülin hormonunun salınım ve aktivitesinde görülen kusur sonucu oluşan kronik hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında anormalliklerle birlikte çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalıktır (Baysal ve ark., 2013). Uzun dönemde bir çok organda fonksiyon bozukluğu gözlenip semptomları susuzluk, çok ve sık idrara çıkış, görme bozukluğu ve kilo kaybıdır (Alberti, Zimmet, 1998).

M.Ö. 1500’de Ebers Papirüsü’nde sık idrara çıkmanın şeker hastalığının belirtisi olduğu (King, Rubin, 2003), M.S. 2. yy’da Aretaeus etin, kolların ve bacakların eriyerek kana geçmesi anlamında hastalığı “diabetes” olarak adlandırdığı, İbn-i Sina’nın diyabetik gangreni tanımladığı bilinmektedir (Baysal ve ark., 2013).

2.2.2. DM Epidemiyoloji

Diyabet tüm dünyanın hedeflediği dört öncelikli beslenmeye bağlı bulaşıcı olmayan kronik hastalıktan bir tanesidir ve prevalansı artmaya devam etmektedir (WHO, 2016). 10. Diyabet Atlası’na göre diyabet, küresel bir sağlık sorunu olup günümüzde dünyada yarım milyardan fazla insanın diyabetli olduğu ve 6.7 milyondan fazla insanın ise diyabetle ilişkili sebeplerle öldüğü bildirilmektedir (IDF, 2021). Dünya genelinde öngörülen diyabet prevalansı 2000 yılında 151 milyon iken günümüz tahminleri 2030’da 643 ve 2045’te 783 milyona ulaşabileceği yönündedir (IDF, 2021).

Diyabetin prevalansı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksektir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2009 sonuçlarına göre, 35 yaş üstü diyabet prevalansı %11.3’tür (TBSA, 2010). 2010 Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarında ise 6.503.027 diyabetli birey ile prevalansın %13.7

olduğu, %45.45'inin yeni tanı aldığı ve nüfusun %28.7'sinin prediyabet sınıfında bulunduğu rapor edilmiştir (Satman ve ark., 2013). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı alışması 2013 sonuçlarında 15 yaş ve üzeri diyabet prevalansı %11.1 (TBSA, 2010), Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Prevalansı Hanehalkı Sağlık Araştırması (STEPwise approach to surveillance-[STEPS]) 2017 çalışmasına göre 15 yaş ve üzeri diyabet prevalansı %9.1 olarak tespit edilmiştir (THSK, 2018). 2021 yılında yayımlanan 10. Diyabet Atlası'na göre, Türkiye'de 20-79 yaş aralığında 3.7 milyonu yeni tespit edilmiş, 9 milyondan fazla diyabetlinin, 4.3 milyon bozulmuş glukoz toleranslı ve 1 milyondan fazla bozulmuş açlık glukozlu bireyin olduğu, 83.221 kişinin diyabetle ilişkili sebeplerle öldüğü bildirilmekte ve 2045 yılında diyabetli sayısının 13.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (IDF, 2021). Dünya genelinde diyabet bakımında sağlık harcamalarının yıllık maliyetinin 966 milyar dolar, Türkiye'nin sağlık giderleri incelendiğinde diyabet ile ilişkili harcamaların 1 milyar dolardan fazla olduğu ifade edilmektedir (IDF, 2021). Mevcut durum, diyabetin etkin kontrolünün hem dünya hem de ülkemiz için önemli ve acil bir gereklilik olduğunu ortaya koymaktadır.

2.2.3. DM Sınıflandırması

2.2.3.1. Tip 1 DM

İnsüline bağımlı diyabet olarak bilinen Tip 1 DM, otoimmün veya diğer nedenlerle pankreas β hücre harabiyeti ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla ocukluk çağında görülmekle birlikte, Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet (Latent Autoimmune Diabetes in Adults-[LADA]) vakaları son yıllarda giderek artmaktadır (TÜRKDİAB, 2021). Tip 1 diyabet, otoimmün kaynaklı tip 1A (%95) ve idiyopatik tip 1B olarak iki formda bulunmaktadır (TÜRKDİAB, 2021).

2.2.3.2. Tip 2 DM

Tip 2 diyabette uygun aralıkta veya artmış olan insülin düzeylerine rağmen insülin salgılanmasında oluşan hata ve insüline karşı direnci durdurmada yetersizlik sonucu kan glukozu optimal seviyede tutulamamaktadır (ADA, 2010).

Diyabetli bireylerin %90'ını tip 2 diyabet oluşturmaktadır. Hastalığın önceki evresi olan prediyabet dönemi ise 5-15 yıl sürebilmektedir (TÜRKDİAB, 2021). Tip 2 diyabetin etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler etkili olup majör risk faktörü olarak obezite görülmektedir. Kas ve karaciğer dokusunda anormal yağ birikimi ile insüline direnç gelişimi, pankreasta yağ birikimi ile de beta hücre fonksiyonunda kayıp, adacık hücrelerinde inflamasyon ve sonra beta hücrelerinin kalıcı olarak yitirilmesine neden olabileceği bildirilmektedir (skyler, 2016). Ailede tip 2 DM varlığı, siyah ırk, İspanyollar, yerli Amerikalılar, yüksek riskli gebelik, çocukluk çağı insülin direnci, yüksek kalorili diyet diyabetle ilişkilendirilmiştir (Baynest, 2015).

2.2.3.3. Gestasyonel DM

Gestasyonel DM (Gestational Diabetes Mellitus-[GDM]), prenatal dönemde teşhis edilen glukoz intolerans bozukluğudur. Glukoz intoleransı gebelik öncesi başlayıp tespit edilememiş ya da gebelikte oluşmuştur. Plasentada insülin bağımsız glukoz alımı gerçekleşirken gebe kadında düşük açlık kan glukoz düzeyi seyrederek; diğer taraftan da plasentadan salgılanan glukojenik hormonlarla maternal Postprandiyal Glikoz (PPG) artışı olur (TÜRKDİAB, 2021). Fizyolojik insülin direnci gelişir ve pankreas insülin sekresyonunu artırır (Reece, Leguizamón ve Arnon Wiznitzer, 2009) ancak GDM varlığında denge sağlanamaz (ADA, 2021). GDM gebeliğin 2. trimestirinde başlar ve doğum sonrası kan glukozunun normal seviyelere inmesi beklenir (TÜRKDİAB, 2021). Yine de postnatal dönemde GDM tanılı kadınların %5-10'unun tip 2 DM tanısı aldığı tespit edilmiştir (CDC, 2008). Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-[ADA])'ne göre DM teşhisi bulunmayan kadınlarda gebeliğin 24-28. haftalarında Oral Glukoz Tolerans Testi (Oral Glucose Tolerance Test-[OGTT]) yapılması, GDM tanılılarda postnatal 4-12. haftalarında diyabet tanı testleri uygulanması önemlidir (ADA, 2019).

2.2.3.4. Diğer Spesifik Tipler

Diyabet vakalarının çok azı bu grupta yer almaktadır. Pankreas beta hücrelerinde genetik kusurlar, insülinin etkisindeki genetik kusurlar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrin sistem bozuklukları, immün aracılıklı diyabet formları, ilaçlar,

kimyasallar, enfeksiyonlar ve diyabetle ilişkili kromozom anormalileri nedeniyle tanı alanlardır (ADA, 2014; Dinççağ, 2011).

2.2.4. Tanı kriterleri

Diyabette tarama, teşhis, hastalık seyri ve prediyabetli birey tespitinde Açlık Plazma Glikozu (APG), OGTT, rastgele plazma glukoza ve Glikozillenmiş Hemoglobin A1c (HbA1c) testleri kullanılmaktadır (ADA, 2020).

2.2.5. DM'un Komplikasyonları

DM akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi; kronik komplikasyonlarından makrovasküler komplikasyonlar, kardiyak bozukluklar, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar olarak sınıflandırılmaktadır (Fowler, 2008). Mikrovasküler komplikasyonlarda sinirlerde oluşan hasar gözün retina tabakasının damarlarını etkileyerek retinopatiye, böbreklerde diyabetik nefropatiye, kalpte kardiyomegali ve kalp yetmezliğine, periferik sinir aksonlarında beslenme bozukluğu nöropatiye ve diyabetik ayağa sebep olabilmektedir (Çeler, 2010).

2.2.6. DM'un Tedavisi

2.2.6.1. TBT

Diyet karbonhidratları PPG düzeyini belirleyen en önemli etmen olup diyabetten korunma ve tedavide öğün sonrası kan glikoz düzeyinin dengede tutulmasında Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) çok önemlidir. Uygulanan protokoller diyabetli ve prediyabetli kişilerde hastalık insidansını azaltmaya ilişkin önemli bir tedavi adımıdır (Baş, Sağlam, 2014). TBT ile yaşam tarzının değiştirilmesi hastalık başlangıcından korunma, hastalığın ilk evrelerinde etkin kontrol ve ilerleyen dönemde de diyabetin risk faktörlerine karşı önlem alma imkanı sağlayabilmektedir. 27 merkezli bir çalışmada; diyet, egzersiz ve davranış değişikliği konularında 16 ders uygulanarak diyabet insidansının yaşam tarzı müdahalesi ile %58, metformin ile %31 azaldığı görülmüştür (DÖPAG, 2002).

2.2.6.2. Egzersiz

Egzersiz, hem insülin aracılı hem de insülin aracılı olmayan yollarla glukozun kullanımını artırarak glukoz metabolizmasını bağımsız bir faktör olarak etkilemektedir. Tek bir egzersiz seansını takiben insülin aracılı glikoz alımının 24 saatten uzun süre arttığı, hem kas hem de yağ dokusunda bulunan glikoz taşıma proteinlerinin artan sayısı ve aktivitesi ile ilgili olduğu, glikojen sentezindeki yükseliş ile de glikozun oksidatif olmayan yolla kullanılmasını sağladığı (Hu ve ark., 2001), karın çevresi yağ dokusunun azalmasıyla insülin duyarlılığını arttırdığı (Umpierre ve ark., 2011) ve beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (Gomes ve ark., 2013).

2.2.6.3. Medikal Tedavi

Tip 2 DM tedavisinde; kan glikoz düzeyi yüksekliği ve metabolik bozukluğun diyet ve egzersiz tedavileri ile etkin kontrolün sağlanamadığı durumlarda medikal tedaviye yönelir ve ilk olarak OAD ilaçlar tercih edilir (Arslan, 2009). Oral antidiyabetiklerden insülin salgılatıcı ilaçlar; pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılatarak (TEMD, 2020), insülin duyarlılığını artıran ilaçlardan biguanitler; hedef doku olarak karaciğer düzeyinde, tiazolidindionlar ise yağ dokusu düzeyinde etki göstererek (Baş, Sağlam, 2014), glukoz Emilimini yavaşlatanlar; polisakkaritleri parçalayan α -glukozidaz enzimine tersine çevrilebilir şekilde bağlanıp glikoz Emilimini geciktirerek (TEMD, 2020), insülinomimetikler; insülin sekresyonunu artırarak etki ederler (Baş, Sağlam, 2014).

Tip 1 diyabetli ve LADA'lı bireylerde kullanılan insülin tedavisi; hiperglisemik acil durumlarda, gestasyonel diyabetlilerde ve OAD ile hedef glisemik kontrol sağlanamayan Tip 2 DM'de kullanılmaktadır (Baş, Sağlam, 2014).

2.3. Tez Kapsamında Kullanılan Bitkilerin Botanik ve Etnobotanik Özellikleri

2.3.1. *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* Botanik ve Etnobotanik Özellikleri



Resim 1: *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb*

Türkiye’de Çatalca-Kocaeli Bölümü, Karadeniz Bölgesi, Ege Bölgesi, Yukarı Sakarya, Yukarı Fırat, Adana, Dicle, Yukarı Murat-Van ve Hakkari Bölümlerinde yayılış gösteren *Cerasus mahaleb* (*Prunus mahaleb* L.), *Rosaceae* familyasının *Cerasus* cinsine ait bir taksondur. Ülkemizde 2 varyetesi bulunmaktadır; var. *alpina* ve var. *mahaleb* (Güner ve ark., 2012). Sınıflandırma Tablo 1’de sunulmaktadır.

Tablo 1: *Cerasus mahaleb* sistematik sınıflandırması

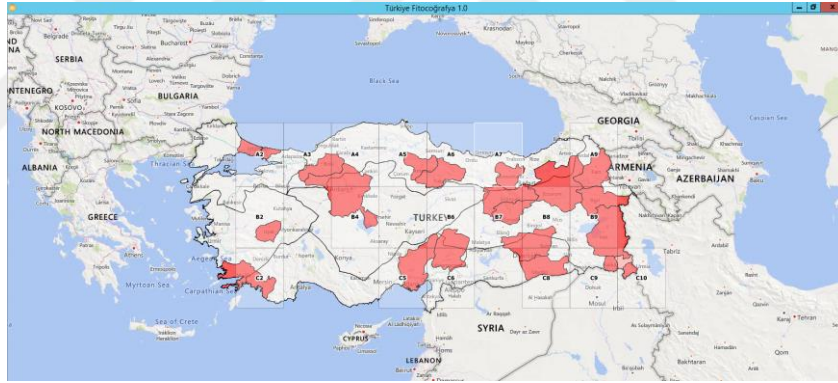
APG IV	
Alem	Plantae
Şube	Tracheophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Takım	Rosales
Familya	<i>Rosaceae</i>
Alt familya	<i>Prunoideae</i>
Cins	<i>Prunus</i> L.
Tür	<i>Prunus mahaleb</i> L.
Sinonim	<i>Cerasus mahaleb</i> (L.) Mill.
Varyete	<i>Cerasus mahaleb</i> var. <i>mahaleb</i>

Filogenetik sistem	
Alem	Plantae
Bölüm	Spermatophyta
Alt bölüm	Angiospermae
Sınıf	Dicotyledones
Alt sınıf	Dialypetalae
Takım	Rosales
Familya	<i>Rosaceae</i>
Alt familya	<i>Prunoideae</i>
Cins	<i>Prunus</i> L.
Tür	<i>Prunus mahaleb</i> L.
Sinonim	<i>Cerasus mahaleb</i> (L.) Mill.
Varyete	<i>Cerasus mahaleb</i> var. <i>mahaleb</i>

Bitkinin halk arasındaki genel ismi mahlep’tir. Melham, melem, delikiraz, idris, idrus olarak da bilinmektedir. Ülkemizde yaygın olmakla birlikte kıyı şeridinde seyrektr.

Genellikle İstanbul, Bolu, Ankara, Amasya, Gümüşane, Kars, Uşak, Ankara, Adana, Tunceli, Diyarbakır, Bingöl, Van, Muğla, Maraş, Mardin, Hakkari illerinde ve Güney Anadolu'da doğal yayılış gösterir (Davis, 1978). Bitkinin genel görünümü Resim 1, Türkiye'deki yayılışı Şekil 1'de sunulmuştur (Ürküp, 2016).

C. mahaleb; boyu 10-15 m yüksekliğe erişebilen, kışın yaprak döken, çalı veya küçük ağaç formundadır. Çiçekleri taşıyan genç sürgünleri ince, tüysüz veya çok küçük tüylüdür. Küçük stipülleri erken düşer. Yaprakları yuvarlak veya geniş ovat, alt yüzünde orta damar boyunca tüysüz veya ince tüylü yapıdadır. 30 mm'ye ulaşan yaprak sapı ve 2 küçük yaprak tarafından desteklenen seyrek dizilişli salkımlarda 6-12 çiçek bulunur; pediseller yaklaşık 20 mm; hipantiyum genel olarak çan şeklinde ve taç yapraklar beyazdır. Meyveleri yuvarlak, oval, drupa tipinde olup, olgunlaşma sürecinde renk önce sarı, sonra kırmızı ve en son siyaha döner, tatları acımsıdır. Çiçeklenme dönemi Mart ve Mayıs ayları arasındadır (Davis, 1978).



Şekil 1: *C. mahaleb* var. *mahaleb* Türkiye'deki yayılışı

C. mahaleb şeker hastalığı tedavisinde dahilen kullanılmakta olup Aksaray, Elazığ ve Maraş illerinde meyveleri dekoksasyon şeklinde, tohumları hem dekoksasyon hem yağ olarak; İstanbul, Aksaray, Maraş, Elazığ'da dekoksasyon, Aksaray, Maraş, Elazığ ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde dahilen, Doğu Anadolu Bölgesi'nde tohumları infüzyon şeklinde tüketilmektedir (Arıtuluk ve Ezer, 2012; Bellikci-Koyu, 2020).

C. mahaleb meyvelerinde fenolik asit türevleri, kersetin glikozitleri ve antosiyaninler gibi fenolik bileşikler bulunmaktadır. Meyvenin tümünde %16.5 antosiyanin, %43.3 fenolik asit, %36.2 kumarin ve %4 flavonoit; tohum çekirdeğinde kumarin, çekirdeksiz etli meyvede flavonol ve fenolik asitler, meyve kabuğu ve posasında flavonoidler, kalıntılarda antosiyaninler saptanmıştır (Ieri, Pinelli ve Romani, 2012).

2.3.2. *Amygdalus communis* L. Botanik ve Etnobotanik Özellikleri



Resim 2: *Amygdalus communis* L.

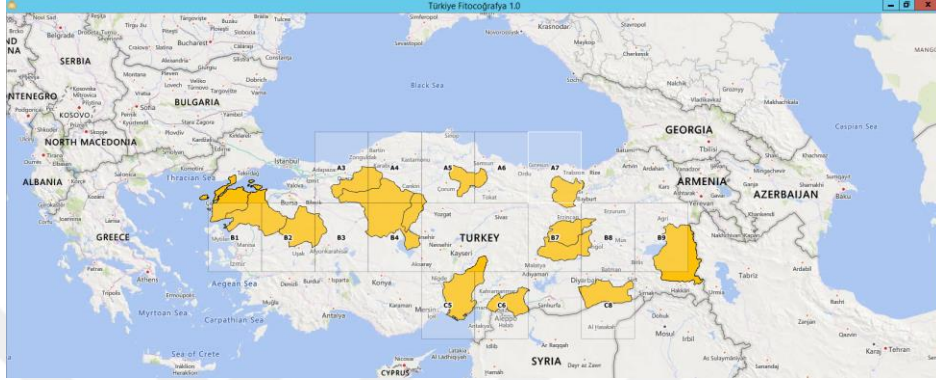
Türkiye’de Güney Marmara Bölümü, Karadeniz Bölgesi, İç Batı Anadolu Bölümü, Yukarı Sakarya Bölümü, Yukarı Fırat ve Yukarı Murat-Van Bölümleri, Adana Bölümü ve Orta Fırat Bölümlerinde yayılış gösteren *Amygdalus communis* L. [*Prunus dulcis* (Mill.) D.A.Webb], Rosaceae familyasının *Amygdalus* cinsine ait bir türdür (Güner ve ark., 2012). Sistematik sınıflandırma Tablo 2’de sunulmaktadır.

Tablo 2: *Amygdalus communis* sistematik sınıflandırması

APG IV	
Alem	Plantae
Şube	Tracheophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Takım	Rosales
Familya	<i>Rosaceae</i>
Alt familya	<i>Prunoideae</i>
Cins	<i>Prunus</i> L.
Tür	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A.Webb
Sinonim	<i>Amygdalus communis</i> L.

Filogenetik sistem	
Alem	Plantae
Bölüm	Spermatophyta
Alt bölüm	Angiospermae
Sınıf	Dicotyledones
Alt sınıf	Dialypetalae
Takım	Rosales
Familya	<i>Rosaceae</i>
Alt familya	<i>Prunoideae</i>
Cins	<i>Prunus</i> L.
Tür	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A.Webb
Sinonim	<i>Amygdalus communis</i> L.

Bitkinin halk arasındaki adı badem'dir. Ülkemizde genellikle Bolu, Amasya, Gümüşane, Çanakkale, Balıkesir, Kütahya, Ankara, Elazığ, Van, Adana, Gaziantep ve Mardin illerinde yayılış gösterir. Güney Avrupa'da süs bitkisi olarak ve yenilebilir tohumu için yetiştirilir (Davis, 1978). Bitkinin genel görünümü Resim 2'de, Türkiye'deki yayılışı Şekil 2'de sunulmuştur (Ürküp, 2016).



Şekil 2: *A. communis* L. Türkiye'deki yayılışı

Çiçeklenme dönemi Mart ve Nisan ayları olan; pembe veya beyaz çiçekli; 8 m uzunluğuna kadar erişen ağaçlardır. Kuru yamaçlarda, kalkerli geçitlerde, çalılıklarda ve *Quercus* ormanlarında, 150-1800 m yükseklikte yaygın olarak yetişir. Genç sürgünleri tüysüzdür. Yapraklar oval-mızrak veya eliptik şekilde ve tırtıklıdır. Yaprak sapı 10-30 mm uzunluğundadır. Çiçek tek başına veya kümeler halinde bulunur; sapı çok kısa ve retikulumu çukurdur. Kaliks ve korollası 5'er üyeli, çok sayıda stameni, tek ovaryumu bulunur ve resaptakulumun dibinde serbesttir. Drupa eğik veya uzun elipsoit yapıdadır. Genç meyvede yumuşak bir perikarp bulunur. İç kısım olgunlaşıp gözenekli sert bir endokarpa dönüşür. Bir ucu yuvarlak diğer ucu sivri tohumlar 2-3 cm boyundadır (Davis, 1978; Tanker, Koyuncu, Coşkun, 2016).

A. communis tohumları şeker hastalığı tedavisinde Kırklareli, Aydın, Uşak, Muğla, Nevşehir, Siirt, Gaziantep, Adıyaman, Urfa ve Diyarbakır illerinde dahilen kullanılmakta olup Aydın, Nevşehir, Kırklareli, Siirt, Gaziantep'te tohumları ezilip balla karıştırılarak çiğ olarak tüketilmekte, meyvelerinin Maraş ve Manisa'da dahilen kullanıldığı kayıtlıdır (Arıtuluk ve Ezer, 2012; Bellikci-Koyu, 2020).

A. communis; hidrolize edilebilir tanenler, lignanlar, proantosiyanidinler, flavonoidler, stilben ve fenolik asit bileşikleri içermekte olup lipidemik kontrol, glisemik kontrol, obezite, kardiyovasküler risk, inflamasyon ve oksidatif strese, serum ürik asit düzeyini düşürmede ve mikrobiyotayı iyileştirici olarak kullanıldığı rapor edilmiştir. (Barreca, 2020; Topçuoğlu, Yılmaz-Ersan, 2020; Mandalari, 2010).

2.4. *In-vitro* Antidiyabetik Aktivite Araştırma Metotları

In-vitro antidiyabetik modeller; α -glukozidaz, α -amilaz, Dipeptidil Peptidaz-IV (DPP-IV) (Sagbo ve ark., 2018), sükröz (Abdelhady ve ark., 2015) ve protein tirozin fosfataz-1B (Edirs ve ark., 2017) enzim inhibitörleri olup karbonhidrat sindirimini inhibe ederek etki gösterirler.

2.4.1. α -glukozidazın Karbonhidrat Metabolizmasındaki Yeri

Besinlerle alınan kompleks karbonhidratların sindiriminde, α -glukozidaz inhibitörleri, karbonhidratlarla yarışarak ince bağırsak epitelinde fırçamsı membranda bağlı bulunan disakkaridazlardan maltaz, izomaltaz, sükröz, glukozamilazı 4-6 saat boyunca bloke eder. Karbonhidratların, barsağın distal ve kolon bölgelerine ilerleyerek emilimleri geciktirilir ve 2. sa PG pik düzeyi azalır. Psödotetrasakkarit yapısındaki akarboz, bu grupta ilk keşfedilen ve ülkemizde piyasada bulunan tek ilaçtır (Dinççağ, 2011). Akarbozun %1-2'si sistemik dolaşıma geçmekte ve ilaç etkileşimine yol açmamaktadır. Plazma yarı ömrü 2 saattir (Bayraktar, 2001). İnce bağırsakta amilaz ve bakteriler tarafından parçalanarak 24 saatte idrar ile atılmaktadır (Krentz, Bailey, 2005; Bayraktar, 2001). Karbonhidratların kolondaki bakteriyel fermantasyonu sonucu yağ asidi, metan, hidrojen ve CO₂ oluşmakta, yan etki olarak ishal, şişkinlik, karın ağrısı hastaların %25'inde gözlemlenmektedir. İlaç dozunun kademeli artırılması ve ilacın kronik kullanımı yan etkileri azaltmaktadır (Mayerson, Inzucchi, 2015; Dinççağ, 2011).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Gereçler

Çeşitli hacimlerde otomatik pipetler (Brand Transfer pipet)

Çeşitli hacimlerde cam balonlar (Heidolph)

Çeşitli hacimlerde cam erlenler (Borox, İstotex)

Hassas terazi (OHAUS Adventurer AR 3130)

Vorteks (IKA Yellow-Line TTS-2)

Ultrasonik su banyosu (Bandelin-Sonorex RK-514 BH)

Evaporatör (Heidolph Laborota-4000)

Hızlı Vakum konsantratör (SPD121P-230)

Vakumlu santrifüj (Christ RVC 2-25)

Soğutucu (Christ LT-105 Cooling trap)

Vakum pompası (Vacuubrand RZ 2.5)

Liyofilizatör (Labconco Freezone 6 Freeze Dry System)

Spektrofotometrik mikrolaka okuyucusu (Thermo Scientific – Multiskan FC)

İnkübatör çalkalayıcı (New Brunswick Scientific – Innova 40)

Orbital karıştırıcı (Wisd WiseShake SHO-1D)

Santrifüj (MSE Mistral 1000)

UV-VIS spektrofotometre (Agilent Technologies)

3.2. Bitkisel Materyal

Tez kapsamında çalışılması planlanan bitkisel materyalin seçiminde, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı'nda oluşturulmuş olan "Türkiye'nin Etnobotanik Veri Tabanı" temel alınmıştır (Bellikci-Koyu, 2020).

Bu veri tabanı; Cumhuriyet dönemi itibari ile oluşturulmuş etnobotanik araştırmaları içeren künye bilgilerinin kayıtlı olduğu literatürlerden oluşmaktadır. Belgesel tarama yöntemi ile incelenerek hazırlanan bibliyografya web uygulamaları için yazılımı optimize edilmiş veritabanı yönetim sistemi sayesinde her biri kategorize edilmiş ve sistemli bir şekilde hızlıca sorgulanabilir olup senkronize çalışmaktadır.

Bibliyografyada yer alan literatür içerikleri; bitkilerin adına, lokalitesine, kullanılan kısmına, kullanım amacına, genel etnobotanik kullanım kategorisine, alt kullanım kategorilerine, hazırlama yöntemine vb. gruplamalarla alt kümeler halinde sistematik olarak kaydedilmiştir.

Yapılan taramalar sonucunda, şeker hastalığına karşı kullanılan bitkiler, kullanılan kısımları ve bunların yer aldığı literatür kayıtları veri tabanı sisteminden listelenmiştir.

Çalışmanın özgün değeri için, listelenen bu bitkiler ve halk arasında kullanılan droglarının *in-vitro* α -amilaz inhibisyonu, *in-vitro* α -glukozidaz inhibisyonu, *in-vivo* ve klinik araştırmaları taranmış ve antidiyabetik aktivite çalışılmamış olan droglar belirlenmiştir.

Bu yöntem sonucunda, *Amygdalus communis* tohumları ve tohum kabukları, *Cerasus mahaleb* var. *mahaleb* tohumları ve meyveleri çalışma materyali olarak seçilmiştir.

Çalışmamız kapsamında araştırma materyali olarak seçilen *A. communis* tohumları 08.08.2020 tarihinde, Muğla, Datça'da bulunan yerel marketten temin edilmiştir. Toplanan örnekler buz aküleri eşliğinde, strofor taşıma kaplarına yerleştirilerek laboratuvara ulaştırılmıştır. Tohum ve tohum kabukları birbirinden ayrıldıktan sonra her iki bitkisel materyal de -30°C 'de saklanmıştır.

Tohum örnekleri 24 saat -80°C 'de bekletilip ardından 36 saat -60°C 'de liyofilize edilmiştir. Tohum kabuğu örnekleri 1 hafta gölge ve havadar bir ortamda kurutulmuştur.

C. mahaleb meyveleri, 07.08.2021 tarihinde, Uşak, Banaz, Banaz Köyü'nden toplanmıştır. Toplanan örnekler buz aküleri eşliğinde, strofor taşıma kaplarına yerleştirilerek laboratuvara ulaştırılmıştır. Örneklerin teşhisi tarafımca yapıp, herbaryum örnekleri hazırlanarak Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'na *C. mahaleb* İZEF No:6679 olarak kaydı yapılmıştır. Meyvenin etli kısımları ve tohum çekirdekleri birbirinden ayrılmıştır. Meyve etli kısımları -25°C 'de saklanmıştır. Liyofilizasyon işlemi için meyve etli kısım örnekleri 24 saat boyunca -80°C 'de bekletilip ardından 72 saat boyunca -60°C 'de liyofilize edilmiştir.

C. mahaleb tohum çekirdekleri ise kırılarak tohum ve tohum kabuğu olarak ikiye ayrılmıştır. Kabuksuz tohumlar -25°C 'de saklanmıştır. Liyofilizasyon işlemi için kabuksuz tohum kısım örnekleri 24 saat boyunca -80°C 'de bekletilip ardından 36 saat boyunca -60°C 'de liyofilize edilmiştir.

Tüm örnekler ekstraksiyon işlemine kadar Ege Üniversitesi Farmasötik Botanik Araştırma Laboratuvarında, -30°C 'de saklanmıştır. Kurutma sonrası tartımları yapılarak standart sapma ve relatif standart sapma (RSS) değerleri hesaplanmıştır.

3.3. Ekstraksiyon İşlemleri

Halk arasında geleneksel kullanım şekilleri incelendiğinde, *C. mahaleb* meyve ve tohumlarının dahilen, dekoksasyon ve infüzyon tekniği ile çay şeklinde; *A. communis* tohumlarının dahilen, çiğ tüketildiği görülmüş, ekstraksiyonda ilk çözücü olarak su tercih edilmiştir (Bellikci-Koyu, 2020).

Antosiyaninlerin nötr veya alkali çözeltilerde kararlı yapıda olmamalarından dolayı özütleme çözücülerine çok düşük konsantrasyonlarda asit ($\sim\%0.1$) eklenmesi ile pH'da sağlanan düşüşün; kırmızı olan flavilyum katyon formundaki antosiyaninlerin çözünürlüğünü artırdığını ve antosiyanin bileşimini çözelti içinde parçalanmadan stabilize kalmasına avantaj sağlayarak ekstraksiyon verimliliğinde artış meydana getirdiği bilinmektedir (Salamon, Mariychuk ve Grulova, 2015).

C. mahaleb meyvelerinin ekstraksiyon işleminde; antosiyaninlerin polar çözücüler olan su ve etanol çözücülerinde beklenen çözünme oranını çözücüye asit ilavesi yaparak iyileştirmek amaçlanmıştır.

Antosiyaninlerin en verimli ekstraksiyonunun oksalik asit ilavesi ile oluştuğu tespit edilse de, insan vücuduna yüksek oranda oksalik asit alımı böbrek taşı oluşumunu destekleyebileceği için tercih edilmemiş olup hem güvenilirlik de kaynama noktasının (72 C°) düşük olması nedeniyle Trifloroasetik asit (TFA) olarak seçilmiştir (Salamon, Mariychuk ve Grulova, 2015).

3.3.1. Total Ekstraksiyon İşlemleri

Katı:çözücü oranı *C. mahaleb* meyveleri, *C. mahaleb* tohumları ve *A. communis* tohumları için 1:10 olarak belirlenmiştir. Liyofilize droglardan *C. mahaleb* meyvesi elle ufalanmış, *C. mahaleb* ve *A. communis* tohumları bıçak yardımı ile küçük parçalara bölünmüştür. Her drog (20 g) ayrı erlenlere alınmıştır.

Seçilen bitkisel materyaller ayrı ayrı ekstraksiyon işlemi uygulanmıştır.

C. mahaleb ve *A. communis* tohumları; hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su çözücülerini (20x200 ml) ile oda sıcaklığında, ultrasonik su banyosunda, her biri 30 dak ekstraksiyona tabi tutulmuştur.

C. mahaleb meyveleri; hekzan, diklorometan, etanol:TFA (100:0.1), etanol:su:TFA (80:20:0.1) ve su:TFA (100:0.1) çözücülerini (20x200 ml) ile oda sıcaklığında, ultrasonik su banyosunda, her biri 30 dak ekstraksiyona tabi tutulmuştur. Etanol, etanol:su ve su çözücülerine TFA eklendikten sonra karışımların pH değerleri ölçülmüştür (pH<3).

Sonikasyon işleminin ardından ekstraktler süzölmüştür. 40°C’de evaporatörde çözücüler uçurulmuştur.

Ekstreler viyallere alınarak hızlı vakum konsantratöründe bekletilmiş, ardından liyofilize edilmiştir. İşlemler sonucu elde edilen kuru ekstraktler, laboratuvarında -30°C’de muhafaza edilmiştir (Mokrani, Madani, 2016; Coklar ve ark., 2018).

3.3.2. Sıralı Ekstraksiyon İşlemleri

Katı:çözücü oranı *C. mahaleb* meyve ve tohumları ile *A. communis* tohumları için 1:10 ve *A. communis* tohum kabukları için 1:20 olarak belirlenmiştir. Liyofilize droglardan *C. mahaleb* meyvesi elle ufalanmış, *C. mahaleb* ve *A. communis* tohumları bıçak yardımı ile küçük parçalara bölünmüştür. Kurutulmuş tohum kabukları doğrudan kullanılmıştır. Her drog (10 g) ayrı erlenlere alınmıştır.

Seçilen dört bitkisel materyal de ayrı ayrı sıralı ekstraksiyon işlemi uygulanmıştır.

C. mahaleb ve *A. communis* tohumları için; hekzan ile oda sıcaklığında karanlık ortamda 60 dak ultrasonik su banyosunda (1x100 ml) tutulduktan sonra süzülerek 40°C'de evaporatörde solvanlar uçurulmuştur (hekzan ekstresi). Ardından bitkisel materyale diklorometan eklenerek aynı aşamalar uygulanmış ve diklorometan ekstreleri elde edilmiştir. Daha sonra bitkisel materyale etanol eklenerek aynı prosedür uygulanmıştır (etanol ekstreleri). Son olarak su ile aynı işlem tekrarlanarak su ekstreleri elde edilmiştir.

A. communis tohum kabukları için; hekzan ile oda sıcaklığında karanlık ortamda 60 dak ultrasonik su banyosunda (1x200 ml) tutulduktan sonra süzülerek 40°C'de evaporatörde solvanlar uçurulmuştur (hekzan ekstresi). Ardından bitkisel materyale diklorometan eklenerek aynı aşamalar uygulanmış ve diklorometan ekstreleri elde edilmiştir. Daha sonra bitkisel materyale etanol eklenerek aynı prosedür uygulanmıştır (etanol ekstreleri). Son olarak su ile aynı işlem tekrarlanarak su ekstreleri elde edilmiştir.

C. mahaleb meyveleri için; hekzan ile oda sıcaklığındaki karanlık ortamda 60 dak ultrasonik su banyosunda ekstraksiyona (1x100 ml) tabi tutulmuş, ekstreler süzülerek 40°C'de evaporatörde solvanlar uçurulmuştur (hekzan ekstresi). Ardından aynı bitkisel materyale diklorometan eklenmiş, aynı aşamalar uygulanarak diklorometan ekstresi elde edilmiştir. Sıralı ekstraksiyonu takiben kullanılacak olan etanol ve su sistemleri için ayrı ayrı TFA eklenerek EtOH:TFA (100:0.1) ve su:TFA (100:0.1) solvanları hazırlanmıştır. Çözücü karışımlarına TFA eklendikten sonra karışımların pH değerleri ölçülmüştür (pH<3). Hekzan ve ardından diklorometan ile muamele

edilen bitkisel materyale EtOH:TFA (100:0.1) eklenerek aynı yöntem takip edilmiş ve etanol ekstresi elde edilmiştir. Son olarak da diğer sistemlerde kullanılan aynı bitkisel materyalden su:TFA (100:0,1) sistemi ile aynı protokol uygulanarak su ekstresi elde edilmiştir.

Tüm ekstreler ayrı ayrı viyallere alınarak hızlı vakum konsantratöründe solvanları uçurulmuş, etanol ve su sistemleri ile elde edilen ekstreler liyofilize edilmiştir. Elde edilen kuru ekstreler, laboratuvarında -30°C’de muhafaza edilmiştir (Mokrani, Madani, 2016; Coklar ve ark., 2018).

3.4. Toplam Fenolik Madde Tayini Protokolü Belirlenmesi

3.4.1. Toplam Fenolik Madde Ekstraksiyon Yöntemi

Elde edilen ekstrelere yağı uzaklaştırma işlemi uygulanmıştır. Ekstreler cam balonlara alınmış, her bir ekstre için ayrı ayrı 10 ml hekzan, 6 ml metanol, 4 ml distile su çözeltisi hazırlanıp ilave edilmiştir. Ultrasonik su banyosunda 15 dak, orbital karıştırıcıda 70 rpm 10 dak işleme tabi tutulmuştur. Cam balonda bulunan örnekler ayrı ayrı santrifüj tüpüne aktarılarak santrifüj cihazında 3500 rpm 10 dak işleme tabi tutulmuştur. Faz ayrımı gerçekleşen örneklerden otomatik pipet ile üst fazdan 6 ml çekilerek deney tüplerine aktarılmış, toplam fenolik madde tayini yapılana kadar karanlık ortamda -30°C’de bekletilmiştir (Chobdar Rahim, 2021).

3.4.2. Toplam Fenolik Madde Tayini

Bitki ekstrelerinden elde edilen örneklerin toplam fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak belirlenmiş ve gallik asit cinsinden hesaplamalar yapılmıştır (Singleton, Orthofer ve Lamuela-Raventos, 1999).

Bitki ekstrelerinden elde edilen her bir örnekten ayrı ayrı 100 ve 300 µl alınıp her birine 500 µl FC reaktifi ilave edilmiş, vorteks karıştırıcı 15 sn uygulandıktan sonra oda sıcaklığında, karanlık ortamda 5 dak bekletilmiştir. Ardından 1 ml Na₂CO₃ çözeltisi eklenmiştir. Hazırlanan karışım distile su ile 10 ml’ye tamamlanmış, oda sıcaklığında, karanlık ortamda 90 dak bekletilmiştir. Spektrofotometrede 765 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunmuştur (Chobdar Rahim, 2021).

Toplam fenolik madde tayini analizinde, ekstrelerin toplam fenolik madde miktarı gallik asit eşdeğeri (GAE) olarak verilmiştir. Gallik asit standart çözeltisi 500 ppm konsantrasyonunda hazırlanmış ve seyreltilerek 50, 100, 200, 300, 400, 500 ppm olan farklı konsantrasyonlarda çözeltiler elde edilmiştir. Standart çözeltilere ait kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.

Bitki ekstraterinden elde edilen örneklerin okunan absorban değerleri gallik asit standart eğrisindeki konsantrasyona karşılık lineer regresyon denklemi ($y=a+bx$) uygulanarak hesaplanmıştır. Örneklerden elde edilen toplam fenolik madde içerik sonuçları mg gallik asit eşdeğeri (GAE) / 100 g örnek (mg GAE / g örnek) cinsinden sunulmuştur.

3.5. α -glukozidaz İnhibisyonu Protokolü Belirlenmesi

Yöntem, α -glukozidaz enzimi ve substrat olan p-nitrofenil-D-glukopiranozit'in hidroliz reaksiyonu sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 405 nm dalga boyundaki absorpsiyonunun bir mikropilaya okuyucu yardımı ile spektrofotometrik ölçümüne dayanır.

α -Glukozidaz enzimi *Saccharomyces cerevisiae* kaynaklı olup Sigma Aldrich firmasından, substrat olarak kullanılan p-nitrofenil- α -D-glukopiranozid bileşiği TCI firmasından ve referans bileşik akarboz, Acros firmasından alınmıştır.

Biyolojik aktivite çalışmalarında 100 mM NaCl içeren 50 mM pH:6.8 fosfat tamponu kullanılmıştır. Çalışmamızda elde edilen 16 ekstrelerin tartımları yapılarak; uygun hacimdeki Dimetil Sülfoksit (Dimethyl sulfoxide-[DMSO]) içerisinde çözülmüş ve azalan konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanmıştır. Elde edilen ekstre çözeltileri üzerine DMSO ile eşit hacimde ultra saf su ilave edilerek konsantrasyonları yarı yarıya düşürülmüştür. Kuyucuklara ilk olarak yarı yarıya DMSO:su ile hazırlanan ekstre çözeltilerinden 30 μ L eklenmiştir. Daha sonra kuyucuklara enzimin tampondaki 71.4 mU/ml konsantrasyondaki çözeltisinden 70 μ L eklenerek plaka 37°C'de 5 dak boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklara substratın tampondaki 2.5 mM konsantrasyondaki çözeltisinden 50 mL eklenmiş ve 405 nm'de 10 dak boyunca 30 saniye aralıklarla 21

kez ölçümü alınmıştır. Ölçümler 3 kez tekrarlanmıştır. Standart olarak DMSO:Su (50:50) karışımı, pozitif standart olarak ise akarboz bileşiği kullanılmıştır. Standart ve ekstre çözeltileri için her 30 saniyede ölçülen absorbans değerleri zamana karşı grafiğe geçirilerek her biri için grafiğin eğim değerleri belirlenmiştir. % inhibisyon değerleri Şekil 3'te gösterilen formüle göre hesaplanmıştır (Kuyucuk içindeki DMSO oranı total hacmin %10'udur).

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{\text{Standart doğrusunun eğimi} - \text{Test bileşiği doğrusunun eğimi}}{\text{Standart doğrusunun eğimi}} \times 100$$

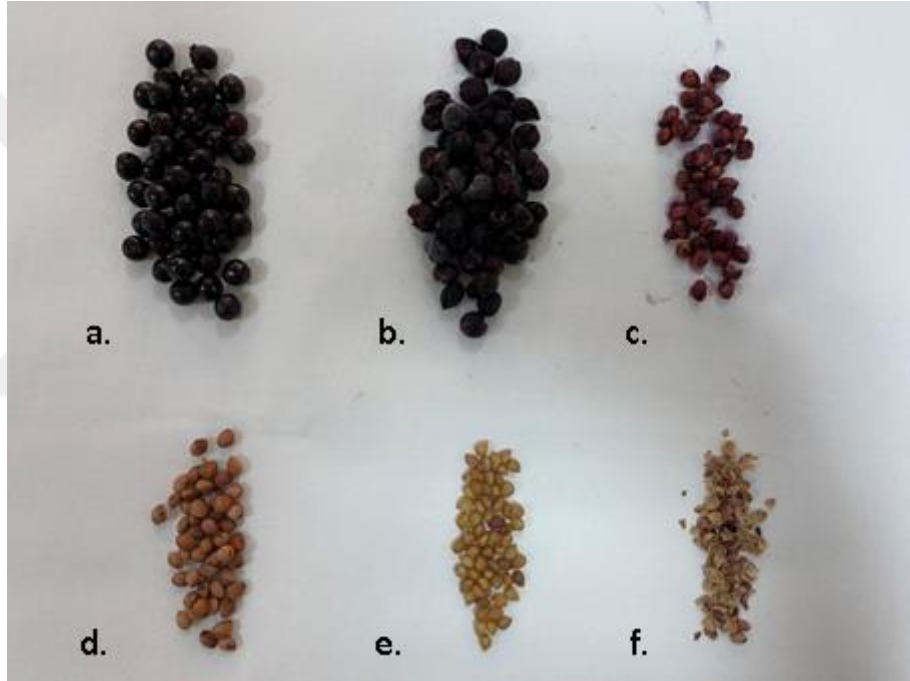
Şekil 3: % inhibisyon hesaplama formülü

% inhibisyon değerleri, IC₅₀ değerinin hesaplanması için kullanılarak test bileşiği konsantrasyonlarına karşı grafiğe aktarılmıştır. Lineer regresyon analizi ile doğru denklemini belirlenmesinde $r^2 > 0.95$ koşulunun sağlanması dikkate alınmıştır ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır (Soyer, Ayan, 2020).

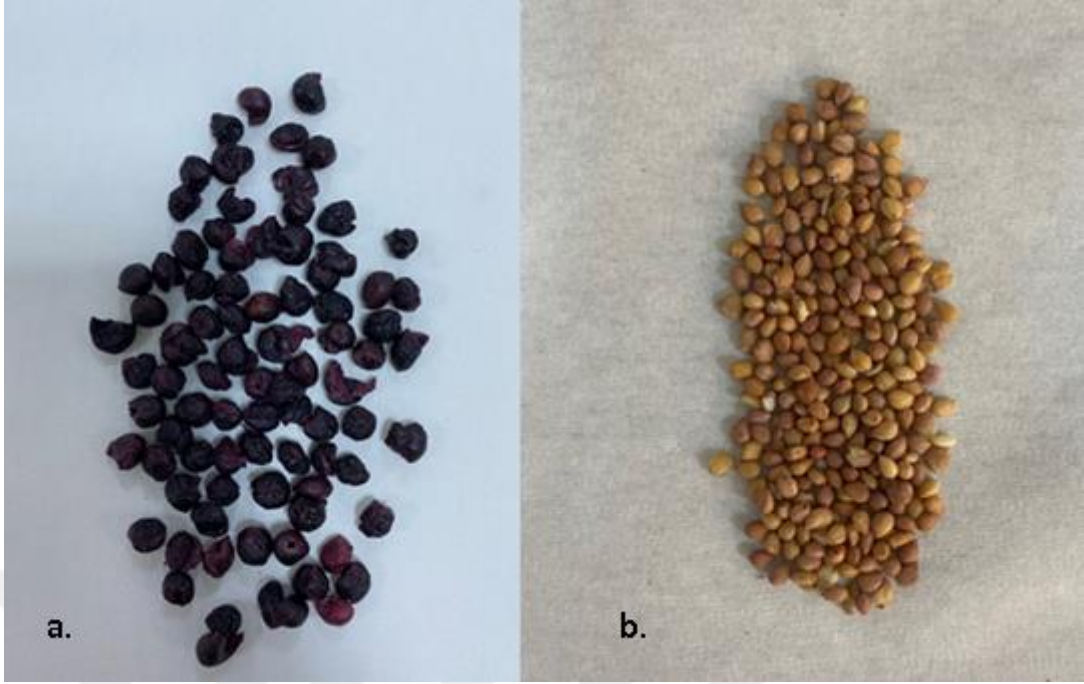
4. BULGULAR

4.1 Bitkisel Materyaller

Araştırma materyali olarak seçilen *C. mahaleb* meyve ve tohumları Resim 3’te ve liyofilize materyaller ise Resim 4’te sunulmuştur.



Resim 3: *C. mahaleb* tüm meyve (a), çekirdeksiz meyve(b), çekirdek (c), temizlenmiş çekirdek (d), çekirdeksiz tohum (e) ve tohum kabuğu (f)



Resim 4: *C. mahaleb* liyofilize meyve (a) ve liyofilize tohum (b)

A. communis tohumlarının dış zarından ayrılması Resim 5'te, liyofilize tohumlar Resim 6'da, kurutulmuş tohum kabukları Resim 7'de sunulmaktadır.



Resim 5: *A. communis* tüm tohum (a), tohum (b), tohum kabuğu (c)



Resim 6: *A. communis* liyofilize tohumları



Resim 7: *A. communis* kurutulmuş tohum kabukları

C. mahaleb meyve ve tohumlarının liyofilizasyon ile kurutma yüzdelere ait sonuçlar Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Tablo 3: *C. mahaleb* meyve liyofilizasyon sonuçları

	Taze drog mg	Liyofilize drog mg	Kurutma yüzdesi %
Örnek 1	123219	42392	34.44
Örnek 2	119766	40232	33.59
Örnek 3	126705	42933	33.88
Ortalama			33.97
Standart sapma			0.43
%RSS			1.26

Ağırlıkları 119766 -126705 mg olan 3 adet *C. mahaleb* meyve taze drog kümesinin liyofilizasyonu sonucunda ortalama 41852 mg homojen drog kümesi elde edilmiştir. 3 adet örneğin kurutma yüzdesi %33.59 - %34.44'tür. Liyofilizasyon işlemi sonrasında ortalama kurutma yüzdesi %33.97, standart sapma 0.43 ve %RSS değeri %1.26 olarak bulunmuştur. %RSS değerinin %5'in altında tespit edilmesi liyofilizasyon işlemi sonucunda homojen drog kümesi elde edilebildiğini göstermektedir.

Tablo 4: *C. mahaleb* tohum liyofilizasyon sonuçları

	Taze drog mg	Liyofilize drog mg	Kurutma yüzdesi %
Örnek 1	67145	59757	89.00
Örnek 2	66783	58400	87.44
Örnek 3	65543	55288	84.35
Ortalama			86.93
Standart sapma			2.36
%RSS			2.71

Ağırlıkları 65543 - 67145 mg olan 3 adet *C. mahaleb* tohum taze drog kümesinin liyofilizasyonu sonucunda ortalama 57815 mg homojen drog kümesi elde edilmiştir. 3 adet örneğin kurutma yüzdesi %84.35 - %89.00'dur. Liyofilizasyon işlemi sonrasında ortalama kurutma yüzdesi %86,93, standart sapma 2,36 ve %RSS değeri %2,71 olarak bulunmuştur.

A. communis tohumlarının liyofilizasyon çalışmalarına ve tohum kabuklarının kurutma çalışmalarına ait sonuçlar Tablo 5 ve Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 5: *A. communis* tohum liyofilizasyon sonuçları

	Taze drog mg	Liyofilize drog mg	Kurutma yüzdesi %
Örnek 1	143881	97656	67.87
Örnek 2	143316	96972	67.66
Örnek 3	142993	97420	68.12
Ortalama			67.88
Standart sapma			0.23
%RSS			0.33

Ağırlıkları 142993 - 143881 mg olan 3 adet *A. communis* tohum taze drog kümesinin liyofilizasyonu sonucunda ortalama 97349 mg homojen drog kümesi elde edilmiştir. 3 adet örneğin kurutma yüzdesi %67.66 - %68.12'dir. Liyofilizasyon işlemi sonrasında ortalama kurutma yüzdesi %67.88, standart sapma 0.23 ve %RSS değeri %0.33 olarak bulunmuştur.

Tablo 6: *A. communis* tohum kabuğu kurutma sonuçları

	Taze drog mg	Kurutulmuş drog mg	Kurutma yüzdesi %
Örnek 1	47527	19051	40.08

Ağırlığı 47527 mg olan *A. communis* tohum kabukları taze drog örneğinin kurutulması sonucunda kurutma yüzdesi %40.08 bulunmuştur.

4.2 Ekstraksiyon Çalışmaları

Araştırma materyallerinin total ekstraksiyon aşamalarına ait fotoğraflar Resim 8, 9, 10, 11 ve 12’de sunulmaktadır.



Resim 8: *C. mahaleb* tohumları



Resim 9: *C. mahaleb* meyve hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su ekstreleri



Resim 10: *A. communis* tohum ekstresinin evaporasyonu



Resim 11: *C. mahaleb* meyve ekstralarının evaporasyonu



Resim 12: *C. mahaleb* meyve hekzan, diklorometan, etanol, etanol:su (80:20) ve su ekstraları

C. mahaleb meyve, *C. mahaleb* tohum ve *A. communis* tohum ekstralarının % ekstraksiyon verimleri taze drog üzerinden hesaplanmış olup Tablo 7, 8 ve 9'da sunulmuştur.

Tablo 7: *C. mahaleb* meyve % ekstraksiyon verimleri

	Taze drog g	Liyofilize drog g	Kuru ekstre g	Ekstraksiyon verimi %
Hekzan	58.88	20.00	0.029	0.04
DCM	59.16	20.01	0.057	0.09
EtOH:TFA (100:0.1)	58.88	20.00	11.091	18.83
EtOH:su:TFA (80:20:0.1)	58.9	20.02	21.034	35.71
Su:TFA (100:0.1)	58.9	20.02	17.682	30.02

C. mahaleb meyvelerinde en yüksek verim %35.71 ile EtOH:su:TFA (80:20:0.1) ekstresinde, en düşük verim ise %0.04 ile hekzan (%0.1 TFA) ekstresinde elde edilmiştir.

Tablo 8: *C. mahaleb* tohum % ekstraksiyon verimleri

	Taze drog g	Liyofilize drog g	Kuru ekstre g	Ekstraksiyon verimi %
Hekzan	23.02	20.02	2.425	10.53
DCM	23.00	20.00	3.867	16.81
EtOH	23.01	20.01	1.246	5.41
EtOH:su (80:20)	23.00	20.00	1.267	5.51
Su	23.01	20.01	1.673	7.27

C. mahaleb tohumlarında en yüksek ekstraksiyon verimi %16.81 ile diklorometan ekstresinde, en düşük verim ise %5.41 olarak etanol ekstresinde görülmüştür.

Tablo 9: *A. communis* tohum % ekstraksiyon verimleri

	Taze drog	Liyofilize drog	Kuru ekstre	Ekstraksiyon verimi
	g	g	g	%
Hekzan	29.47	20.01	6.039	20.49
DCM	29.46	20.00	9.048	30.71
EtOH	29.49	20.02	1.168	3.96
EtOH:su (80:20)	29.49	20.02	0.764	2.59
Su	29.46	20.00	2.159	7.32

A. communis tohumlarında en yüksek ekstraksiyon verimi %30.71 ile diklorometan ekstresinde, en düşük verim ise %2.59 ile etanol:su (80:20) ekstresinde görülmüştür.

Tablo 5, 6, 7’de belirtilen 5 farklı solvent ile ekstraksiyona tabi tutulan *C. mahaleb* meyve, *C. mahaleb* tohum ve *A. communis* tohumlarına ait 15 ekstreden elde ettiğimiz ekstraksiyon verimlerinin en düşük %0.04 ile *C. mahaleb* meyvelerinin hekzan (%0.1 TFA) ekstresi, en yüksek %35.71 ile *C. mahaleb* meyvelerinin etanol:su (80:20) (%0.1 TFA) ekstresi olduğu saptanmıştır.

C. mahaleb meyve, *C. mahaleb* tohum, *A. communis* tohum ve *A. communis* tohum kabuğu ekstralarının sıralı ekstraksiyon verimleri Tablo 10, 11, 12 ve 13'te sunulmuştur.

Tablo 10: *C. mahaleb* meyve % sıralı ekstraksiyon verimleri

	Kuru ekstre g	Ekstraksiyon verimi %
Hekzan	0.01	0.034
DCM	0.011	0.037
EtOH:TFA (100:0,1)	1.528	5.190
Su:TFA (100:0.1)	5.284	17.948

Taze drog ağırlığı 29.44 g, liyofilize drog ağırlığı 10.00 g olan *C. mahaleb* meyvelerinde en yüksek verim %17.948 ile su (%0.1 TFA) ekstresinde, en düşük verim ise %0.034 ile hekzan ekstresinde elde edilmiştir.

Tablo 11: *C. mahaleb* tohum % sıralı ekstraksiyon verimleri

	Kuru ekstre g	Ekstraksiyon verimi %
Hekzan	1.040	9.043
DCM	0.903	0.078
EtOH	0.313	2.721
Su	1.056	9.182

Taze drog ağırlığı 11.5 g, liyofilize drog ağırlığı 10.00 g olan *C. mahaleb* tohumlarında en yüksek ekstraksiyon verimi %9.182 ile su ekstresinde, en düşük verim ise %0.078 olarak diklorometan ekstresinde görülmüştür.

Tablo 12: *A. communis* tohum % sıralı ekstraksiyon verimleri

	Kuru ekstre g	Ekstraksiyon verimi %
Hekzan	3.853	21.731
DCM	1.145	6.457
EtOH	0.267	1.505
Su	0.808	4.557

Taze drog ağırlığı 17.73 g, liyofilize drog ağırlığı 10.00 g olan *A. communis* tohumlarında en yüksek ekstraksiyon verimi %27.731 ile hekzan ekstresinde, en düşük verim ise %1.505 ile etanol ekstresinde görülmüştür.

Tablo 13: *A. communis* tohum kabuğu % sıralı ekstraksiyon verimleri

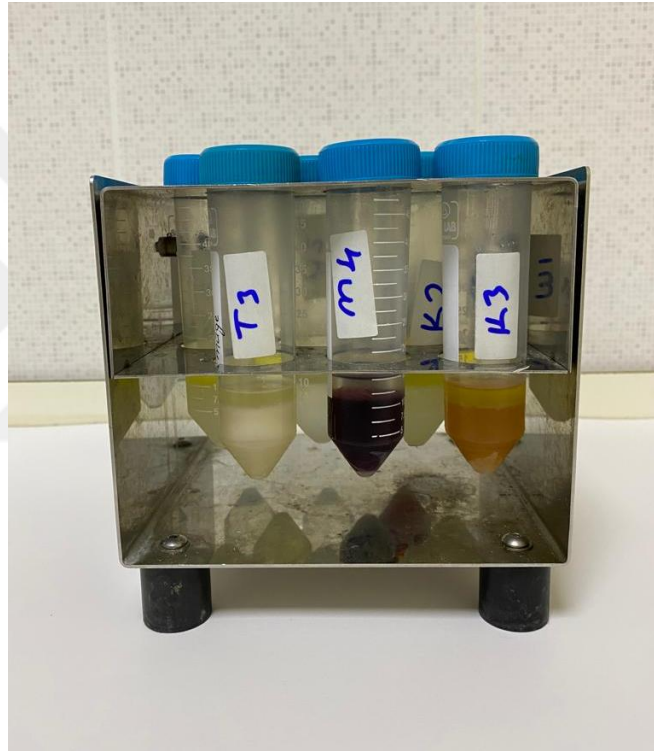
	Kuru ekstre g	Ekstraksiyon verimi %
Hekzan	0.085	0.340
DCM	0.067	0.269
EtOH	0.071	0.284
Su	0.762	3.055

Taze drog ağırlığı 29.94 g, liyofilize drog ağırlığı 10.00 g olan *A. communis* tohum kabuklarında en yksek ekstraksiyon verimi %3.055 ile su ekstresinde, en dşyk verim ise %0.269 ile diklorometan ekstresinde gcrmlmştur.

Tablo 8, 9, 10 ve 11’de belirtilen 5 farklı solvanla ekstraksiyona tabi tutulan *C. mahaleb* meyve, *C. mahaleb* tohum, *A. communis* tohum ve *A. communis* tohum kabuklarına ait 16 ekstreden elde ettiğimiz ekstraksiyon verimlerinin en dşyk %0.034 ile *C. mahaleb* meyvelerinin hekzan ekstresi, en yksek %27.731 ile *A. communis* tohumlarının hekzan ekstresi olduğu saptanmıştır.

4.3 Toplam Fenolik Madde Analizi

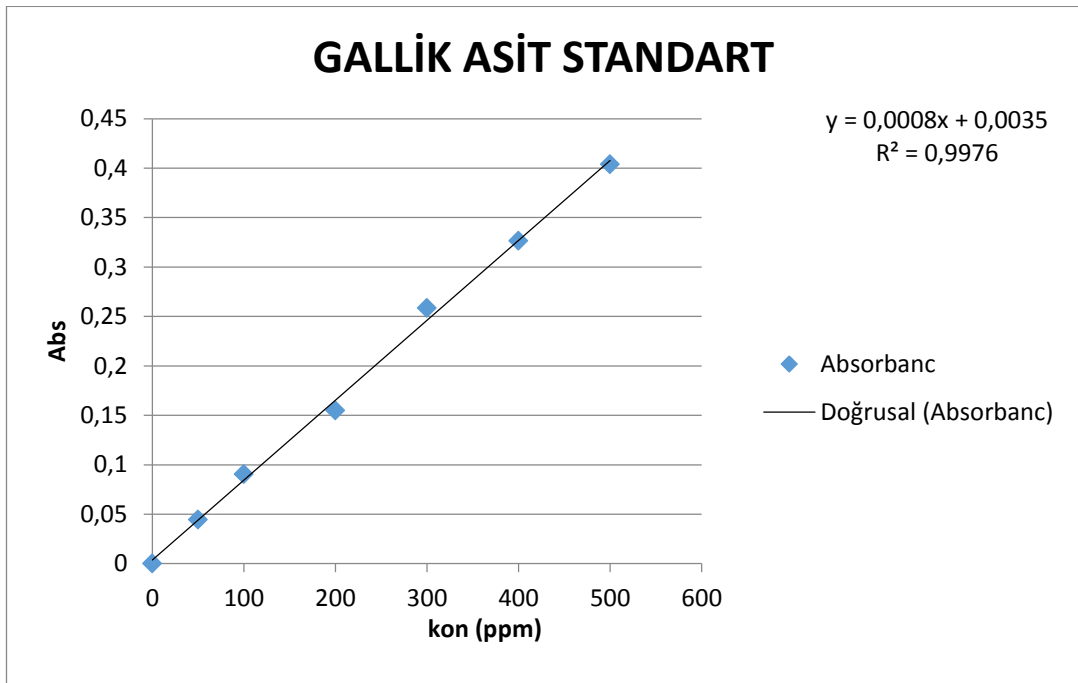
Araştırma materyallerinin toplam fenolik madde ekstraksiyonu aşamalarında santrifüj tüpünde faz ayrımları Resim 13'te, elde edilen ekstratlar Resim 14'te, galik asit standart çözeltisine ait kalibrasyon eğrisi Grafik 1'de, toplam fenolik madde içeriğinde total ekstratların analiz sonuçları Tablo 14'te, sıralı ekstratların analiz sonuçları Tablo 15'te sunulmuştur.



Resim 13: *C. mahaleb* meyve, *C. mahaleb* tohum, *A. communis* tohum ve *A. communis* tohum kabuğu ekstratlarının toplam fenolik madde ekstraksiyonu



Resim 14: *C. mahaleb* meyve, *C. mahaleb* tohum, *A. communis* tohum ve *A. communis* tohum kabuğu ekstralarının toplam fenolik madde tayini ekstraları



Grafik 1: Gallik asit'in kalibrasyon eğrisi

Tablo 14: Total ekstrelerin toplam fenolik madde içeriği analiz sonuçları (mg GAE/100g örnek)

	Hekzan	DCM	ETOH	ETOH:TFA (100:0.1)	ETOH:su (80:20)	ETOH:su:TFA (80:20:0.1)	Su	Su:TFA (100:0.1)
<i>C. mahaleb</i> meyve	33	59	-	16	-	2197	-	3634
<i>C. mahaleb</i> tohum	38	49	133	-	128	-	30	-
<i>A. communis</i> tohum	54	120	44	-	18	-	6	-

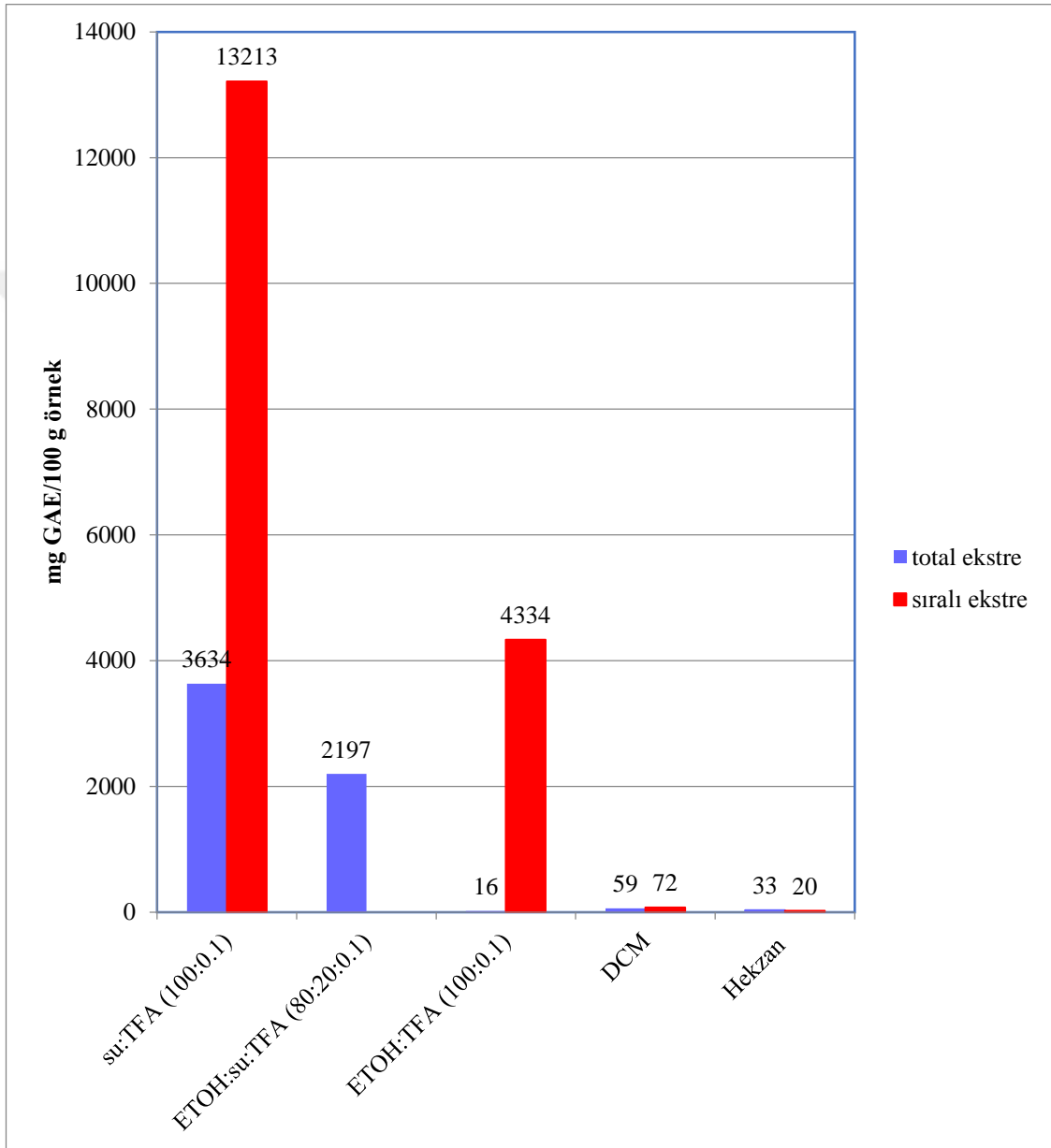
Toplam fenolik madde içeriği çalışılan total ekstraksiyon yöntemi ile elde edilmiş 15 bitki ekstresinin ölçümleri birer kez yapılmıştır. Analizler sonucunda *C. mahaleb* meyve su:TFA (100:0.1) ekstresinin 3634 mg GAE/100 g ile en yüksek, *A. communis* tohum su ekstresinin 6 mg GAE/100 g ile en düşük içeriğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 15: Sıralı ekstrelerin toplam fenolik madde içeriği analiz sonuçları (mg GAE/100g örnek)

	Hekzan	DCM	ETOH	ETOH:TFA (100:0.1)	Su	Su:TFA (100:0.1)
C. mahaleb meyve	20	72	-	4334	-	13213
C. mahaleb tohum	73	510	152	-	40	-
A. communis tohum	122	175	113	-	9	-
A. Communis tohum kabuğu	94	661	617	-	542	-

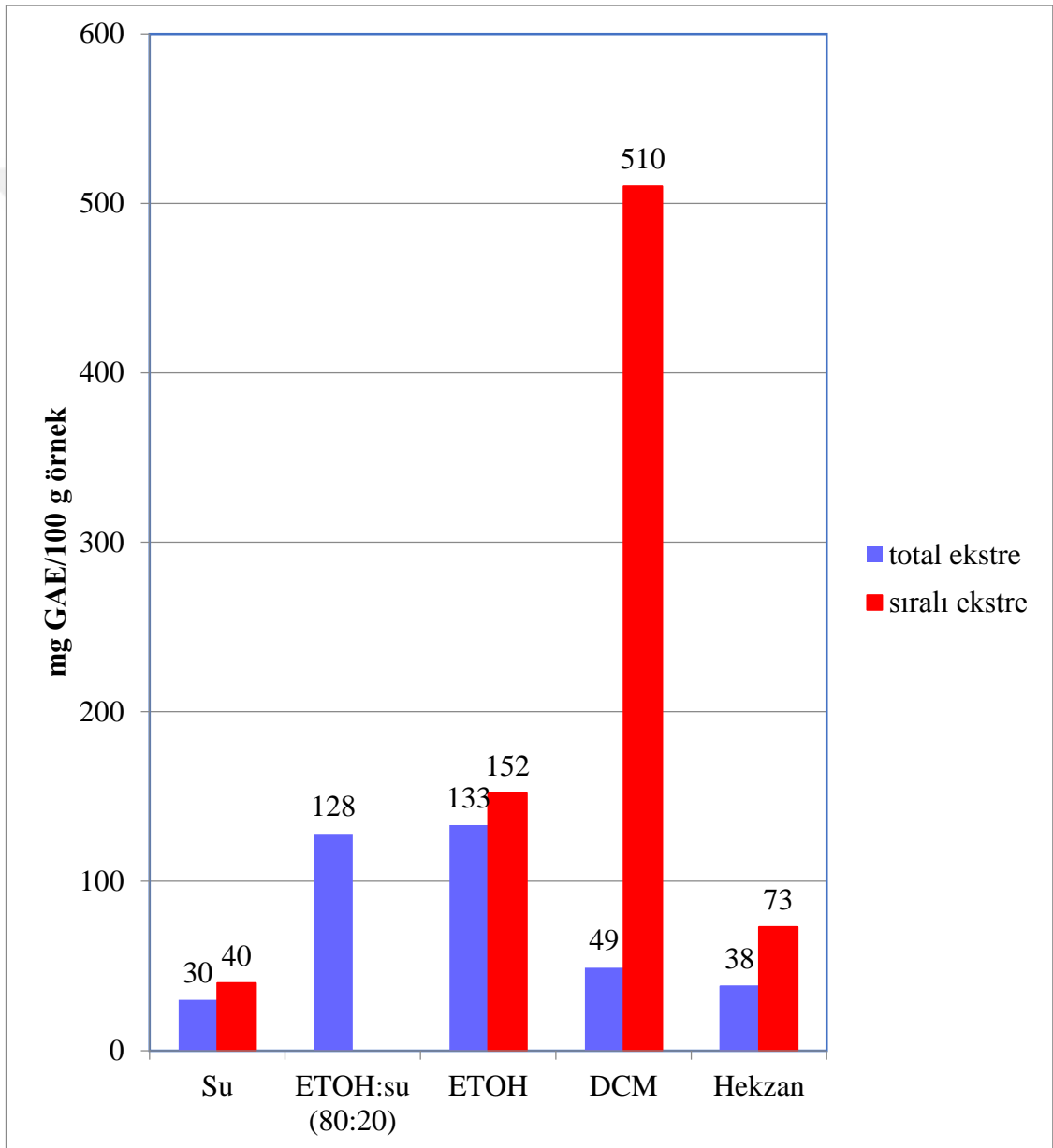
Toplam fenolik madde içeriği çalışılan sıralı ekstraksiyon yöntemi ile elde edilmiş 16 bitki ekstresinin ölçümleri birer kez yapılmıştır. Analizler sonucunda *C. mahaleb* meyve su:TFA (100:0.1) ekstresinin 13213 mg GAE/100 g ile en yüksek, *A. communis* tohum su ekstresinin 9 mg GAE/100 g ile en düşük içeriğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon uygulanan bitki ekstrelerinin toplam fenolik madde değişimine ait karşılaştırmalı sütunlardan *C. mahaleb* meyve Şekil 4, *C. mahaleb* tohum Şekil 5 ve *A. communis* tohum Şekil 6'da sunulmaktadır.



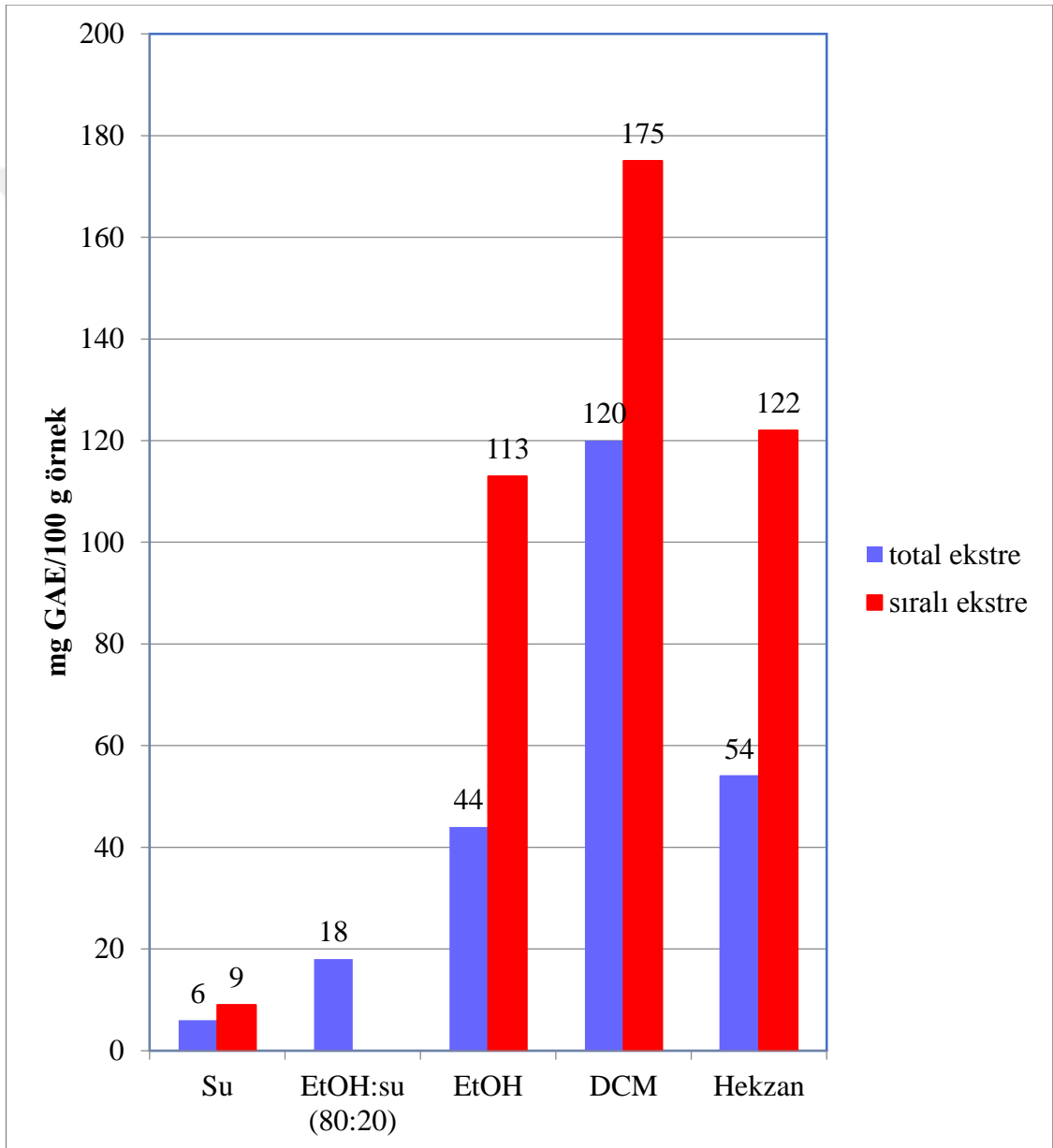
Şekil 4: Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon uygulanan *C. mahaleb* meyve ekstrelerinin toplam fenolik madde değişimi

Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon yöntemleri uygulanarak elde edilen *C. mahaleb* meyve ekstralarının toplam fenolik madde içerikleri incelendiğinde; sıralı ekstraksiyon yönteminin, total ekstraksiyon yöntemine göre su ekstresinde 3.63, etanol:TFA (100:0.1) ekstresinde 270.8, diklorometan ekstresinde 1.22 kat yüksek olduğu, hekzan ekstresinde ise 0.6 kat düşük olduğu bulunmuştur.



Şekil 5: Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon uygulanan *C. mahaleb* tohum ekstralarının toplam fenolik madde değişimi

Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon yöntemleri uygulanarak elde edilen *C. mahaleb* tohum ekstralarının toplam fenolik madde içerikleri incelendiğinde; sıralı ekstraksiyon yönteminin, total ekstraksiyon yöntemine göre su ekstresinde 1.33, etanol ekstresinde 1.14, diklorometan ekstresinde 10.4 ve hekzan ekstresinde 1.92 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur.



Şekil 6: Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon uygulanan *A. communis* tohum ekstralarının toplam fenolik madde değişimi

Total ekstraksiyon ve sıralı ekstraksiyon yöntemleri uygulanarak elde edilen *A. communis* tohum ekstraktlarının toplam fenolik madde içerikleri incelendiğinde; sıralı ekstraksiyon yönteminin, total ekstraksiyon yöntemine göre su ekstresinde 1.5, etanol ekstresinde 2.56, diklorometan ekstresinde 1.45 ve hekzan ekstresinde 2.25 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur.

4.4 Ekstrelerin α -glukozidaz İnhibitör Aktivitesi

C. mahaleb meyve ve tohumları ile *A. communis* tohumları ile yapılan total ekstraksiyon işlemi sonucu elde edilen ekstraktların enzim inhibisyon kinetik çalışmasında yapılan mikropilaka kuyucuklarına ekim işlemi Resim 15'te, α -glukozidaz inhibitör aktiviteleri ise Tablo 16, 17 ve 18'de sunulmuştur.



Resim 15: Mikropilaka kuyucuklarına ekim işlemleri

Tablo 16: *C. mahaleb* meyve ekstralarının α -glukozidaz inhibitör aktivitesi

	Konsantrasyon	α-glukozidaz İnhibisyonu	Standart Sapma	Standart Hata	%RSS
Hekzan	0.80 mg/dl	9.99	4.76	2.75	47.66
DCM	0.05 mg/dl	6.13	0.52	0.30	8.61
EtOH:TFA (100:0.1)	0.80 mg/dl	27.89	1.75	1.01	8.00
EtOH:su:TFA (80:20:0,1)	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Su:TFA (100:0.1)	0.80 mg/dl	20.08	0.50	0.28	2.47
Akarboz	1.6 mg/dl	74.60	0.89	0.51	1.20

T.E: test edilemedi

Tablo 17: *C. mahaleb* tohum ekstrelerinin α -glukozidaz inhibitör aktivitesi

	Konsantrasyon	α- glukozidaz İnhibisyonu	Standart Sapma	Standart Hata	%RSS
Hekzan	0.2 mg/dl	2.03	0.27	0.15	13.41
DCM	0.4 mg/dl	3.31	0.12	0.07	3.81
EtOH	0.4 mg/dl	3.20	0.22	0.12	7.01
EtOH:su (80:20)	0.8 mg/dl	5.20	1.42	0.82	27.35
Su	0.4 mg/dl	7.15	1.87	1.08	26.17
Akarboz	1.6 mg/dl	74.60	0.89	0.51	1.20

Tablo 18: *A. communis* tohum ekstrlerinin α -glukozidaz enzim inhibitör aktivitesi

	Konsantrasyon	α-glukozidaz İnhibisyonu	Standart Sapma	Standart Hata	%RSS
Hekzan	0.2 mg/dl	4.93	0.87	0.50	17.77
DCM	0.2 mg/dl	4.52	0.87	0.50	19.38
EtOH	0.4 mg/dl	1.29	0.03	0.02	2.75
EtOH:su (80:20)	0.8 mg/dl	7.74	0.74	0.42	9.59
Su	0.4 mg/dl	6.72	1.05	0.60	15.60
Akarboz	1.6 mg/dl	74.60	0.89	0.51	1.20

Enzim inhibitör aktivitesi çalışılan 15 bitki ekstresinin 3 tekrarlı analizleri sonucunda *C. mahaleb* meyve ekstrlerinden etanol (%0.1 TFA), *C. mahaleb* tohum ekstrlerinden su ve *A. communis* tohum ekstrlerinden etanol:su ekstresinin α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri en yüksek olup sırası ile %21,89, %7.15 ve %7.24 oranlarında tespit edilmiş; ancak pozitif kontrol olarak kullanılan akarbozun

%74.60 inhibisyon oranından oldukça düşük değerler olması sebebi ile inhibitör etkilerinin düşük olması nedeniyle IC₅₀ değerleri hesaplanmamıştır. Pozitif kontrol akarbozun IC₅₀ değeri 511.90 µg/ml ± 21.15 olarak bulunmuştur.



TARTIŞMA

Çalışmamız, araştırma materyalinin diyabet hastalığına karşı geleneksel olarak kullanıldığı kayıtlı bitkisel kaynaklar arasından seçilerek planlanmıştır. Diyabete karşı kullanılan tıbbi bitkiler üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmalarında bitki seçimi etnobotanik kayıtlar üzerinden geleneksel halk kullanım kaydı ile seçildiğinde %81 oranında etkili sonuç gözlenirken, rastgele bitki seçiminde bu oran %47'ye düşmektedir (Arituluk ve Ezer, 2012). Tıbbi bitkilerin diyabet üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların çoğunda total bitki ekstresinin, ekstre bileşiminde yer alan saf sekonder metabolitlerden daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Elgin Cebe ve Karaman, 2016).

Bu farkındalığı temel alarak araştırma materyalinin tespit edilmesinde etnobotanik veri tabanından destek alınması uygun bulunmuştur.

Sarıkaya ve ark. tarafından diyabete karşı geleneksel olarak 132 bitkinin kullanıldığı rapor edilmiştir (Sarıkaya, Öner ve Harput, 2010). Bir başka çalışmada ülkemizde şeker hastalığına karşı kullanılan 179 tür ve tür altı takson belirlenmiş ve literatür kayıtları ile birlikte listelenerek sunulmuştur (Arituluk ve Ezer, 2012). Bir diğer çalışmada 129 bitki taksonu saptanmıştır (Elgin Cebe ve Karaman, 2016).

“Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı”na göre, Türkiye’de şeker hastalığına karşı halk arasında geleneksel yöntemlerle kullanılan 396 bitki taksonu bulunmaktadır (Bellikci-Koyu, 2020).

Veri tabanında potansiyel araştırma materyali olarak tespit edilen bitkiler, şeker hastalığında geleneksel kullanımı kayıtlı etnobotanik literatür sayısı, bitkinin kullanılan kısmı ve kayıtlı olduğu etnobotanik literatür ile daha yapılmış olan *in-vitro* α -glukozidaz enzim inhibisyonu ve *in vivo* çalışmaları göz önünde bulundurularak değerlendirmeye alınmıştır.

Yapılan taramalar sonucunda *C. mahaleb* meyveleri, *C. mahaleb* tohumları, *A. communis* tohumları ve *A. communis* tohum kabukları araştırma materyali olarak seçilmiştir.

Seçilen bitkilerin ve kullanılan kısımlarının meyve ve tohum olarak tercih edilmesinin bir diğer sebebi de, halk arasında uzun zamandır gıda amaçlı tüketiminin bulunmasının sağladığı toksikolojik olarak zararsızlıklarının ve güvenilirliklerinin bilinmesidir. Geleneksel kullanımı kayıtlı olan bitkilerin doğadan toplanmasında sürdürülebilirlik ilkesine dayalı olarak floraya zarar vermeden temin edilebilirliği materyal seçimimizin değerlendirilmesinde özen gösterilen bir diğer parametredir.

C. mahaleb meyve ve tohumları ile *A. communis* tohum ve tohum kabuklarının içeriklerindeki su, ekstraksiyon ve enzim inhibisyonu çalışmaları öncesinde uzaklaştırılarak homojen materyaller hazırlanmıştır.

C. mahaleb meyveleri, zamanla olgunlaşarak kabuk yapısı incelen ve bol su ihtiva eden bir yapıdadır. Endüstride, çabuk bozulan besinlerde raf ömrünü uzatmak, bekleme sırasında yaşanan kayıpları düşürmek, daha küçük hacimlerde depolayabilmek gibi sebeplerle kurutma çalışmaları yapılmaktadır (Sagar, Suresh-Kumar, 2009).

Crataegus orientalis meyvesinde en iyi kurutma yönteminin tespit edilmesi üzerine planlanan çalışmada liyofilize etme, fırında kurutma ve ön işlem olarak mikrodalga uygulanarak fırında kurutma yöntemleri fenolik bileşikler, antioksidan aktivite ve renk değişikliği parametrelerine göre değerlendirilmiştir. Toplam fenolik içeriğinde en az kayıp liyofilize edilmiş (%5.40) örneklerde, antioksidan aktivite sonuçlarında en yüksek DPPH değeri liyofilize meyvelerde (taze 35.78, liyofilize 32.77 mmol TE kg-1 DW), renk değerlerinde en az kahverengileşme liyofilize edilmiş meyvelerde meydana geldiği tespit edilmiştir (Coklar ve ark., 2018).

Prunus persica meyvelerinin toplam fenolik içeriğinin ve antioksidan aktivitesinin incelendiği bir başka çalışmada da meyvelerin liyofilize edilmesi önerilmektedir (Mokrani, Madani, 2016).

Sekonder metabolitlerde kayıp riski en düşük ve yüksek ekstre verimi için, dondurarak kurutma yöntemi olan liyofilizasyon tercih edilmiştir.

Liyofilize materyallerde kurutma yüzdeleri *C. mahaleb* meyveleri %33.97, *C. mahaleb* tohumları %86.93 ve *A. communis* tohumları %67.88 olarak bulunmuştur.

Bu değerlere göre araştırma materyalinde homojen kütleye ulaşılabileceği kanıtlanmış ve meyve ve tohumların kurutulmasında dondurarak kurutma yöntemi olan liyofilizasyon işlemi uygun ve yinelenebilir bir yöntem olarak belirlenmiştir.

Araştırmada kullanılan bitkisel drogların ekstraksiyon işlemi için kullanılan solvent sistemleri hekzan, diklorometan, etanol, su ve asit karışımından oluşmaktadır. Kullanılacak olan solvent sistemlerin tercihinde öncelikle halk arasındaki geleneksel kullanım yöntemleri değerlendirilmiştir.

Geleneksel kullanımda *C. mahaleb* meyve ve tohumlarının dahilen infüzyon ve dekoksasyonlarının, *A. communis* tohumlarının da dahilen, çiğ kullanması sebebi ile ilk çözücü olarak su seçilmiştir (Bellikci-Koyu, 2020).

Ayrıca farklı polaritede ekstraksiyonlar için olan etanol, hekzan ve diklorometan sistemleri tercih edilmiştir (Koyu ve ark., 2018 ; Karabulut, Yemiş, 2019).

Çözücüye asit ilavesinin antosiyaninlerin çözünme miktarını artırması nedeniyle trifloroasetik asit (%0.1) kullanılarak pH değeri 3'ün altında tutulmuştur (Salamon, Mariychuk ve Grulova, 2015).

Doğal ürünlerden biyoaktif bileşiklerin ekstraksiyonu için ultrasonik su banyosu en yaygın kullanılan tekniklerdendir (Chaves, 2020). Bu yöntemde, mekanik etki ile partikül boyutu küçülmekte, bitki hücre duvarının zarar görmesiyle çözücü difüzyonu artarak çözücü ile örnek materyal arasında yüksek etkileşim nedeniyle kısa sürede yüksek verim elde edilmektedir (Um, Han ve Lee, 2017).

Ultrasonik su banyosunun daha düşük solvan ve enerji tüketimi ile yüksek tekrarlanabilirlik ve son ürünün daha yüksek saflıkta elde edilebilmesindeki katkıları nedeniyle; çalışmamızda ultrasonik su banyosu yöntemi tercih edilmiştir (Chaves, 2020).

a-glukozidaz inhibitörleri, kilo aldırılmadan glisemik kontrolü sağlayabilmekte ve genellikle hipoglisemiye yol açmamaktadır. Yapılan çalışmalar, *a*-glukozidaz inhibitörlerinin tokluk plazma glukoz seviyelerini 40-60 mg/dL (2.2 – 3.3 mmol/L),

açlık plazma glikoz seviyelerini 20-30 mg/dL (1.1 - 1.7 mmol/L) ve HbA1c seviyelerini de %0.5-1 azalttığını göstermiştir (Mayerson, Inzucchi, 2015).

7000 tip 2 DM'lu hasta üzerinde yapılan 28 haftalık çalışmaya göre bu inhibitörlerin, ortalama 1 saatlik PPG değerini -47 mg/dL, HbA1c değerini de %-0.7 oranında düşürdüğü saptanmıştır (Baron, Neumann, 1997).

α -glukozidaz enzim inhibitörlerinin disakkaridazları bloke edici etkiyi en yüksek glukozamilaz, maltaz, sukroz, dekstranaz, pankreatik amilaz enzimlerinde gösterdiği, izomaltaz için az etkili, laktaz enzimi ve glukoz taşıyıcıları üzerinde ise etkisiz olduğu bilinmektedir (Dinççağ, 2011).

Bu durum karbonhidrat emiliminin gecikmesini sağladığı için avantajlı olup, pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunun artmasında zaman kazandırır, böylece glukozun dolaşıma hızlı girişini yavaşlatır. Ek olarak monosakkartiler üzerinde etkili olmaması ile glukozun tamamının emilmesini engellemeyerek hipoglisemiye yol açmazlar (Mizuno ve ark., 2008; Dinççağ, 2011).

2002 yılında yapılan bir çalışmada, akarbozun bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda tip 2 diyabete ilerleme riskini %25 oranında azalttığı, buna ek olarak hastaların bozulmuş glukoz toleransının zamanla normal glukoz değerlerine dönme olasılığını artırdığı belirlenmiştir (Chiasson ve ark., 2002).

Bir başka çalışmada diyabet insidansında %34.4, yeni tanı alan hipertansiyonda %34 ve kardiyovasküler hastalık insidansında %49 oranında azalma sağladığı saptanmıştır (Hanefeld, Schaper ve Koehler, 2008).

Akarbozun sistemik bir etki olmaksızın bağırsakta lokal olarak hareket ediyor olması 65 yaş üstü T2DM'lu bireylerin kullanımı için çok uygun ve güvenlik aralığı geniş bir ilaç olduğunu göstermektedir (Mizuno ve ark., 2008).

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma ile, Türkiye'de yetişen *C. mahaleb* ve *A. communis* tohum ekstraktlarının *in-vitro* α -glukozidaz inhibitör aktivitesi ilk kez belirlenmiştir.

Çalışmamız devam ederken Temmuz 2021 tarihinde yayınlanan bir araştırmaya rastlanmıştır. Bu araştırmada, İtalya'dan toplanmış olan *C. mahaleb* tüm meyvelerinin Ultra Turrax yardımıyla homojenize edilip hazırlanan su ekstraktlarında periferik ve merkezi koruyucu etkileri, antimikrobiyal ve aynı zamanda anti-COVID-

19 özelliklerini araştırmak hedeflenmiş olup enzim kinetik çalışmaların yapıldığı görülmüştür. Enzim inhibisyon aktivitesi IC₅₀ değerleri tirozinaz, α -amilaz ve α -glukozidaz için sırasıyla 1.28, 3.44 ve 1.35 mg/mL olarak tespit edilmiş, şikorik asit ve kateşinlerin enzim inhibitör etkiden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Orlando ve ark., 2021). Bu araştırmanın, yapmış olduğumuz çalışmamızla farklılıkları incelendiğinde, bitkisel materyal ve temin edildiği lokalite İtalya'nın Apulia bölgesinden *C. mahaleb* iken, bizim örneklerimiz Türkiye'de yetişen *C. mahaleb* var. *mahaleb* taksonudur. Bu çalışmada bitkisel materyalin hazırlanmasında tüm meyve homojenize edilmişken, yapmış olduğumuz çalışmada çekirdeksiz meyve ve tohumlar ayrı ayrı incelenmiştir. Ekstraksiyon öncesi işlemler incelendiğinde, mevcut çalışmada suyu uzaklaştırma işleminin yapılmadığı, antosiyaninlerin stabilitesi için herhangi bir asit kullanılmadığı görüldürken, yapmış olduğumuz çalışmada örnekler liyofilize edilmiş ve meyve örnekleri için ekstraksiyon özücülerine TFA ilavesi yapılmıştır. Bu çalışmada, ultrason destekli ekstraksiyonun 52.5 °C'de 32.4 dak uygulanırken, yapmış olduğumuz çalışmada örnekler total ekstraksiyon işleminde 30 dak, sıralı ekstraksiyon işleminde 60 dak ultrasonik su banyosunda tutulmuş ve tüm çalışma boyunca 40 °C'yi aşmayan sıcaklık kontrolü ile antosiyaninlerin bozulmasının önüne geçmek hedeflenmiştir. Ekstraksiyon çözücülerini incelendiğinde mevcut çalışmada yalnızca su çözücü sistemi uygulanmış olup, bizim çalışmamızda bitkisel materyalin içerdiği hem polar hem de apolar bileşenler göz önünde bulundurularak farklı polaritede ekstraksiyon çözücülerini tercih edilmiştir. Bu araştırmada enzim çalışmasında kullanılan referans ilaç, bu ilaca ait IC₅₀ değeri, ilaç ve örneklere ait % inhibisyon verilerinin açıklanmamış olması sebebi ile bizim çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırma yapılamamaktadır.

Rosaceae familyası üyeleri üzerinde yapılan α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitör aktivite çalışmaları incelendiğinde bazı taksonlarda enzim inhibe edici potansiyellerini olduğu görülmüştür:

Sırbistan'da yetişen 12 *Prunus* taksonunun (*P. domestica*, *P. cerasifera*, *P. avium*, *P. cerasus*, *P. fruticosa*, *P. mahaleb*, *P. persica*, *P. armeniaca*, *P. pissardi*, *P. domestica* ssp. *domestica*, *P. domestica* ssp. *insititia*, *P. spinosa* ve *P. avium*) meyvelerinden hazırlanan ekstraktların; fenolik profil, antioksidan kapasite, antiproliferatif etki, α -glukozidaz, α -amilaz ve dipeptidil peptidaz III enzim inhibisyon kapasiteleri

incelenmiştir. *C. mahaleb* için α -amilaz aktivitesi $IC_{50} = 43.95$ mg/ml, (akarbozun $IC_{50} = 0.11$ mg/ml) α -glukozidaz aktivitesi ise $IC_{50} = 0.96$ mg/ml olarak saptanmıştır (akarboz $IC_{50} = 3.89$ mg/ml) (Popović ve ark., 2021). 2021 Mart ayında yayınlanmış olan bu çalışmanın, yapmış olduğumuz çalışmamızla farklılıkları incelendiğinde, bitkisel materyal ve temin edildiği lokalite Sırbistan'ın Voyvodina bölgesinden *C. mahaleb* iken, bizim örneklerimiz Türkiye'de yetişen *C. mahaleb* var. *mahaleb* taksonudur. Ekstraksiyon işlemleri incelendiğinde, antosiyaninlerin stabilitesi için ekstraksiyon çözücülerine herhangi bir asit ilavesinin yapılmadığı görülürken, yapmış olduğumuz çalışmada TFA ilavesi içermektedir. Mevcut çalışmada çözücü olarak yalnızca etanol:su (50:50) kullanılması, bizim çalışmamızda ise farklı polariteye sahip çözücülerin (su, etanol:su (80:20), etanol, diklorometan ve *n*-hekzan) de incelenmiş olması yapılan araştırmaların farklılıklarını yansıtmaktadır. Ultrasonik su banyosu uygulama süresi bu çalışmada 60 dak olup, bizim araştırmamızda enzim çalışması tamamlanmış olan total ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen ekstraktelerde 30 dak sonikasyon uygulanmıştır. Enzim çalışmasına ait sonuçların IC_{50} değerleri ile verilmesi, bizim çalışmamızda ise % inhibisyon sonuçlarına sahip olmamız sebebi ile çalışmalar arasında karşılaştırma yapılamamaktadır.

Vaccinium myrtillus, *Rubus fruticosus* ve *Fragaria vesca* yapraklarının su ekstraktlerinde α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyon kapasitelerinin incelendiği bir çalışmada, α -amilaz aktivitesi *V. myrtillus* için $IC_{50} = 25.46$, *R. fruticosus* için 27.27 ve *F. vesca* için 8.84 μ g/mL olarak bulunmuştur. α -glukozidaz aktivitesi sırasıyla, 30.46, 25.62 ve 7.67 μ g/mL. Pozitif kontrol olarak kullanılan akarbozun ise IC_{50} değeri α -amilaz için 0.006 ve α -glukozidaz için 2.24 μ g/mL bulunmuştur (Takács ve ark., 2020).

P. spinosa meyvelerinden hazırlanan su ekstraktelerinin enzim inhibitör aktiviteleri α -amilaz için 389.83 mg/mL, α -glukozidaz için ise 0.22 mg/mL olarak belirlenmiştir (Glucobay için sırasıyla 0.20 ve 0.23 mg/mL) (Veličković ve ark., 2020).

P. cerasus tohumlu meyvelerinden hazırlanan etanol:su (80:20) ekstresinin enzim inhibitör aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada IC_{50} değerleri α -amilaz için 11.715 ve α -glukozidaz için ise 9.361 mg/ml olarak belirlenmiştir (Akarboz için sırasıyla 0.023 ve 0.043 mg/ml) (Shishehbor ve ark., 2016).

P. avium yapraklarının metanol, metanol:su (50:50) ve su ekstralarında en yüksek enzim inhibitör etki metanol ekstralarında olup α -amilaz için 0.53 α -glukozidaz için 25.18 mmol/g değerleri saptanmıştır (Uysal; 2020).

P. dulcis tohum kabuğunun su, metanol:su (70:30), etanol:su (70:30), aseton:su (70:30) ve asetonitril:su (70:30) ekstralarında α -amilaz enzim inhibisyon kapasiteleri incelenmiştir. En yüksek enzim inhibitör etki aseton:su (70:30) ekstresinde 5.75 U/mg olarak belirlenmiştir (Tsujita, Shintani ve Sato, 2013).

Bir başka çalışmada, *P. dulcis* tohum kabuğundan hazırlanan etanol ekstresinin enzim inhibitör aktivitesi incelenmiştir. α -amilaz ve α -glukozidaz için IC₅₀ değerleri sırasıyla 73.76 ve 50.11 μ g/mL olarak bulunmuştur (akarboz sırasıyla 35.5 ve 50.11 μ g/mL) (Loizzo ve ark., 2021).

P. armeniaca meyve ve tohumlarının metanol ekstralarında α -amilaz enzim inhibitör aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada IC₅₀ değerleri meyvede 1.30, tohumlarda 0.74 mg/mL, tatlı tohumları için IC₅₀ = 3.17 mg/mL (akarboz için IC₅₀ = 0.27 mg/mL) (Kaya, Keskin, 2021).

P. cerasus meyve suyunun liyofilizatör ile kurutularak elde edilen katı maddesinin in vitro olarak α -glukozidaz enzim inhibisyon çalışmasında referans inhibitör olarak karşılaştırılan klorojenik asit ve akarboza göre orta düzeyde etki gösterdiği bulunmuştur (*P. cerasus* meyve suyu 2783 μ g mL⁻¹, klorojenik asit 996 μ g mL⁻¹ ve akarboz 380 μ g mL⁻¹) (Cásedas ve ark., 2016).

Prunus cerasus ve *Punica granatum* tohumlarından soğuk pres yöntemi ile elde edilmiş yağların metanol ekstralarında yapılan α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitesi sırasıyla 4.38 ve 5.16 mg/dl bulunmuştur. Çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan akarboz için 19.47 mg/dl tespit edilmiştir (Başyigit ve ark., 2020).

Amygdalus communis tohum kabuklarının *in-vitro* antidiyabetik aktivitenin araştırıldığı çalışmada katı:çözücü oranı 1:20 olarak hazırlanan etanol ve metanol ekstralarında α -amilaz enzim inhibisyon aktivitesi IC₅₀ değeri sırasıyla 6.63 ve 9.20 mg/ml tespit edilmiştir (akarboz IC₅₀ = 1.05 mg/ml) (Tlili, Kirkan ve Sarikurkcu, 2019).

C. mahaleb yapraklarının su ekstralarının α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitesinin incelendiği çalışmada 0.699 ve 6.99 mg/mL ekstre konsantrasyonlarında

% inhibisyon değerleri sırasıyla 9.65 ve 17.38 olarak tespit edilmiştir (akarboz 1 mg/mL için % 5.47, 7.5 mg/mL için % 53.37) (Trifonova ve ark., 2021).

P. armeniaca meyvelerinden hazırlanan metanol ekstresinin, streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlar üzerinde antidiyabetik aktivite etkisinin incelendiği bir çalışmada; sağlıklı sıçanlara 18 gün boyunca *P. armeniaca* metanol ekstreleri verilmiş, 19. gün streptozotosin intraperitoneal yoldan uygulanmış ve ekstreler belirlenen dozlarda 72 saat boyunca oral yoldan verilmeye devam edilmiştir. Çalışmanın sonucunda doza bağlı olarak açlık plazma glukozu, glikolize hemoglobin ve idrarda şeker parametrelerini düşürdüğü, oral glikoz tolerans testi uygulandığında da yine doza bağlı olarak kan şekerini düşürdüğü tespit edilmiştir (Shrivastav, Kaur ve Lata, 2018).

Diğer bir çalışmada da *P. laurocerasus* meyve ekstrelerinin Alloxan ile indüklenen diyabetik sıçanlarda 500 ve 1000 mg/kg dozlarında uygulandığında kan glukozunu önemli ölçüde düşürdüğü; ardından gliklazit kullanılarak hipoglisemi sağlanan sıçanlara tekrar meyve ekstresi verildiğinde kan seviyelerini normal değerlere ulaştığı görülmüştür. *P. laurocerasus* meyve ekstresinin hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip bir ajan olduğunu bildirilmiştir (Turan ve ark., 2013).

P. cerasus meyvelerinin metanol:su (3:2) ekstresi ile in-vivo antidiyabetik aktivitenin araştırıldığı çalışmada alloxanla diyabeti indüklenen ratlarda 100 mg/kg dozunda uygulanan bitki ekstresi ile plazma insülin, C-peptid, hemoglobin ve protein düzeylerinin artırdığı, APG ve HbA1c düzeylerini düşürdüğü, yağ ve çizgili kas dokusunda bulunan Glikoz Taşıyıcı Tip 4 (Glucose transporter type 4-[GLUT4]) protein ekspresyon seviyelerini düzenleyerek tekrar yükselttiği tespit edilmiştir. İnsülin seviyesindeki artışın, ekstrenin az miktarda sağlam kalan pankreas β -hücreleri üzerinde uyarıcı etkisinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Xiao, Xiao, 2019).

P. amygdalus tohum kabuğunun metanol ekstrelerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmasına göre; α -amilaz, α -glukozidaz ve dipeptidil Peptidaz-IV enzim inhibitör aktivite IC₅₀ değerleri sırasıyla 56.4, 220.5 ve 162.9 μ g/mL olduğu (akarboz IC₅₀ = 32.08, vildagliptin IC₅₀ = 54.65 μ g/mL), streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda sırasıyla 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında tedavi uygulandığında OGTT

sonrası plazma glukoz seviyesini %7.69, %29.49 ve %37.69 oranında azalttığı (glibenklamit = %41.28) tespit edilmiştir (Kumar ve ark., 2020).

Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda *Amygdalus lycioides* toprak üstü kısımlarının su:etanol (50:50) ekstresinin 1000 mg/kg doz uygulandığı ve kontrol grubunun Nötral Protamin Hagedorn (NPH) insülin (3 IU) ile tedavi edilerek 18 gün boyunca takip edildiği çalışmaya göre APG ve OGTT’de azalma sağladığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada *A. lycioides* etanol ekstresinin 500-1000 mg/kg dozlarında uygulandığında total kolesterol, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein-[LDL]) kolesterol ve Trigliserit (TG) düzeylerini de düşürdüğü belirtilmiştir (Moezi ve ark., 2018).



SONUÇ ve ÖNERİLER

Diyabet, küresel tahminlerin üzerinde bir hızla yayılan, hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar ve hedef glisemik değerlere ulaşılmada yaşanan güçlükler ile ciddi sağlık sonuçlarına neden olabilen epidemik bir hastalıktır. Günümüzde olduğu gibi gelecekte de diyabetle mücadelede yeni tedavi yolları arayışının devam edeceği aşıkardır.

Diyabet hastalığının seyrinde, periferdeki insüline karşı direnci tolere etmek için pankreas beta hücrelerinde insülin salgılanması artarak kan glukozu normal aralıklarda tutulmaya çalışılmaktadır. Pankreas beta hücrelerinde yüksek insülin salgılanması daha fazla arttırılmadığında PPG'de hiperglisemi görülmektedir. İlk olarak medikal olmayan tedavi yollarından TBT, yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz hedefleri ile etkin kontrol sağlanmaya çalışılmakta; tedavide yetersiz kalınması durumunda medikal tedavi yollarına başvurulmaktadır. Pankreasta yeterli insülin salgılanması mevcut ise OAD tedavisi, pankreas adacık hücre fonksiyonlarında tamamen yıkım veya OAD tedavisinin yetersiz kalması durumunda ise insülin enjeksiyon tedavisi uygulanabilmektedir.

Mevcut tedavide kullanılan OAD ilaçların doza bağlı sınırlamaları ve oluşturduğu yan etkileri sebebi ile yeni antidiyabetik ajanların keşfi için yapılan çalışmalar giderek artmaktadır.

Tıbbi bitkiler, antidiyabetik etkili yeni ilaç keşfinde önemli bir kaynak olup çalışma materyalimiz olarak seçiminde; Türkiye'nin Etonobotanik Veritabanı'nda halk arasında şeker hastalığına karşı kullanılmış bitkilerin ve ilgili kaynaklarının taranmıştır.

Tez kapsamında araştırma materyali olarak seçilen *C. mahaleb* meyveleri, *C. mahaleb* tohumları ve *A. communis* tohumları, *A. communis* tohum kabukları ile hazırlanan ekstrelerde *in-vitro* antidiyabetik etki potansiyelleri araştırılmıştır.

Halk arasında *C. mahaleb* bitkisinin meyve ve tohumlarının ile *A. communis* tohumlarının şeker hastalığına karşı geleneksel tedavide kullanımı kayıtlı olmakla birlikte *C. mahaleb* tohum, *A. communis* tohum ve *A. communis* tohum kabuklarına

ilişkin literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. *C. mahaleb* meyvelerinin α -glukozidaz enzim inhibisyonu konusunda çalışılmış 2 adet araştırma tespit edilmiş olmakla birlikte:

Popovi'c ve ark. yapmış olduğu yayınlanma tarihi Mart 2021 kayıtlı olan çalışmada, *C. mahaleb* çekirdeksiz meyvelerinin etanol:su (50:50) ekstresinde α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitesinin incelendiği görülmüş, ancak bitkisel materyalin temininde lokalite ve tür/alt tür farklılığı, ekstraksiyon yönteminde asit kullanılmaması ve yapmış olduğumuz çalışmamızda farklı çözücülerin de çalışılmış olması sebepleri ile hazırlamış olduğumuz deney protokolünü tamamlamaya devam edilmiştir.

Orlando ve ark. yapmış olduğu yayınlanma tarihi Temmuz 2021 kayıtlı çalışmada, *C. mahaleb* meyvelerinin su ekstralarında enzim inhibisyon aktivitesinin incelendiği, ancak bitkisel materyalin temininde lokalite ve tür/alt tür farklılığı, ekstraksiyon yönteminde asit kullanılmaması ve yapmış olduğumuz çalışmamızda farklı çözücülerin de çalışılmış olması sebepleri ile yöntem farklılığımızın olduğunun görülmesi, ek olarak α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitesinde kullanılan referans ilaç ve bu ilaca dair IC_{50} sonuçlarının açıklanmamış olması nedenleri ile hazırlamış olduğumuz deney protokolünü tamamlamaya devam edilmiştir.

Bitkisel materyalde; karbonhidratların emilimlerini geciktirerek PPG pik düzeyini düşüren α -glukozidaz enzim inhibitörü etki potansiyelinin araştırılması sonucu sağlanabilecek olası antihiperglisemik ve/veya antidiyabetik aktivitenin görülme olasılığı üzerine enzim kinetik çalışmaları planlanmıştır.

Araştırma materyallerimiz referans ilaca kıyasla düşük aktivite göstermiştir; ancak bu sonuç üzerinden bitki materyallerinin etkinliğinin olmadığı düşünülmemelidir.

Çalışmamızda seçili bitki materyallerinin total ekstralarında α -glukozidaz enzim inhibitör aktivitesi incelenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışma seçili bitkilerin biyolojik etkilerinin araştırılmasında bir ön araştırma niteliğindedir. Çalışmamızda bitkisel materyallere sıralı ekstraksiyon yöntemi uygulandığında toplam fenolik madde içeriğinin arttığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu karşılaştırma verilerine göre sıralı ekstralarda α -glukozidaz enzim inhibitör aktivitesinin araştırılması planlanmaktadır.

Ek olarak, yapmış olduğumuz çalışmada total ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen ekstraların enzim inhibitör aktivitelerinin % RSS sonuçları incelendiğinde, *C. mahaleb* meyve hekzan ekstresi, *C. mahaleb* tohum etanol:su (80:20) ve su ekstresi, *A. communis* tohum hekzan, diklorometan ve su ekstralarının kabul edilebilirlik sınırı olan % 15 oranının üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun, test edilen ekstraların sulu tamponlarda zor çözünür olması ve maksimum çözünürlük için DMSO çözücüsünün sınırlı hacimde uygulanabiliyor olmasından kaynaklanan çözünürlük problemi olabileceği düşünülmekte olup, sıralı ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen ekstralarda yapılması planlanan enzim çalışmasında çözünürlük sorununu azaltabilmek hedeflenmiştir.

Diğer mekanizmalar düşünüldüğünde; pankreastan insülin salgılanmasını artırarak, karaciğer veya yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırarak ya da glukoz emilimini yavaşlatılmasında diğer *in-vitro* α -amilaz, DPP-IV, sükröz ve protein tirozin fosfataz-1B enzim inhibitörleri üzerinden karbonhidrat sindirimini inhibe ederek de antidiyabetik etki gösterebileceği ihtimallerinin ileride yapılacak çalışmalarda araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Abdelhady, M. I., Shaheen, U., Bader, A., ve Youns, M. A. (2016). A new sucrase enzyme inhibitor from *Azadirachta indica*. *Pharmacognosy magazine*, 12, s. 293. doi:10.4103/0973-1296.185705
- Acıbuca, V. (2018). Dünya'da ve Türkiye'de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yeri ve Önemi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 33(1), s. 37-44.
- Alberti, K. G. M. M., ve Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), s. 539-553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(1), s. 62-S69.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(1), s. 81-S90.
- American Diabetes Association. (2019). Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*, 42(1), s. 20-23
- American Diabetes Association. (2020). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(1), s. 14-31.
- American Diabetes Association. (2021). 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(1), s. 200-210.
- Arıtuluk, Z. C., Ezer, N.. (2012). Halk Arasında Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler Türkiye-II. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(2), s. 179-208.
- Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., ... ve Yılmaz, M. (2009). Metabolik sendrom klavuzu. *Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği*, s. 7-16. Erişim adresi:https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200217140835-2020tbl_kilavuzd6cc1e2968.pdf
- Aslan, M., ve Orhan, N. (2010). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 23-24, s.27-38.

- Avery, M. A., Mizuno, C. S., Chittiboyina, A. G., Kurtz, T. W., ve Pershadsingh, H. A. (2008). Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Current medicinal chemistry*, 15(1), s. 61-74.
- Ayan, E.K., Soyer, Z. (2020). Potansiyel α -glukozidaz inhibitörü bir grup 2-sübstütü-kinazolinon türevi bileşiğin sentez ve biyolojik aktivite çalışmaları. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi. 2020.
- Baron, A., Neumann, C., ve PROTECT çalışma grubu. (1997). PROTECT interim results: a large multicenter study of patients with type II diabetes. *Clinical therapeutics*, 19(2), s. 282-295.
- Barreca, D., Nabavi, S. M., Sureda, A., Rasekhian, M., Raciti, R., Silva, A. S., ve Mandalari, G. (2020). Almonds (*Prunus dulcis* Mill. DA webb): A source of nutrients and health-promoting compounds. *Nutrients*, 12(3), s. 672.
- Baş M, Sağlam D. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi. (Ed: Alphan Tüfekçi E) Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. 2.baskı. Ankara: Hatipoğlu yayınları, 2014; s. 137-275.
- Başığit, B., Sağlam, H., Hayoğlu, İ., ve Karaaslan, M. (2021). Yeşil teknoloji ile ekstrakte edilen meyve çekirdeği yağlarının spektroskopik (LC-ESI-MS/MS, FT-IR, NMR) ve fonksiyonel karakterizasyonu: *Prunus cerasus* ve *Punica granatum* yağları ile karşılaştırmalı bir çalışma. *Gıda İşleme ve Koruma Dergisi*, 45 (5). doi:10.1111/jfpp.15451
- Bayatlı, O. (1938). Bergama'da Şifalı Otlar ve Lokman Hekim. Kültür Basımevi, İzmir.
- Baynes, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*, 6(5), s. 1-9. doi:10.4172/2155-6156.1000541
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H. T., Bozkurt, N., Keçecioğlu, S., Mercanlıgil, S. M., ... Yıldız, E. (7. Baskı, 2013), (s. 259-272). Diyet El Kitabı. Ankara: Hatiboğlu Yayınları.
- Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün) (2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Bellikci-Koyu, E. (2020). Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı. Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Cai, C. Y., Rao, L., Rao, Y., Guo, J. X., Xiao, Z. Z., Cao, J. Y. ve Wang, B. (2017). Analogues of xanthenes—Chalcones and bis-chalcones as α -glucosidase inhibitors and anti-diabetes candidates. *European journal of medicinal chemistry*, 130, s. 51-59. doi:10.1016/j.ejmech.2017.02.007

- Campbell, P. J., Carlson, M. G., ve Nurjhan, N. (1994). Fat metabolism in human obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 266(4), E600-E605. doi:10.1152/ajpendo.1994.266.4.E600
- Cásedas, G., Les, F., Gómez-Serranillos, M. P., Smith, C., ve López, V. (2016). Bioactive and functional properties of sour cherry juice (*Prunus cerasus*). *Food & function*, 7(11), s. 4675-4682. doi:10.1039/c6fo01295g
- Centers for Disease Control and Prevention. (2008). National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. *Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1*.
- Chaves, J. O., De Souza, M. C., Da Silva, L. C., Lachos-Perez, D., Torres-Mayanga, P. C., da Fonseca Machado, A. P., ... ve Rostagno, M. A. (2020). Extraction of flavonoids from natural sources using modern techniques. *Frontiers in Chemistry*, 8.
- Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M., ve STOP-NIDDM Trial Research Group. (2002). Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*, 359(9323), s. 2072-2077. doi:10.1016/S0140-6736(02)08905-5
- Chobdar-Rahim, S., Hossein-Zadeh, J., Pazır, F., ve Ova, G. (2021). Farklı çözen ve çözen karışımları ile ekstraksiyonun safranın (*Crocus sativus* L.) toplam biyoaktif bileşen miktarına etkisi. *Gıda*, 46(5), 1289-1300.
- Coklar, H., Akbulut, M., Kilinc, S., Yildirim, A., ve Alhassan, I. (2018). Effect of freeze, oven and microwave pretreated oven drying on color, browning index, phenolic compounds and antioxidant activity of hawthorn (*Crataegus orientalis*) fruit. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 46(2), s. 449-456. doi:10.15835/nbha46211027
- Çeler, Ö. (2010). Diyabetes Mellituslu Hastaların Takibinde Postprandial Hiperglisemi İçin Optimal Zamanın Belirlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.
- Dabelea, D., Hanson, R. L., Lindsay, R. S., Pettitt, D. J., Imperatore, G., Gabir, M. M., ... ve Knowler, W. C. (2000). Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 49(12), s. 2208-2211. doi:10.2337/diabetes.49.12.2208

- Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513), s. 847-858. doi:10.1016/S0140-6736(06)68341-4
- Davis, P. H. (1978). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Supplement)*. Cilt 6. Edinburgh: Edinburgh University Press.
- Diabetes Prevention Program Research Group. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England journal of medicine*, 346(6), s. 393-403.
- Dinççağ, N. (2011). Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18(4), s. 181-223. Erişim adresi: <http://ichastaliklaridergisi.org/Default.aspx>
- Edirs, S., Turak, A., Numonov, S., Xin, X., ve Aisa, H. A. (2017). Optimization of extraction process for antidiabetic and antioxidant activities of Kursi Wufarikun Ziyabit using response surface methodology and quantitative analysis of main components. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. doi:10.1155/2017/6761719
- Fowler, M. J. (2008). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*, 26(2), s. 77-82. doi:10.2337/diaclin.26.2.77
- Ghorbani, A., Naghibi, F. ve Mosadegh, M. (2006). Ethnobotany, ethnopharmacology and drug discovery. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), (s. 109-118).
- Gomes, R. M., Tófolo, L. P., Rinaldi, W., Scomparin, D. X., Grassioli, S., Barella, L. F., ... ve de Freitas Mathias, P. C. (2013). Moderate exercise restores pancreatic beta-cell function and autonomic nervous system activity in obese rats induced by high-fat diet. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 32(2), 310-321.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, T. ve Babaç, M. T. (2012). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını.
- Hanefeld, M., Schaper, F., ve Koehler, C. (2008). Effect of acarbose on vascular disease in patients with abnormal glucose tolerance. *Cardiovascular drugs and therapy*, 22(3), s. 225-231.
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Solomon, C., Liu, S., Colditz, G. A., Speizer, F. E., ... ve Manson, J. E. (2001). Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Annals of internal medicine*, 134(2), s. 96-105.
- Ieri, F., Pinelli, P., ve Romani, A. (2012). Simultaneous determination of anthocyanins, coumarins and phenolic acids in fruits, kernels and liqueur of *Prunus mahaleb* L. *Food chemistry*, 135(4), s. 2157-2162.

- Joshi, S. R., Standl, E., Tong, N., Shah, P., Kalra, S., ve Rathod, R. (2015). Therapeutic potential of *α-glucosidase* inhibitors in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 16(13), s. 1959-1981.
- Karabulut, G., ve Yemiş, O. (2019). Fenolik Bileşiklerin Bağlı Formları ve Biyoyararlılığı. *Akademik Gıda*, 17(4), s. 526-537.
- Karaman, Ö. ve Elgin Cebe, G. (2016). Diyabet ve Türkiye’de antidiyabetik olarak kullanılan bitkiler. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40, (s. 47-61). doi:10.1501/Eczfak_0000000588.
- Kaya, G., ve Keskin, M. (2021). Comparison of antidiabetic and antioxidant activities of sweet and bitter apricot kernels. *Progress in Nutrition*, 23(2).
- Kendir, G., ve Güvenç, A. (2010). Etnobotanik ve Türkiye’de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), s. 49-80.
- King, K. M., ve Rubin, G. (2003). A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *British journal of nursing*, 12(18), s. 1091-1095.
- Kumar, V., Sachan, R., Rahman, M., Sharma, K., Al-Abbasi, F. A., ve Anwar, F. (2021). *Prunus amygdalus* extract exert antidiabetic effect via inhibition of DPP-IV: In-silico and *in-vivo* approaches. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(11), 4160-4174.
- Kosiborod, M., Gomes, M. B., Nicolucci, A., Pocock, S., Rathmann, W., Shestakova, M. V., ... ve Khunti, K. (2018). Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovascular diabetology*, 17(1), s. 1-13.
- Krentz, A. J., ve Bailey, C. J. (2005). Oral antidiabetic agents. *Drugs*, 65(3), s. 385-411.
- Mandalari, G., Tomaino, A., Arcoraci, T., Martorana, M., Turco, V. L., Cacciola, F., ... ve Wickham, M. S. J. (2010). Characterization of polyphenols, lipids and dietary fibre from almond skins (*Amygdalus communis* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 23(2), s. 166-174.
- Mayerson, A. B., ve Inzucchi, S. E. (2002). Type 2 diabetes therapy: a pathophysiologically based approach. *Postgraduate medicine*, 111(3), s. 83-95.
- Bayraktar, M., (2001). Oral Hipoglisemikler. *Türkiye Tıp Dergisi*, 8(1), s. 35-44.
- Moezi, L., Arshadi, SS, Motazedian, T., Seradj, SH ve Dehghani, F. (2018). Streptozosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda *amygdalus lycioides spach*'ın anti-diyabetik etkileri. *İran farmasötik araştırma dergisi: IJPR*, 17 (1), 353.

- Mokrani, A., ve Madani, K. (2016). Effect of solvent, time and temperature on the extraction of phenolic compounds and antioxidant capacity of peach (*Prunus persica* L.) fruit. *Separation and purification Technology*, 162, s. 68-76.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., ve Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*, 27(4), s. 269.
- Orhan, U. E. N., ve Aslan, M. (2010). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Diyabet ve Obezite*, 27.
- Orlando, G., Chiavaroli, A., Adoriso, S., Delfino, D. V., Brunetti, L., Recinella, L., ... ve Ferrante, C. (2021). Unravelling the phytochemical composition and the pharmacological properties of an optimized extract from the fruit from *Prunus mahaleb* L.: From traditional liqueur market to the pharmacy shelf. *Molecules*, 26(15), 4422.
- Ozturk, I., Karaman, S., Baslar, M., Cam, M., Caliskan, O., Sagdic, O., ve Yalcin, H. (2014). Aroma, sugar and anthocyanin profile of fruit and seed of mahlab (*Prunus mahaleb* L.): Optimization of bioactive compounds extraction by simplex lattice mixture design. *Food analytical methods*, 7(4), s. 761-773.
- Popović, B. M., Blagojević, B., Kucharska, A. Z., Agić, D., Magazin, N., Milović, M., ve Serra, A. T. (2021). Exploring fruits from genus *Prunus* as a source of potential pharmaceutical agents—*In vitro* and *in silico* study. *Food Chemistry*, 358, 129812.
- Rahman, I. U., Afzal, A., Iqbal, Z., Ijaz, F., Ali, N., Shah, M., ... ve Bussmann, R. W. (2019). Historical perspectives of ethnobotany. *Clinics in dermatology*, 37(4), s. 382-388.
- Reece, E. A., Leguizamón, G., ve Wiznitzer, A. (2009). Gestational diabetes: the need for a common ground. *The Lancet*, 373(9677), s. 1789-1797.
- Reimann, M., Bonifacio, E., Solimena, M., Schwarz, P. E. H., Ludwig, B., Hanefeld, M., ve Bornstein, S. R. (2009). An update on preventive and regenerative therapies in diabetes mellitus. *Pharmacology & therapeutics*, 121(3), s. 317-331.
- Sagar, V. R., ve Kumar, P. S. (2010). Recent advances in drying and dehydration of fruits and vegetables: a review. *Journal of food science and technology*, 47(1), s.15-26.
- Sagbo, I. J., van de Venter, M., Koekemoer, T., ve Bradley, G. (2018). *In vitro* antidiabetic activity and mechanism of action of *Brachylaena elliptica* (Thunb.) DC. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, ID 4170372, s. 1-13. doi:10.1155/2018/4170372

- Salamon, I., Mariychuk, R., ve Grulova, D. (2013, June). Optimal extraction of pure anthocyanins from fruits of *Sambucus nigra*. In *I International Symposium on Elderberry 1061* (s. 73-78).
- Sarıkaya, S., Öner, H., ve Harput, Ü. Ş. (2010). Türkiye florasında diyabet tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 39(4), s. 317-342.
- Saroya, A. S. (2017). Ethnobotany. New Delhi: Directorate of Knowledge Management in Agriculture, Indian Council of Agricultural Research.
- Satman, I., Yılmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... ve King, H. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), s. 1551-1556.
- Savic, I., Savic Gajic, I., ve Gajic, D. (2020). Physico-chemical properties and oxidative stability of fixed oil from plum seeds (*Prunus domestica* Linn.). *Biomolecules*, 10(2), 294.
- Shishehbor, F., Azemi, M. E., Zamani, D., ve Saki, A. (2016). Inhibitory effects of hydroalcoholic extracts of barberry, sour cherry and Cornelian cherry on α -amylase and α -glucosidase activities. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 5(2), s. 423-428.
- Shrivastav, D., Kaur, G., ve Lata, S. Antidiabetic Activity of Methanolic Fruit Extracts of *Prunus Armeniaca* Linn in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Science and Research*, 8(8), s. 76-80.
- Singleton, V. L., Orthofer, R., ve Lamuela-Raventos, R. M. (1999). Oxidants and antioxidants, Pt A. *Methods in enzymology*, 299, 152-178. doi:10.1016/S0076-6879(99)99017-1
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... ve Ratner, R. E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), s. 241-255.
- Takács, I., Szekeres, A., Takács, Á., Rakk, D., Mézes, M., Polyák, Á., ... ve Ferenczi, S. (2020). Wild Strawberry, Blackberry, and Blueberry Leaf Extracts Alleviate Starch-Induced Hyperglycemia in Prediabetic and Diabetic Mice. *Planta Medica*, 86(11), s. 790-799.
- Tanker, N., Koyuncu, M., Coşkun, M., (2016). *Farmasötik Botanik*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basım Evi.
- TEMĐ. (2020). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu* Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

- Tlili, N., Kirkan, B., ve Sarikurkcü, C. (2019). LC–ESI–MS/MS characterization, antioxidant power and inhibitory effects on α -amylase and tyrosinase of bioactive compounds from hulls of *Amygdalus communis*: The influence of the extracting solvents. *Industrial Crops and Products*, 128, 147-152.
- Topçuoğlu, E., ve Ersan, L. Y. (2020). Fonksiyonel beslenmede bademin önemi. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 34(2), s. 427-441.
- Trifonova, D., Gavrilova, A., Dyakova, G., Gavrilov, G., Yotova, M., ve Nikolov, S. (2021). Preliminary in vitro study of anti-oxidant activity and anti-diabetic potential of plant extracts from 4 herbal substances not traditionally used for treatment of diabetes mellitus. *Pharmacia*, 68, 755.
- Tsujita, T., Shintani, T., ve Sato, H. (2013). α -amylase inhibitory activity from nut seed skin polyphenols. 1. Purification and characterization of almond seed skin polyphenols. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(19), s. 4570-4576.
- Turan, M., Turkoglu, M., Dundar, C., Celik, N., ve Suleyman, H. (2013). Investigating the effect of *Prunus laurocerasus* fruit extract in type II diabetes induced rats.
- TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021, Türkiye Diyabet Vakfı. Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş., Güncellenmiş 10. Baskı, İstanbul, 2021. Erişim adresi: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2021.pdf, Erişim tarihi: 03/10/2021.
- Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının uygunlaştırılması Sonuç Raporu, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Şubat 2014, 480-485. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf> son erişim tarihi: 18.04.2021. 2010.
- Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2017 (STEPS). Editörler: Üner S, Balcılar M, Ergüder T. Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi, Ankara, 2018.
- Uluslararası Diyabet Federasyonu. (2021). IDF Diabetes Atlas Tenth Edition. <https://diabetesatlas.org/>

- Um, M., Han, T. H., ve Lee, J. W. (2018). Ultrasound-assisted extraction and antioxidant activity of phenolic and flavonoid compounds and ascorbic acid from rugosa rose (*Rosa rugosa* Thunb.) fruit. *Food science and biotechnology*, 27(2), s. 375-382.
- Umpierre, D., Ribeiro, P. A., Kramer, C. K., Leitão, C. B., Zucatti, A. T., Azevedo, M. J., ... ve Schaan, B. D. (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 305(17), s. 1790-1799.
- Uysal, S. (2020). Comparative Antioxidant Capacity and Enzyme Inhibitory Effect of Extracts from *Prunus avium* Leaves. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 20(3), s. 234-242.
- Ürküp, Ö. F. ve Öztürk, B. (2016). Türkiye'nin Sayısal Fitocoğrafya Haritası. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. 2016.
- Veličković, I., Žižak, Ž., Rajčević, N., Ivanov, M., Soković, M., Marin, P. D., ve Grujić, S. (2020). Examination of the polyphenol content and bioactivities of *Prunus spinosa* L. fruit extracts. *Archives of Biological Sciences*, 72(1), s. 105-115.
- Wang, H., Nair, M. G., Strasburg, G. M., Booren, A. M., ve Gray, J. I. (1999). Antioxidant polyphenols from tart cherries (*Prunus cerasus*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(3), s. 840-844.
- WHO Traditional Medicine Strategy 2002- 2005. (2002). Geneva.
- William-Olsson, T. (1985). α -glucosidase Inhibition in Obesity. *Acta Medica Scandinavica*, 706, s. 1-39. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1986.tb19118.x>
- Xiao, G., ve Xiao, X. (2019). Antidiabetic effect of hydro-methanol extract of *Prunus cerasus* L fruits and identification of its bioactive compounds. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(3), 597-602.
- Yeşiloğlu, E., ve PINAR, Y. Mahlep Tohumunun (*Prunus mahalep* L.) Bazı Fiziksel Özelliklerinin Belirlenmesi. *Tarım Makinaları Bilimi Dergisi*, 2(3), s. 255-261.
- Yıldırım, Ş. (2004). Etnobotanik ve Türk etnobotaniği. *Kebikeç İnsan Bilimleri için Kaynak Araştırmaları Dergisi*, 17, s. 175-193.
- Yılmaz T. Tip 1 diabetes mellitus. "Diabetes Mellitus" içinde. İmamoğlu Ş, Ersoy C. 3. Baskı. İstanbul, Deomed Medikal Yayıncılık, 2009; s. 38-51.
- Zhang, X., ve World Health Organization. (2002). Traditional medicine strategy 2002-2005.

Teşekkür

Yüksek Lisans eğitimim sürecinde bilgi, ilgi ve sabrını esirgmeden bana her zaman öneri ve görüşleri ile rehberlik ederek tezimi destekleyen değerli danışmanım Prof. Dr. Canan KARAALP'e,

Veritabanına erişim imkanı sağlayarak tüm aşamalarda fikri katkıda bulunan, arazi çalışmalarını yardımlarıyla yapabildiğim Doç. Dr. Bintuğ ÖZTÜRK'e, uzun yıllar boyunca özveri ile oluşturmuş olduğu veritabanı sayesinde çalışma materyallerini belirleyebildiğimiz Dr. Öğr. Üyesi Ezgi BELLİKCİ-KOYU'ya, laboratuvar çalışmalarında kimyasalların teminini sağlayan Prof.Dr. Şüra BAYKAN ÖZTÜRK'e tez çalışmam boyunca her türlü desteğe içtenlikle yanıt veren Dr. Öğr. Üyesi Serdar DEMİR'e, hep desteklerini hissettiğim ve her adımda bana yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Gökay ALBAYRAK, Uzm. Ecz. Fatma Nur ÖNAL'a ve Uzm. Biol. Tuğçe DEMİRÖZ-AKBULUT'a, çalışma protokolüne verdiği destek, yönlendirme ve sunduğu imkanlar ile yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Halil KOYU'ya, enzim çalışmalarındaki sonsuz özveri, dikkat ve ayırdıkları kıymetli zamanları ile her zaman yanımda olan Arş. Gör. Dr. Emre Kadir Ayan ve Arş.Gör.Dr. Şirin UYSAL'a, fenolik madde tayininde tüm laboratuvar imkanlarını sunarak ve bu süreçte bana yol gösterip yanımda oldukları için Saeid CHOBDAR ve Lida GHAFFARİ'ye, tüm yüksek lisans sürecimde dostluğu ve desteği ile hep yanımda hissettiğim kardeşten de öte bir arkadaşına sahip olduğum için Biyolog Elif Nur DAVASLIOĞLU'na, Eğitimim ve tez sürecim boyunca paylaştıkları kıymetli bilgiler ve yardımları için Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı'mızın tüm öğretim üyesi hocalarıma, çalışmamı tamamlayabilmemde laboratuvar olanaklarını sunan İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü'ndeki tüm ekip arkadaşlarıma, tezimin her aşamasında desteği ve sabrıyla yanımda olarak sevgisini hep hissettiğim yol arkadaşım Ömür Selim ULUDAĞ'a, bu süreç boyunca desteklerini esirgemeyen sevgi dolu dostlarıma içten teşekkürlerimi sunmak isterim.

Her şeyden önce, bana her zaman amaç ve sevgi dolu bir hayat kurmanın diğer her şeyden çok daha önemli olduğunu öğreten ve daima yanımda olan aileme teşekkür ederim. Bana cesaret ve tutkuyla yaşamayı gösteren annem Emine KARACA'nın ve aramızdan ayrılan babam Abdullah KARACA'yla birlikte kalbimde her zaman özel bir yeri olacaktır.

İzmir, 1.03.2022

MELİKE KARACA

Özgeçmiş

2012 yılında Şifa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nü kazandım. 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 eğitim öğretim yıllarında yıllık akademik ortalama ile başarı değerlendirmesi sonucu akademik başarı bursları kazandım. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü 2015-2016 Eğitim-Öğretim yılı Bahar Dönemi için H.Ü. Hastaneleri'nde staj yapmak üzere üniversite ve hastanelerde eğitim hakkı kazandım. 2013 yılında "65 Yaş ve Üstü Bireylerde Beslenme Durumu Değerlendirilmesi" dönem projesi ve 2016 yılında "18-55 Yaş Arası Obez Bireylerde Beslenme Alışkanlıklarının Araştırılmasında Üç Faktörlü Beslenme Anketi" Bitirme Projesi yazdım. Öğrencilik yıllarında özel polikliniklerde ve Gazıemir Toplum Sağlığı Merkezi'nde staj yaptım. Mesleki projelerde yer aldım, lisans eğitimi sonrası meslek eğitimlerine devam ederek Spor Diyetisyeni, Yeme Bozuklukları Diyetisyeni, Bariatrik Cerrahi Diyetisyeni, Diyabet Diyetisyeni ünvanlarını aldım. 2016'da mezun oldum ve özel bir poliklinikte mesleğimi icra etmeye başladım. 2017 senesinde Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans programında eğitim almaya hak kazandım. Şu an kendi danışmanlık merkezimde mesleğimi tutkuyla yapmaya devam ediyorum.