

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KARAÇAM ODUNUNDAN ELDE EDİLEN SULU EKSTRELERİN
DİYABET OLUŞTURULMUŞ DIŞI SIÇANLARDA HYPERGLİSEMİNİN
KONTROLÜ İLE BAZI KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda Esmâ TUĞ

Anabilim Dalı: Biyoloji

Programı: Zooloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

AĞUSTOS-2016

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARAÇAM ODUNUNDAN ELDE EDİLEN SULU EKSTRELERİN
DİYABET OLUŞTURULMUŞ DIŞI SIÇANLARDA HYPERGLİSEMİNİN
KONTROLÜ İLE BAZI KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda Esmâ TUĞ

(121110104)

Tezin Savunulduğu Tarih: 20.09.2016

Tezin Enstitüye Teslim Tarihi: 15.08.2016

Tez Danışmanı

: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

Diğer Jüri Üyeleri

: Doç. Dr. Abdullah ASLAN

: Yrd. Doç. Dr. Sevinç AYDIN

AĞUSTOS-2016

ÖNSÖZ

Şeker hastalığı olarak bilinen Diabetes mellitus, genetik faktörler ile farklı çevresel etkenlerden oluşan ve kan glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. Diyabet, oral yolla kullanılan bazı ilaçlar ve enjeksiyon yoluyla alınan insülin ile tedavi edilmektedir. Bu tedavinin yanında, alternatif tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. Alternatif tedavi yöntemleri içinde daha çok bitkilerden elde edilen ilaçlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada da karaçam (*Pinus nigra*) odunundan hazırlanan sulu ekstreleri deneysel olarak diyabet oluşturulmuş dişi sıçanlara verilerek hiperglisemiden kaynaklanan komplikasyonlar üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Deneysel çalışma sonunda elde edilen bulgulara göre, karaçam odunundan elde edilen sulu ekstrelerin özellikle Tip-II diyabet oluşturulan sıçanlarda hiperglisemiyi azalttığı belirlendi. Bu çalışma sonunda daha ileri noktalara gidebilmek için, bu sulu ekstrelerdeki maddeler tanımlanarak daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Yüksek Lisans Tez çalışmamın bütün aşamalarında, desteğini, bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan ve her konuda destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ'a, eğitimim boyunca katkılarından dolayı en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca yüksek deneysel çalışmamda büyük yardımlarını gördüğüm Düzce Üniversitesi Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü Öğretim Üyesi Yrd.Doç. Dr. Ersin DEMİR'e ve Doktora öğrencisi Halise SARIGÜL'e teşekkürlerimi sunarım. Çok değerli anne ve babama en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, FF.14.27 proje numarasıyla çalışmamıza destek veren Üniversitemizin FÜBAP birimine teşekkür ederim.

Seda Esma TUĞ

ELAZIĞ-2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	IX
SEMBOLLER ve KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Genel Bilgiler.....	6
1.1.1. Şeker hastalığı (Diabetes mellitus)'nın Tanımı	6
1.1.2. DiyabetinTarihçesi.....	7
1.1.3. Dünyada ve Türkiye’de Diyabet Hastalığı	8
1.2. Glukoz.....	9
1.3. İnsülin	10
1.3.1. Pankreasta İnsülin Salgılanması	11
1.3.2. İnsülin Direnci	13
1.3.3. İnsülinin Kas Üzerine Etkileri	14
1.3.4. İnsülinin Yağ Dokusu Üzerine Etkileri	14
1.3.5. İnsülinin Karaciğer Üzerine Etkileri.....	15
1.3.6. İnsülinin Protein Sentezi Üzerindeki Etkisi.....	15
1.3.7. İnsülinin Glukoz Metabolizmasındaki Rolü	16
1.4. Diyabet Tipleri.....	16
1.4.1. Tip 1 Diyabet	16
1.4.2. Tip 2 Diyabet	17
1.4.3. Deneyssel Diyabet.....	18
1.5. Oral Antidiyabetik İlaçlar	19
1.5.1. Sülfonilüreler	19
1.5.2. Glinidler.....	20
1.5.3. Biguanidler	20
1.5.4. Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)	20
1.5.5. Alfa-glukozidaz Enzim İnhibitörleri.....	21

1.5.6.	Dipeptidil Peptidaz-4 Enzim İnhibitörleri	21
1.5.7.	Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler ve Gıda Destekleri	21
1.5.7.1.	Hipoglisemik Etkisi Olan Bitkiler	23
1.5.7.1.1.	Banaba bitkisi (Lythraceae)	24
1.5.7.1.2.	Kudret Narı (Momordica charantia)	25
1.5.7.1.3.	Çemen Bitkisi	26
1.5.7.1.4.	<i>Gymnema sylvestre</i>	27
1.5.7.2.	İnsülin Hormonuna Hassasiyeti Artıran Bitkiler	28
1.5.7.2.1.	Tarçın (<i>Cinnamomum zeylanicum</i> , <i>Cinnamomum cassia</i>)	28
1.5.7.2.2.	Ginseng Bitkisi <i>Panax ginseng</i> , <i>Panax quinquefolius</i>	30
1.5.7.3.	Karbohidrat Absorbsiyonunu Engelleyen Bitkiler	31
1.5.7.3.1.	<i>Plantago ovata</i> (Psyllium).....	32
1.5.7.3.2.	<i>Amorphophallus konjac</i> (Konyak Bitkisi)	32
1.5.7.3.3.	Çam ağaçları (<i>Pinus spp.</i>).....	33
2.	MATERYAL VE METOD	36
2.1.	Deney de Kullanılacak Maddeler	36
2.2.	Karaçam Odun Ekstresinin Hazırlanması.....	36
2.3.	Deney Hayvanları	36
2.3.1.	Deneyde Kullanılan Sıçanlar	36
2.4.	Doku Homojenatının Hazırlanması	38
2.5.	Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi	38
2.6.	HPLC Cihazı ile MDA Tayini	38
2.7.	GSH ve GSSG'nin HPLC Cihazı ile Tayini.....	39
2.8.	Lipidlerin Ekstraksiyonu	39
2.8.1.	A, D, E ve K Vitamin ve Fitosterol Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi ...	39
2.9.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması	40
2.10.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi.....	40
2.11.	Glikojenin Yapısı ve İzolasyonu	40
2.12.	Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	41
2.12.1.	Superoksit dismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1) aktivitesinin belirlenmesi:	41
2.12.2.	Katalaz (CAT) (EC 1.11.1.6) aktivitesinin belirlenmesi:	41
2.12.3.	Glutasyon redüktaz (GR) (EC 1.6.4.2) aktivitesinin ölçülmesi:	42
2.12.4.	Glutation-S-transferaz (GST) (EC2.5.1.18) aktivitesinin ölçülmesi:	42

3.	BULGULAR.....	43
3.1.	Deney Hayvanlarında Deney Süresince Kan Şekerinin Değişimi.....	43
3.2.	Deney Hayvanlarında Deney Süresince Ağırlıklarının Değişimi.....	44
4.	TARTIŞMA ve SONUÇ	48
	KAYNAKLAR	53
	ÖZGEÇMİŞ	68



ÖZET

Bu çalışmada, STZ (streptozotosin) verilerek Tip 2 diyabet haline getirilen, dişi Spraque Dawley sıçanlar üzerinde karaçam odunun sulu ekstresinin etkisi incelendi. Çalışmada 50 sıçan örneği kullanıldı ve bu sıçanlar için Etik izin alındı. Bu sıçanların, çalışma başlangıcında, ilk ağırlıkları ve ilk kan şekeri düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu dışındaki sıçanlara, 45 mg/kg düzeyinde STZ uygulanarak, diyabet oluşumu sağlandı. Diyabet olduktan bir hafta sonra, 100 g karaçam odunu 1 L musluk suyu içine alındı ve sulu ekstraktı hazırlandı. Bu sulu ekstrakt, çalışma süresince, diyabet oluşumundan bir hafta sonra, diyabet + ekstre grubuna verildi. Deney süresince, bütün grupların haftalık olarak kan şekeri düzeyleri ve ağırlıkları ölçüldü. Kan şekeri düzeyleri ölçüleceği zaman, gruplardaki sıçanların yemleri azaltıldı.

Deney sonuçlarımıza göre, kontrol grubundaki sıçanların kan şekerinde düzenli bir seyir gösterdiği ve ağırlık değişiminde düzenli bir artış izlenirken, diyabet grubu sıçanlarında kan şekerinde sürekli yükselme ve ağırlık kaybının olduğu belirlendi. Diyabet+Ekstre grubunda ise STZ enjeksiyonundan sonra kan şekerinde yükselme ve kilo kaybı gözlemlendi. Sulu ekstre verildikten sonraki haftalarda ise, kan şekeri düzeyinde azalma ve ağırlık artışında kararlılık tespit edildi. Sulu ekstrakt verilen grubun, karaciğer ve böbrek dokuları üzerinde yapılan biyokimyasal analizlerde, total protein, GSH, palmitik (16:0), stearik (18:0), oleik (18:1, n-9), linoleik (18:2 n-6), araşidonik (20:4, n-6), dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) kontrol grubu değerlerine yakın olduğu belirlendi. MDA, GSSG, stearik, linoleik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asit düzeylerinin ise diyabet grubunda yüksek olduğu saptandı. Ayrıca, sulu ekstre verilen grubun dokularında, SOD, CAT, GST, GR ve GSHpx enzimler gibi antioksidan enzim aktivitelerinin yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, karaçam odunundan su fazına geçen maddelerin, Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların kan dolaşımına geçerek, karaciğer gibi hedef dokular üzerinde etkili olduğu ve kandaki glukozun bu dokulara alınmasını sağladığı sonucuna varıldı. Ekstre verilen gruptaki sıçanların, özellikle karaciğer dokularında glikojen ve palmitik asit (16:0)'ın yüksek olması bu fikri desteklemektedir. Ekstre verilen diyabet grubundaki sıçanların, karaciğer dokusunda glikojen miktarının yüksek olması kandaki glukozun karaciğer dokusuna alınmasıyla ilişkilidir. Kandan karaciğer dokusuna alınan glukoz belirli bir düzeye kadar karaciğer dokusunda glikojen olarak depo edilir, diğer kısmı ise lipid sentezine yönlendirilir. Lipid sentezinde ise son ürünler palmitik asit ve kolesteroldür. Tip 2 dişi diyabetik sıçanlar üzerinde, faydalı etkileri gözlenen karaçam odununun sulu ekstraktının, bu etkisinin daha net olarak ortaya çıkarabilmek için, suya geçen maddelerin tanımlanması ve dokular üzerindeki etkilerinin moleküler anlamda, daha detaylı olarak incelenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Spraque Dawley sıçanlar, Tip 2 diyabet, Karaçam odunu, Kan glukozu, Glikojen, Lipid sentezi, Antioksidan enzimler.

SUMMARY

EFFECTS ON THE SOME COMPLICATIONS WITH CONTROL OF HYPERGLICEMIA OBTAINED FROM PINE WOOD AQUEOUS EXTRACT, INDUCED DIABETIC FEMALE RATS

In this study it was investigated that the effect of aqueous extracts of larch wood on the type 2 diabetes with STZ formed female Sprague Dawley rats. In the study 50 rats were used and were taken Ethical permission for these rats. These rats at the start of the study, the initial weight and initial blood glucose levels were measured. Rats except in the control group, 45 mg / kg STZ level applied was allowed diabetes formation. One week after the diabetes, it is taken up with 100 g larch wood 1 L of tap water and the aqueous extract was prepared. This aqueous extract, during the study, one week after the occurrence of diabetes, to the group of diabetes plus extract was given. During the experimental period, all the groups weekly blood sugar levels and weight were measured. When blood glucose levels will be measured, the feed of rats in the group were reduced.

According to experiment results, which showed a steady trend in blood sugar control group of rats and observed a steady increase in weight change, in the ratsof diabetic group, it was determined that the continued rise in blood sugar and weight loss. The rats in the diabetic + extract group, the rise in blood sugar after STZ injection and observed weight loss. In the weeks after administration of aqueous extract was found stability in reducing the blood sugar levels and weight gain. Aqueous extracts of the group, the biochemical analysis of the liver and kidney tissues, total protein, GSH, palmitic (16: 0), stearic (18.0), oleic (18: 1, n-9), linoleic (18: 2 n-6), arachidonic (20: 4 n-6), docosahexaenoic acid (22: 6 n-3) was determined to be close to the control group values. MDA, GSSG, stearic, linoleic, and arachidonic and docosahexaenoic acid levels were found to be higher in the diabetic group. Moreover, the aqueous extract treated group tissues, SOD, CAT, GST, GR and GSH-Px enzymes as the enzyme activity was found to be high.

Consequently, larch wood materials from said water phase, type 2 diabetes through the bloodstream of rats were established, effect on target tissues such as liver and glucose in blood is concluded that allows to take these tissues and blood glucose was concluded that ensures discharge these tissues. Aqueous extracts in the groupof the rats, especially glycogen in the liver and palmitic acid (16: 0)'s higher, supports this idea. Rat in extract-treated diabetic group, the high amount of glycogen in the liver are associated with taking blood glucose in the liver tissue. Taken into liver tissue blood glucose are stored as glycogen in the liver tissue to a certain level, the remaining part is directed to the synthesis of lipid. Palmitic acid and cholesterol is the end product of lipid synthesis. On Type 2 diabetic female rats, observed beneficial effects of aqueous extracts of larch wood to bring out more clearly this effect, identification of the substances in water and its effects on tissues in molecular terms should be examined in more detail.

Key Words: Sprague Dawley rats, Type 2 diabetes, pine wood, blood glucose, glycogen, lipid synthesis, antioxidant enzymes.

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Proinsülinin Yapısı.....	9
Şekil 2. Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması	13
Şekil 3. Streptozotosinin moleküler yapısı.....	18
Şekil 4. <i>Lagerstroemia speciosa</i> (Banaba).....	24
Şekil 5. <i>Momordica charantia</i> (Kudret narı).....	25
Şekil 6. <i>Trigonella foenum-graecum</i> (Çemen).....	26
Şekil 7. <i>Gymnema Sylvestre</i> (Gurmar)	27
Şekil 8. (<i>Cinnamomum zeylanicum</i> , <i>Cinnamomum cassia</i>) (Tarçın)	29
Şekil 9. Ginseng Bitkisi <i>Panax ginseng</i> , <i>Panax quinquefolius</i>	31
Şekil 10. <i>Plantago ovata</i> (Psyllium)	32
Şekil 11. <i>Amorphophallus konjac</i> (Konyak Bitkisi)	33
Şekil 12. Çam ağacı.....	35

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Şeker hastalığında tanı kriterleri.....	7
Tablo 2. Deney hayvanlarına verilen standart yemin bileşimi (%)	37
Tablo 3. Deney süresince haftalık olarak alınan kan şekeri değerlerin değişimi (mg/dL) .	43
Tablo 4. Deney süresince haftalık olarak alınan ağırlıkların değişimi (g).....	43
Tablo 5. <i>P. nigra</i> ekstraktının verildiği dişi sıçanların karaciğer dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi	45
Tablo 6. <i>P. nigra</i> ekstraktının verildiği dişi sıçanların böbrek dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi	46
Tablo 7. <i>P. nigra</i> ekstraktının verildiği dişi sıçanların karaciğer dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi	46
Tablo 8. <i>P. nigra</i> ekstraktının verildiği dişi sıçanların böbrek dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi	47

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

ACN	: Asetonitril
BHT	: Butilhidroksitoluen
D2	: Tip-2 Diyabet Grubu
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
g	: Gram
GC	: Gaz kromatografisi
GSH	: Redükte Glutasyon
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HUFA	:Çoklu doymamış yağ asitleri
IU	:İnternasyonal ünite
K	: Kontrol Grubu
kDa	: Kilo Dalton
Kg	: Kilogram
KH₂PO₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
KHCO₃	: Potasyum Bikarbonat
KOH	: Potasyum Hidroksit
MDA	: Malondialdehit
mg/g	: Miligram/gram
mg	: Miligram
NaCl	: Sodyum Klorür
NADPH	: Nikotinamit Adenin Dinüklotid Fosfat
NaH₂PO₄	: Sodyum Dihidrojen Fosfat
nmol/g	: Nanomol/gram
STZ	: Streptozotocin
USFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
µg/g	: Mikrogram/gram
16:0	: Palmitik asit
16:1, n-7	: Palmitoleik asit
18:0	: Stearik asit
18:1, n-9	: Oleik asit
18:2, n-6	: Linoleik asit
20:4, n-6	: Araşidonik asit
22:6, n-3	: Dokosaheksaenoik asit

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus olarak bilinen şeker hastalığı, pankreasta bulunan ve insülin üreten β -hücrelerinden salgılan insülin hormonu miktarında ortaya çıkan mutlak veya nispi yetersizlik ile ortaya çıkan bir metabolizma hastalığıdır. İnsülin hormonunun salgılanmaması veya insülin molekülündeki yapısal anomaliler sonucunda gelişen, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması gibi bütün metabolik olayların etkilendiği, kronik hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetin etiyolojisi incelendiğinde genetik ve klinik tablosu ile heterojen özelliklere sahip bir hastalık olduğu görülmektedir [1].

Diyabetin oluşumundan belirli bir süre sonra canlı sistem veya dokular üzerindeki etkileri incelendiğinde, uzun dönemde gözlerde retinopati, sinir sisteminde nöropati, böbreklerde nefropati ve kas dokularında hasar, kan dolaşımı sisteminde aterosklerozis ve bir çok organda fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliği ile seyreder. Bu hastalığın ortaya çıkışı susama, poliüri, görme kaybı, kilo kaybı gibi karakteristik semptomlar ile kendini gösterir. Çoğunlukla da bu semptomlar şiddetli olmayabilir veya görülmeyebilir. Bu nedenle tanı konmadan önce hiperglisemi, uzun bir süreçte patolojik ve fonksiyonel değişikliklere sebep olabilir.

Yukarıda da ifade edildiği gibi diyabetin uzun dönem etkileri retinopati, nefropati ve/veya nöropatinin spesifik komplikasyonlarını içerir. Ayrıca diyabetli kişilerde kalp damar hastalıkları, serebrovasküler ve periferik damar hastalıklarının görülme riski artar. Hastalığın ileri aşamalarında ise keton cismi sentezinin artışıyla birlikte ketoasidozis, non-ketotik hiperozmolar durum gelişebilir. Ketoasidoz düzeyinin artması halsizliğe, komaya ve tedavi edilmediğinde ölüme yol açabilir [2,3]. Bu nedenle diyabet tedavisinde ketoasidoz oluşumunun engellenmesi önemli bir aşamadır.

Günümüzde, diyabet hastalığının ortaya çıkışı, insanlar evlilik bağlarını kurarken bireylerin geriye doğru bir genetik araştırma yapmamasından dolayı ve anormal beslenme şekillerine bağlı olarak tüm dünyada ve ülkemizde ortaya çıkış hızı hızlı bir şekilde artmış ve çok önemli sağlık sorunu haline gelmiştir. Yaşam ve beslenme tarzındaki hızlı değişime bağlı olarak gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda özellikle tip 2 diyabet prevalansının hızlı bir şekilde arttığı görülmektedir. Ayrıca bireylerin geçmişindeki genotip havuzunda da Tip 2 ile ilgili vakalar varsa, bu hastalığın ortaya çıkışı daha da hızlı olmaktadır[4].

Bu artışın başlıca nedenleri arasında yaşlanan nüfustaki artış ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişiklikleri sonucunda obezite ve fiziksel aktivite kabiliyetinin azalmasının önemli faktörler olduğu öne sürülmüştür. Daha çok genetik yapıya bağlı olarak ortaya çıkan tip 1 diyabetin de ortaya çıkış sıklığının arttığı ve bu artışın okul öncesi çağlarda ve bebeklik dönemlerinde daha belirgin olduğu ifade edilmiştir [5]. Beslenme tarzındaki değişikliklere bağlı olarak son yıllarda genç yaştaki bireyler arasında tip 2 diyabet prevalansının hızlı bir şekilde arttığı ortaya çıkmıştır. Ülkemizde Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonucunda ortaya çıkan verilere göre tip 2 diyabet prevalansının % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığının ise % 6.7 olduğu saptanmıştır [6]. Yakın zamanda yayımlanan TURDEP-II çalışmasına göre ülke genelinde 20 yaş üzerinde yaklaşık olarak 26.000 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığının önceki yıllara göre önemli düzeyde arttığı ve % 13,7 gibi bir rakama ulaştığı görülmüştür [7].

Son 20 yıl içinde bütün gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet prevalansı dramatik bir şekilde artmıştır [8]. 1995 yılında dünyada 135 milyon olan diyabetli sayısının, 2025 yılında 300 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir. Bu sayısal artışın büyük bölümünün gelişmiş ülkelerde ortaya çıkması beklenmektedir [9]. Gelişmekte olan ülkelerde diyabet prevalansı % 2-5 olduğu halde, gelişmesini tamamlamış endüstri ülkelerinde % 5-10 arasında değişmektedir. Bu artışın nedeninin beslenme tarzından kaynaklandığı ve işlenmiş gıdaların kullanılmasından dolayı ileri geldiği söylenebilir. Ülkemizde ise, diyabet Epidemiyoloji projesi verilerine göre, diyabet prevalansı % 7.2 olarak saptanmıştır [10].

Diyabet insanoğlunun en eski kronik hastalıklarından biridir ve dokularda en fazla hasara neden olan metabolizma hastalıklarının başında gelir. Diyabetin genel olarak iki farklı tipi vardır. Bunlardan Tip 1 diyabet, genç yaşlarda ortaya çıkar ve pankreasta bulunan beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasarına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Tip 1 diyabet ortaya çıkışında genetik yatkınlığın etkilerine ilaveten henüz net olarak ortaya konmamış birçok çevresel faktöründe rol oynadığı düşünülmektedir. Bu tipin günümüzde tek tedavi şekli rekombinant DNA teknolojisinin kullanılarak üretilen insülin hormonunun düzenli olarak insülin enjektörleri yardımıyla vücut içine alınmasıdır. Diyabet hastalarının % 5-10'u tip 1 diyabetik vaka ile temsil edilir ve genotipteki mutasyonlar veya düzensizliğe bağlı olarak da tip 1 diyabetli birey sayısı gittikçe artmaktadır [11].

Diyabetin komplikasyonlarından korunmak için, insülin hormonu yanında bazı antioksidan moleküllerinde diyet ile alınması oksidatif stresin düşürülmesi üzerinde etkili olmaktadır [12].

Tip 2 olarak bilinen diyabet modeli tüm dünyada şeker hastalığı vakalarının % 90'dan fazlasını oluşturur ve ileri yaşlarda genetik yapıya bağlı olarak en yaygın görülen tipini oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet modeli obezliğin artması ve fiziksel aktivitenin azalışına bağlı olarak genellikle daha sık görülmektedir. Hastalığın başlıca olarak ortaya çıkış temeli genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen ve giderek artan insülin direnci veya zamanla azalan insülin salınımı söz konusudur. Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşlarından sonra ortaya çıkar ve yaşlanmaya bağlı olarak görülme sıklığı artar. Ayrıca, son yıllarda yaşam şekli ve günlük aktivitelerdeki değişiklikler ile birlikte artan obeziteye bağlı olarak çocuk ve adolesan yaşlarda da tip 2 diyabet vakalarına rastlanılmaktadır [4, 11].

Tip 2 diyabet modelinin temelinde pankreas dokusunun yeterli düzeyde insülin üretebildiği halde, karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi hedef dokularda insüline karşı direnç gelişebilmektedir. Ya da pankreasta yeterli miktarda insülin salgılanmaması sonucunda bu hedef dokulara glukoz girişi olmaması ve hem açlık kan glukoz düzeyi hem de yemek sonrası (postprandial) kan glukoz düzeyi sürekli bir şekilde yüksek olmaktadır [12].

Diyabet vakalarında kan glikoz düzeyi insülin veya farklı ilaçlar ile kontrol altına alınmadığı zaman, hiperglisemi gelişir. Hipergliseminin sonucunda ise gözün yapısını oluşturan kornea, retina ve lens kısımları zarar görür ve retinopatinin gelişimine zemin hazırlar, periferik sinir dokularda sorbitol birikerek periferik dokularda duyarsızlıklar oluşur. Hiperglisemi sonucu böbrek tübular hücrelerinde hasara yola açarak nefropati gelişir. Ayrıca yüksek kan glukoz düzeyine bağlı olarak hemoglobin molekülünün β zincirlerine glukozun bağlanmasıyla HbA1c formu oluşur. HbA1c, normal hemoglobinden farklıdır ve oksijen bağlama kabiliyeti düşüktür. Diyabetik bireylerde kan şekerinin kontrol altına alınmamasından dolayı oluşan HbA1c miktarının artmasıyla solunum sorunları ortaya çıkabilmektedir [13].

Tip 2 diyabet modeli obezite ve yaşlanmaya bağlı olarak görülme sıklığı hızla artan kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir. Özellikle Tip 2 diyabet tedavisi için çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar geliştirilmiştir. Buna rağmen Tip 2 diyabetin tedavisi için en uygun yöntemin tokluk kan şekerini kontrol altında tutarak egzersiz programı ve besin kısıtlamasıyla birlikte önerilen ilaçların kullanılmasının olduğu ileri sürülmüştür [14, 15].

Tokluk kan şekerini azaltmak için tedavi yöntemlerinden biri, sindirim sisteminde α -amilaz ve α -glukozidaz gibi karbohidrat sindirici enzimlerin aktivitesini engelleyerek glukozun kana geçişini geciktirmek veya az ve düzenli olarak kana geçişlerini sağlamaktır.

Mikroorganizmalar tarafından sentezlenen akarboz ve vogliboz, bitkilerden elde edilen nojirimisin ile 1-deoksinojirimisin besin alınmasından sonra kan glukoz düzeyi üzerinde etkisi olan α -glukozidaz enziminin inhibitörleridir [14, 15].

Binlerce yıldan beri, bitkiler insanlar tarafından çeşitli hastalıklara karşı gerek tedavi edici gerekse koruyucu olarak kullanılmaktadır. Halk arasında bitkilerin geleneksel kullanılışıyla ilgili nesilden nesile aktararak günümüze kadar ulaşan bilgiler, halk ilacı çalışmaları ve etnobotanik araştırmalar sayesinde kayıt altına alınarak, bilimsel olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda, hastalıklar üzerinde bitkisel ilaçlar ile yapılan çalışmalar kabul edilebilir düzeyde geliştirilmiş ve sağlığın korunmasında ve hastalıkların tedavisinde önemli bir aşamaya gelmiştir. Diyabetin hızla artmasından dolayı, bütün dünyada fitoterapistlerin önemi artmıştır. Hem doğu hem de batı ülkelerinde uzun süreden beri antidiyabetik ve hipoglisemik etkiye sahip olan bitkiler üzerinde araştırmalar yoğun bir şekilde yapılmaktadır [16].

Tip 2 diyabetin tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. Lisanslı ilaçların kullanıldığı ilaç tedavisine ek olarak halk arasında sıkça kullanılan antidiyabetik etkileri olan bitkiler üzerinde oldukça fazla araştırma yapılmaktadır. Bitkiler en iyi sentez yapan canlılar oldukları için eskiden beri ilaçların temel kaynağıdır ve günümüzde ilaçlarının birçoğu doğrudan veya dolaylı yoldan bitkilerden elde edilmektedir. Bitkilerden elde edilen farklı kimyasal bileşik grupları içindeki birçok aktif madde diyabet tedavisinde kullanılabilir [17]. Yapılan çalışmalarda çam kabuğu ekstresinin diyabetin tedavisinde potansiyel bir ilaç kaynağı olarak ortaya çıktığı söylenebilir. Bu ekstraktın başlıca olarak fenolik asitler ve prosiyanidin ihtiva eden bioflavonoidler bakımında zengin olduğu ve hipoglisemik etkiye sahip olduğundan dolayı da hastalığın istenmeyen birçok komplikasyonları üzerinde yararlı aktiviteler gösterdiği ifade edilmiştir [16].

Tip 2 diyabetik hastalar ile yapılan placebo kontrollü çalışmada bu ekstraktın doza bağımlı olarak açlık kan şekeri ile tokluk kan şekeri düzeyini azalttığı ve HbA1c düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir [16]. Bu antidiyabetik etki Kim vd. [15] ile Schafer ve Högger [18] tarafından yapılan çalışmada, ince bağırsakta karbohidrat sindirimi yapan enzimlerden glukozun serbest kalmasını sağlayan α -glukozidaz enziminin inhibisyonuyla; Pinent ve

arkadaşları [19] tarafından yapılan çalışmada ise insülin hormonunun etkisini taklit etmesiyle gerçekleştiği ileri sürülmüştür.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan hipoglisemik ajanlar genellikle aşağıda belirtilen metabolik aktivitelerden en az biri veya bir kaçının sinerjik etkisiyle hipoglisemik aktivite gösterdikleri ifade edilmiştir.

- 1- İnsülin sinyalizasyon yolunun uyarılması [20],
- 2- İnsülin sentezi ve salınımı ile insülin kullanımının artırılması [21],
- 3- Kortikosteroid konsantrasyonunun inhibisyonu [22],
- 4- Endojen glukoz sentezini (glukoneogenesis) azaltılması [23],
- 5- Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör γ (PPAR- γ)'ün aktif hale getirilmesi [24],
- 6- α -glukozidaz enzim aktivitesinin inhibe edilmesi [15],
- 7- Glukozun absorbe edilmesini önleme veya glukoz taşıyıcı proteinlerin inhibe edilmesi [25].

Kim vd. [14] α -amilaz enzimi üzerinde etkili olan Kore'deki bitki örtüsünden 1400'den fazla bitkinin etanol ekstraktının etkisini araştırmışlar. Çam ekstraktının α -amilazı da içine alan birkaç karbohidrat hidrolize edici enzimlere karşı en yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdiğini saptamışlardır. Bu inhibisyon aktivitesi Kore'deki farklı çam türleri temel alınarak daha ileri düzeyde araştırılmıştır.

Çam kabuğu ekstraktının α -glukozidaz üzerindeki inhibitör etkisini araştırmak için *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus stearo thermophilus* ve domuz ince barsağından elde edilen α -glukozidaz kullanılmıştır. Domuz barsağından izole edilen enzimin kullanıldığı deneyde çam kabuğu ekstraktının α -glukozidaz üzerine hem akorboz ve hem de voglibozdan daha az inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur. Mikroorganizmalardan elde edilen α -glukozidaz üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çam kabuğu ekstraktı ile karşılaştırıldığında *S. cerevisiae*'dan elde edilen α -glukozidaz üzerinde çam ekstraktının çok yüksek inhibitör etki gösterdiği halde, hem akorboz ve hem de vogliboz'un çok düşük aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Maya hücrelerinden elde edilen α -glukozidaz ile domuz bağırsağından elde edilen α -amilaz üzerine *Rubi fructus*'un sulu ekstraktını incelemişler ve 27, 35 ve 45 °C'de yapılan 24 saatlik inkübasyon sonucunda önemli inhibisyona neden olduğunu tespit etmişlerdir[26]. *Trichosanthes cucumerina*'dan elde edilen sulu ekstraktı Tip 2 diyabetik sıçanlara vermişler, uygulama sonunda diyabetik hayvanların kan glukozu 45 dakika içinde

yüksek seviyelere ulaşmış ve 2 saat süreyle aynı düzeyde seyretmiştir. *T. cucumeria* ekstraktı verilen diyabetik hayvanlarda ise 35 dakika kan glukozu en üst seviyeye çıkmış daha sonra 2 saatlik süre içinde azaldığı saptanmıştır. Diyabetik sıçanlar ile sulu ekstrakt verilen diyabetik grup karşılaştırıldığında periferik dokularda insülin direnci azaldığı, karaciğer ve kas dokularında glikojen miktarının arttığı belirlenmiştir[27].

Cassia fistula'dan izole edilen katesinin, STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş Wistar ratlar üzerinde yaptıkları araştırmalarında kan glukoz seviyesinin azaldığı ve sonuçta karaciğer ve renal dokular üzerinde koruyucu etki gösterdiğini ifade etmişlerdir[28].

Trigonella foenum graecum bitkisinin yapraklarından elde edilen etanolik ekstraktı STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara 250 mg ve 500 mg/kg düzeyinde uygulamışlar ve deney sonucunda serumda kan glukoz, kreatin ve üre düzeylerinin azaldığını, antioksidan enzim aktivitelerinin arttığını ve pankreas dokusundaki hücreleri restore ettiğini ileri sürmüşlerdir[29].

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Şeker hastalığı (Diabetes mellitus)'nın Tanımı

Diabetes eski Yunanca'da sifon anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatan bir terimdir. Mellitus ise yine eski Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden türetilmiştir [30]. Diyabet son yıllarda bütün dünyada artan ve sıklıkla görülen yaygın bir endokrin-metabolizma hastalığıdır. Diyabet, pankreas dokusunun ya hiç insülin üretmemesi ya da çok düşük düzeyde insülin üretmesi şeklinde tanımlanır. Ayrıca, salgılanan insülin hormonunun hedef organlar tarafından metabolik yollarda etkili bir şekilde kullanılmamasına bağlı olarak kan glukoz düzeyinin yükselmesi (hiperglisemi) ile karakterize karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozulmalara sebep olan kronik metabolik bir hastalıktır [31, 32, 33, 34, 35]. Bu hastalığın çıkışında bir çok faktör olmasına rağmen, diyabet oluşumunu başlatan esas neden insülin salınımının azalması ya da tamamen sona ermesidir.

Yukarıdaki etkenlerin dışında diyabetin gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak pankreas dışındaki faktörlerin etkisi de olabilmektedir. Örneğin nörolojik bozukluklar, sağlıklı beslenme, obezite, kalıtsal faktörler, enfeksiyonlar, böbrek üstü bezleri ile tiroit

ve hipofiz bezlerinde ortaya çıkan patolojik değişikliklerin bu hastalığın patolojisinde önemli rol oynadıkları ifade edilmiştir.

Ayrıca, kortikosteroidlerin yüksek düzeyde bulunması ya da dışarıdan uzun süre kortikosteroid verilmesi diyabet oluşumunu başlatabilir. Akut olarak diyabet nadiren ortaya çıkmakta fakat uygun tedavi uygulanmadığında birkaç hafta içerisinde ölümle sonuçlanabilmektedir [36].

1997’de Amerikan Diyabet Birliği’nin ve 1999’da Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) kıstaslarına göre, 8 saatlik açlıktan sonra plazma glukoz düzeyi 110-126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanır. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 140-200 mg/dl glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Günün herhangi bir saatinde ölçülen kan şekeri =200 mg/dl ise diyabet tanısı konur [37].

Tablo 1. Şeker hastalığında tanı kriterleri

Tanımlama	Plazma Açlık Değeri
Normal	< 110 mg/dL
Bozulmuş açlık glukozu	110-125 mg/dL
Diyabet	> 126 mg/dL
OGTT (2. saat) Bozulmuş glukoz Toleransı	< 140 mg/dL
Rastgele deęer (Diyabet semptomları ile birlikte)	140-199 mg/dL
Diyabet	>200 mg/dL

1.1.2. DiyabetinTarihçesi

Diyabet ile ilgili en eski kayıtlara Mısır uygarlığına ait olan Ebers papiruslarında (M.Ö. 1500) rastlanılır. Ayrıca Eski Hint Uygarlığına ait olan “*Charaksamhira*” adlı tıp kitabında da (M.Ö. 600) bu hastalığının belirtilerinden bahsedilmiştir. Hintli bir hekim olan Dhanvantari (M.Ö. 400), diyabet hastalarının idrar yaptığı yerlere karınca ve sineklerin geldiğini görerek idrarda tatlılık veren maddeler olduğundan şüphelenmiş ve bu hastalığa tatlı idrar anlamına gelen “*madhumeh*” adını vermiştir. Bu hastalığa isim veren Yunan-

Roma dünyasının ünlü hekimi Kapadokyalı Areteus olduğu da söylenir. Areteus, ilk defa Yunanca’da “aradan geçen” anlamına gelen “*diabetes*” terimini kullanmıştır [38, 39]. İslam hekimlerinden Razi ve İbn-i Sina da diyabet hastaların idrarının tatlı olduğundan ve bunların çok su içtiklerinden söz etmişlerdir. William Cullen “*diabetes*” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen “*Mellitus*” kelimesini eklemiştir. 1815’de Chevreul tarafından idrardaki şekerin “*glukoz*” olduğunu belirtmiştir. 19. yy’da Claude-Bernard diyabetli hastalarda glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını vurgulamıştır. Alman bilim adamı Paul Langerhans, 1869 yılında pankreas bezi için günümüzde “*Langerhans Adacıkları*” olarak bilinen küçük hücre topluluklarını tanımlamıştır [39, 40].

1889’da Oscar Minkowski ve Josef Von Mering Strasburg’da pankreas bezinin hayati önemini gözlemek için, bir köpeğin pankreas bezini çıkartmışlar ve bu operasyondan sonra köpekte şeker hastalığının tipik belirtileri olan susama, çok su içme, çok idrara çıkma ve kilo kaybı gibi belirtilerin olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmanın sonunda diyabetten sorumlu organın pankreas olduğu kanıtlanmıştır. 1921 yılında Banting ve Best insülin hormonu ile ilgili keşiflerini yapmışlardır. 1936’da Kimmelstiel ve Wilson “*interkapiller glomerulos klerozu*” tarif etmeleriyle albüminüri, hipertansiyon ve retinopatiyi bir araya getiren “*diyabetik nefropati*” tablosunu tanımlamışlardır.

Bu çalışmadan sonra pankreas ile diyabet arasındaki ilişki ortaya çıkmıştır [41,42]. 1955’de diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar (tolbutamid) kullanıma girmiştir. 1973’te Danimarka’da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tiplerini geliştirmişlerdir [41].

1978 yılında “*recombinant DNA*” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiş ve dışarıdan insülin kullanılmasıyla ilgili tedavide yepyeni bir dönem başlamıştır [41, 43]. WHO bozulmuş glikoz toleransı ile DM tanı kriterlerini yeniden 1980 yılında tanımlamıştır. Amerika Diyabet Cemiyeti 1997’de bu kriterleri yeniden gözden geçirmiş ve yeni diyabet tanı kriterlerini yayınlamış ve kabul etmiştir [41].

1.1.3. Dünyada ve Türkiye’de Diyabet Hastalığı

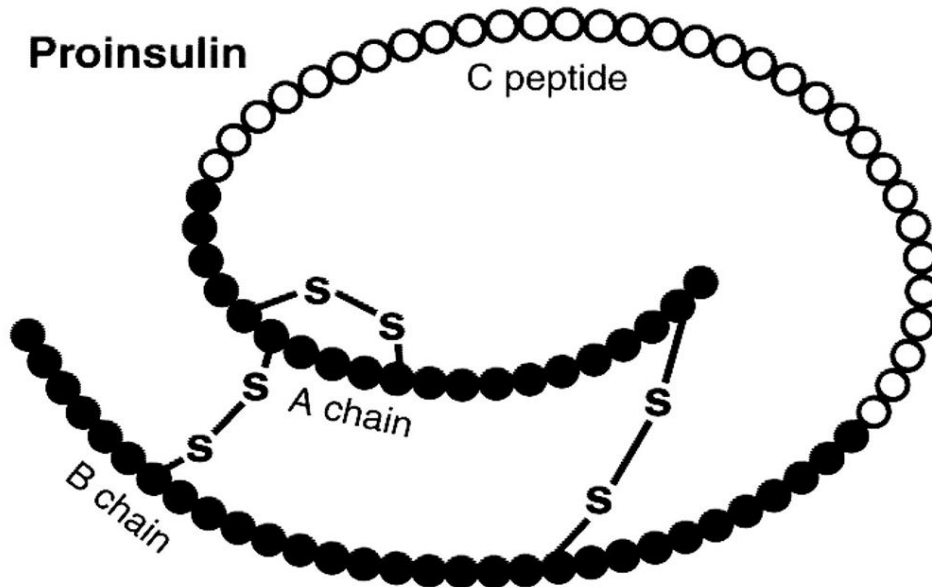
WHO tahminlerine göre 2007 yılı itibarı ile dünyada 220 milyon diyabetli yaşadığı ve önlem alınmadığı takdirde 2030 yılı itibarıyla, bu sayının iki katına çıkacağı bildirilmiştir [44].

Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve rastgele seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan ‘Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)’ nin sonuçlarına göre, tip 2 diyabet prevalansı % 7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise % 6.7 olduğu belirlenmiştir [6].

1.2. Glukoz

$C_6H_{12}O_6$ kapalı formülü ile gösterilen glukoz, karbohidrat sindiriminin en önemli ürünüdür. Karbohidrat bakımından zengin bir diyetle beslenmeden sonra kan glukoz düzeyi artar ve bu durum insülin salgılanması için bir uyarı teşkil eder [45]. Pankreas dokusunda insülin salgılanmasının en önemli uyarını glukoz molekülüdür. Vücudun glukozu en duyarlı hücreleri langerhans adacığında bulunan beta hücreleridir.

Diyetle alınan glukozun büyük bir kısmı glikojene dönüştürülerek karaciğer ve kaslarda depo edilir. Mammalia grubu canlılarda, glikojen molekülünün depolandığı dokulardan hücrelere, hücrelerden glikojenin depolandığı dokulara yönelen bu akışı düzenleyen bir hormon sistemi vardır. Bu metabolik olay karbohidrat metabolizması olarak tanımlanır, insülin ve glukagon hormonları da antogonist bir şekilde bu metabolik olayları düzenlemektedir [45, 46].



Şekil 1. Proinsülinin Yapısı

1.3. İnsülin

İnsülin, kandaki glukozun kas ve karaciğer dokularına alınarak kan şekerinin düzenlenmesini sağlayan en önemli hipoglisemik hormondur. İnsülin hormonunun etkisini antogonize eden ve glikojenik etkiye sahip olan diğer hormonlar ise glukagon, büyüme hormonu, kortizol ve adrenalin hormonlarıdır. İnsülin, 51 aminoasit içeren iki peptid zincirinin üç adet disülfid köprüsü ile bağlanması şeklinde oluşan peptid yapıda bir hormondur. Aktif yapıdaki hormonun A zincirinde 21 ve B zincirinde ise 30 amino asit bulunmaktadır. İnsülin hormonu, başlangıçta prohormon olarak daha sonra da bir peptidin atılması ile proinsüline dönüştürülerek pankreasın langerhans adacıklarındaki β hücrelerinden sentez edilir [47].

Tek peptid zinciri ile bağlı olan iki insülin zincirinden oluşan bu proinsülin daha sonra eşit molar miktarlarda aktif insülin ve C-peptide bölünür. Glukagon ve aminoasitlerden, özellikle arginin ve lösin de, insülin salgılanmasını uyarır. Vagal uyarılma insülin salgılanmasını artırırken, sempatik uyarılma ve somastatin azaltır. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukoz alınmasını uyarır ve glikojen sentezi ile lipid sentezini arttıran anabolik bir hormondur. Bu sentezler artarken keton sentezi, glikojen yıkılımı inhibe edilmektedir [48, 49].

İnsülin hormonunun antagonisti olarak çalışan glukagon, pankreasın α -hücrelerinde sentezlenir. Glukagon salgılanması hipoglisemi ve glikoneojenik aminoasitlerce uyarılırken; glukoz, insülin ve somastatin tarafından azaltılır. Glukagon karaciğer ve böbrek dokularında glikojenoliz ve glikoneojenezisi uyararak kan glukoz seviyesini yükseltir. Büyüme hormonu, hipoglisemi sonucu uyarılır ve karaciğerin glukoz üretimi artar ve buna karşılık bazı dokuların glukoz alımında azalma olur. Dokuda glukoz alımında azalma olurken, lipolizin artması sonucu plazmada serbest yağ asidi seviyesinde yükselme olur. Bunun sonucunda bazı dokular glukoz yerine serbest yağ asitlerini kullanmayı tercih ederler.

Hipoglisemi sonucu adrenalin sentezi uyarılır. Katekolaminler glikojenolize yol açarken, adrenalin insülin salgılanmasını inhibe eder, sonuçta kan glukoz düzeyi yükselir. Bununla birlikte, adrenalin yağ dokusunda lipolizisi uyararak serbest yağ asitlerinin üretimini artırır. Kortizol, hepatik glikojenolizi inhibe ederken, glikoneojenezisi uyarır [37]. Yağ dokusunda lipolizis serbest yağ asitlerinin salıverilmesini artırır [48]. Diyabet durumunda, pirüvat kinaz aktivitesinde azalma olması, pirüvat kinaz sentezindeki

azalmadan kaynaklanır. Ayrıca, kontrol edilmeyen diyabette insülin yokluğunun veya insülin sentezindeki anormalliklerin de pirüvat kinaz aktivitesi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir [50].

Açlıkta ve diyabette insülin düzeyinin düşmesi, karaciğerde pirüvat kinaz miktarında bir azalmaya sebep olmaktadır. Enzim miktarındaki değişikliğin, temel olarak gen transkripsiyon düzeyindeki azalışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu enzim aktivitesinin azalması, diyabetik bireylerde glukozun pirüvata dönüşme eğilimini azaltmaktadır [51].

Diyabet tedavisinde kullanılan insülinin önemli bir kısmı, belirli bir döneme kadar mezbahalarda yan ürün olarak elde edilen domuz veya sığır pankreaslarından elde edilmektedir. Domuz insülini, sığır insüline göre insanlarda daha az allerji yaptığı için tercih edilmiştir, ancak son yıllarda insan insülini yapmak için iki farklı metot kullanılmaktadır:

1- Domuz insülinindeki bazı amino asitlerin dizisi değiştirmek suretiyle insan insülini yapılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen insüline yarı sentetik insan insülini veya modifiye insan insülini adı verilmektedir.

2- Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak insan insülini elde edilmektedir. Biyoteknolojik olarak gen değişikliği yapıldığı zaman *E. coli* A ve B zincirlerinin sentezini yaparak yeni bir insülin molekülü sentezler. Sonra bu iki zincir, kimyasal yolla birbirine bağlanarak rekombinant insan insülini elde edilir [52, 53].

1.3.1. Pankreasta İnsülin Salgılanması

İnsülin salgılanması iki farklı fazda gerçekleşir. Birinci faz, glukozla uyarılan pankreasın beta hücrelerinden ilk 3-10 dakika içindeki salgılanan insülin miktarıdır. Erken fazda denilen bu fazdaki insülin salgısı, pankreasta depolanmış olan insülin miktarını gösterir. İkinci aşama ise, 5. dakikadan başlayarak glukoz uyarısının devamı boyunca süren insülin salgılanma değeridir [54]. İnsanlarda pankreasta depo edilmiş insülinin miktarı yaklaşık olarak 10 mg düzeyindedir.

Pankreasta herhangi bir uyarı olmadan, 1 ünite/saat (yaklaşık 40 µg) insülin salgılanır. İnsülinin % 50'si karaciğerden ilk geçişte metabolize edilirken kalan kısmı böbrek, çizgili kas ve diğer hedef dokularda metabolize edilir. Pankreasta günde yaklaşık olarak 2 mg (50 IU) kadar insülin salgılanır. İnsülinin plazmada ortalama yarı ömrü 5-6

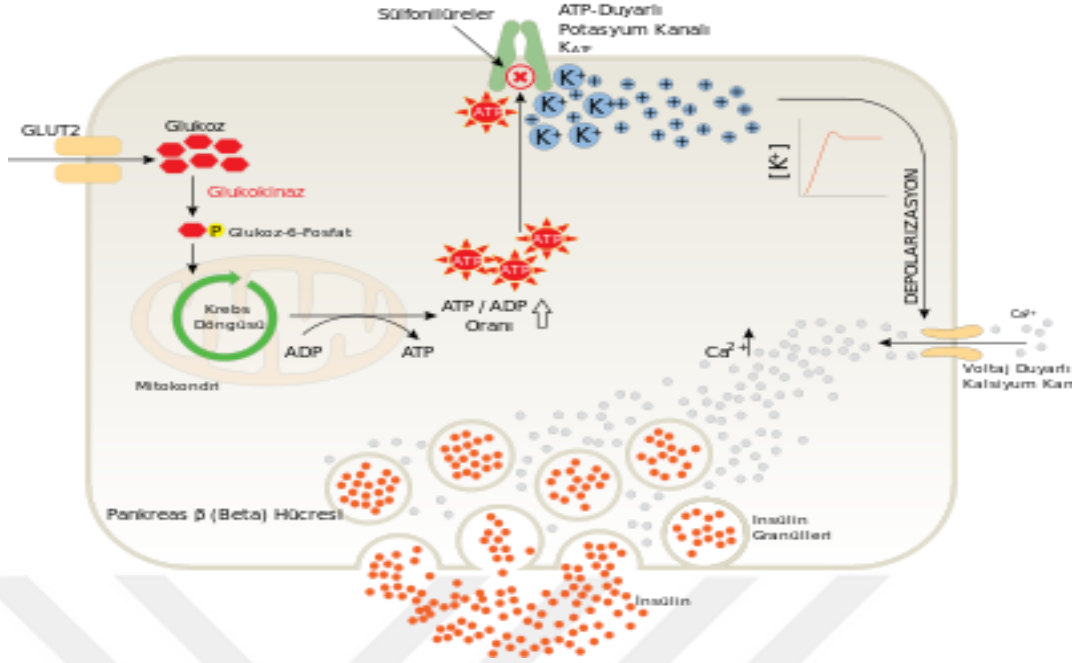
dakikadır. Karaciğer, böbrek ve çizgili kas dokusunda bulunan hedef hücreleri tarafından alınmış insülinin yarı ömrü 3 saate kadar uzayabilir [55].

Başlıca karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olan insülin salgılanması, langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerine glukozun girişi ile başlar. Glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT-2) aracılığıyla beta-hücrelerine giren glukoz, glukokinaz enzimi tarafından kullanılır ve hücre içinde ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP-bağımlı potasyum (K^+) kanallarını kapatarak depolarize olmasını sağlar. Depolarizasyon, membrandaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasını sağlayarak dışarıdan içeriye giren kalsiyum (Ca^{+2}) aracılığıyla insülin salgılanması artırır [46].

Kana geçen insülin, karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi hedef dokulardaki hücre membranında bulunan yüksek afiniteye sahip spesifik reseptörlere bağlanır. İnsülin bu spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterir. İnsülin, hücre yüzeyinde bulunan insülin reseptörünün α alt birimine bağlanarak konformasyonel değişikliklere sebep olur. Oluşan bu değişiklikler beta alt birimine iletilir ve her beta alt biriminde bulunan özgün tirozin birimlerinin hızlı bir şekilde otofosforilasyonuna yol açarak, tirozin kinazı aktive eder.

Otofosforilasyon insülin reseptör substrat proteinleri (IRS) denen protein ailesinin de katıldığı fosforilasyon işlemi bir hücre sinyali başlatır. Bu sinyalle insülin reseptörü, bir tirozin kinaz olan insülin reseptör substrat-1'i (IRS1) fosforile eder. Fosforile edilmiş IRS-1, diğer protein kinaz ve fosforilazların aktivasyonunu tetikler.

Glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT), insülin etkisiyle hücre içine glukoz alımını artırır [46, 56, 57, 58]. Bu taşıyıcıların, glukoz bağlayan bölgesi hücre dışına yönelmiştir. Glukoz buraya bağlanınca, oluşan yapısal değişikliğe bağlı olarak, glukoz bağlayan bölgenin yönü sitoplazmaya doğru döner ve glukoz taşıyıcıdan ayrılıp hücre içine girer. Kısaca ifade edilecek olursa, insülinin glukoz taşınımındaki görevi, hem glukoz taşıyıcılarının yönünü değiştirmesi hem de glukoz taşıyıcıların sayısının artması şeklindedir [46, 56, 59].



Şekil 2. Pankreasta insülin salgılanmasının mekanizması [60]

Pankreasta insülin, kan glukoz seviyesinden bağımsız olarak sabit bir hızla sentezlenir. Sentezlenen insülin egzositöz yoluyla salgılanmak üzere granüller içerisinde paketlenir. İnsülinin salgılanmasının düzeyi esas olarak besinlere ve besinlerde bulunan glukoz miktarına bağlıdır. Kandaki glukoz oranının artması insülinin salgılanması için esas nedendir [61].

1.3.2. İnsülin Direnci

İnsülin hormonunun biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreasın β hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Kendi reseptörü ile birleşen insülin; internalize edilecek ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır [62].

İnsülin direnci, normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin miktarına ihtiyaç duyulması veya normal insülin miktarının normal metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanabilir [63]. İnsülin direnci, iskelet kası ve

yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmada azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir. Böylece kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Bunun sonucunda hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. İnsülin ile uyarılan glukozun karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişinde direnç göstermesi birçok önemli hastalığın patofizyolojik temelini oluşturmaktadır [64].

İnsülin bir büyüme faktörüdür ve karbonhidrat, lipid, protein metabolizması, büyüme, diferansiyasyon, DNA sentezi, gen transkripsiyonu gibi birçok metabolik fonksiyon üzerinde etkisi bulunmaktadır. İnsülin karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen sentezini artırarak depolanmasını sağlar. Kas dokusunda ise glukoz transportu ile glikojen sentetaz aktivitesini artırır, buna karşılık glikojen fosforilaz düzeyini azaltır. Trigliserit, VLDL ve LDL kolesterol sentezini arttırmaktadır. Yağ dokusunda lipoprotein lipazı aktive eder, serbest yağ asitlerinin adipoz dokuya absorpsiyonunu artırır, lipolizi inhibe eder. Protein sentezini ve aminoasit transportunu artırır, ketogenezi azaltır. İnsülinin diğer etkileri ise; kaslarda potasyum transportu, adipositlerde hücresel farklılaşma, overlerde androjen üretimini uyarması ve renal sodyum retansiyonu üzerinde de rolü bulunmaktadır [65].

1.3.3. İnsülinin Kas Üzerine Etkileri

İnsülin kas hücrelerinde glukoz, aminoasit, potasyum, fosfor ve ketonların hücre içine taşınmasını arttırarak hücrede glikolizi, glikojenezi ve protein sentezini uyarır, protein katabolizması ve aminoasit salınımını baskılar [66, 67].

1.3.4. İnsülinin Yağ Dokusu Üzerine Etkileri

İnsülin, lipolizin inhibisyonunu ve lipogenezin uyarılmasını sağlar. İnsülinin etkisi ile glukozun hücre içine girişi uyarılır ve hücre içindeki glukozun, glikoliz ile pentoz fosfat yolunda kullanımı artar. Glikoliz hızındaki artış, α -gliserofosfat ve asetil-KoA konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur.

Pentoz fosfat yolundan elde edilen NADPH'nin hücre içi düzeyinin yükselmesi ile de lipogenez hızlanır. İnsülin ayrıca trigliseritlerin periferik dokularda parçalanmasını ve oluşan serbest yağ asitlerinin hücre tarafından alınmasını uyarır [68]. İnsülin verilmesinden

dakikalar sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında anlamlı bir azalmanın olduğu belirlenmiştir. İnsülin yağ dokusunda lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asidi düzeyini azaltır [46].

İnsülinin yağ metabolizması üzerinde ikincil önemdeki etkisi endotele bağlı lipoprotein lipazın sentezini arttırmasıdır [69,70]. Sonuç olarak, sebebi ne olursa olsun insülin direnci ve artmış insülin seviyesi, yağ kitlesinde, lipolizde, serbest yağ asidi seviyelerinde artışa, böylece doza bağımlı olarak insülin sinyalizasyonunda bozulmaya ve hepatik glukoz ve lipid üretiminde artışa yol açmaktadır [71, 72].

1.3.5. İnsülinin Karaciğer Üzerine Etkileri

Normal metabolik durumda, insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederken glukoz üretimini baskılamaktadır. İnsülin direncinde, karaciğerde glukoneogenez ve glukojenolizin inhibe olamamasına bağlı olarak, karaciğerden kan dolaşımına glukoz salınımında artış olmaktadır [73]. Karaciğer dokusunda glukozun hücre içine girmesinde insülinin direkt etkisi yoktur; sadece kan glukoz düzeyi belirgin derecede yükseldiği zaman, insülin glukozun hücre içine girişini uyarmaktadır. Hücre içi glukoz düzeyinin yükselmesi, insülin etkisi ile glikojen sentaz aktivitesinin artmasına neden olur. Bu da glikojen sentezini artırır [74].

Fosfofruktokinaz, pirüvat kinaz, pirüvat dehidrogenaz gibi glikolitik ve TCA döngüsü enzimlerinin sentezi uyarılır. Buna karşılık pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksilaz, fruktoz 1,6 difosfataz, glukoz-6-fosfataz gibi bazı glukoneogenez enzimleri de baskılanır. Ayrıca, insülin etkisi ile karaciğer hücresi tarafından amino asitlerin tutulma oranında azalma glukoneogenez için önemli bir kaynağın kısıtlanmasına neden olur. İnsülin hormonu glikojen fosforilaz enziminin aktivitesini durdurarak glukozun dolaşıma salınımını önler. Bu olayın karşıtı olarak karaciğerde insülinin etkisi ile iki lipojenik enzim olan Asetil KoA karboksilaz, yağ asidi sentetaz ve pentoz fosfat yolu enzimleri de aktive olur. Bu değişiklikler karaciğerde lipogenezin hızlanmasına sebep olmaktadır [68].

1.3.6. İnsülinin Protein Sentezi Üzerindeki Etkisi

İnsülin birçok dokuda amino asitlerin hücre içine alınması ile protein sentezini uyarır. Protein yıkımı ise baskılanır [67, 69, 70].

1.3.7. İnsülinin Glukoz Metabolizmasındaki Rolü

İnsülinin temel olarak hücrelerde glukoz kullanımını arttırıcı ve metabolize edici etkisi bulunmaktadır. Glukozun hücrelere girişi kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Bu olayda insülinin genel anlamda iki önemli görevi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, hücre membranındaki GLUT proteinlerinin sayısını arttırmak, bir diğeri ise hücre içindeki glukozun fosforile olması ile hücre içi serbest glukoz miktarını azaltarak, hücre dışı ile hücre içi arasında glukoz konsantrasyon gradiyenti oluşmasını sağlamaktır [55].

1.4. Diyabet Tipleri

Diyabet Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki alt birimde sınıflandırılmaktadır. Tip 1 diyabet, insülin salgılayan pankreatik β hücrelerinin insülin salgılamasının azalmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Tip 1 diyabette ciddi oranda insülin yetersizliği mevcuttur. Tip 2 diyabette ise glukoz yüklemesine karşın nisbi insülin yetmezliği ve bununla birlikte periferik dokularda insüline cevap yetersizliği vardır [75].

1.4.1. Tip 1 Diyabet

Genellikle yaşamın erken dönemi olan çocukluk çağında görülen, tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 10'luk dilimini oluşturan tipidir. Diyabetin bu tipinde langerhans adacıklarındaki β hücreleri zarara uğradığından insülin sentez salınımı ya düşüşe geçer ya da durma eğilimi gösterir [76, 77]. Adacık hücre hasarında birbirine bağlı önemli üç faktör sorumludur: genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörlerdir. Bu diyabet modelinde, insülin dışında tedavi edici herhangi bir ilaç bulunamamıştır. Hiperglisemiye kontrol altına almak, keton sentezini engellemek ve hastanın hayatını normal olarak devam etmesini sağlamak için dışarıdan insülin verilerek eksiklik ortadan kaldırılmaya çalışılır [78,79].

Tip 1 diyabet, vakalarının çoğu 20 yaş altı bireylerde ortaya çıkar ve bu bireylerin yaşamlarını devam ettirebilmeleri için mutlaka insülin kullanmaları gerekmektedir. Günümüzde genel popülasyonda % 0,5-1'lik görülme oranı ile halen çocukluk döneminde astım ve mental retardasyondan sonra 3. sırada gelen en ciddi kronik hastalıklardan biridir. Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun

azalmasıdır [13, 80]. Tip 1 diyabet poligenetik bir eğilim gösterir. Genetik yatkınlığı olan çocuklarda genelde 5-15 yaşları arasında tetiklenen bir olaydan sonra hastalık hızla gelişir.

Bu hastalıkta klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikorlar yüksek oranda (% 65-85) tespit edilmiştir. Otoantikorların çoğu IgG tipindedir. Bu hastalarda islet hücrelerine karşı otoantikorlardan başka daha az sıklıkla insülin, proinsülin, glukagon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), mikrobakteriyal ısı şoku proteini-65, 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerinin otoantikorları da saptanmıştır. Pankreas beta hücre kitlesinin hasara uğraması ve % 80-90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi yetersiz hale geçmekte ve hepatik glukoz dengesi (Glukoneogenez) kaybolmaktadır [80,81].

Hipergliseminin başlangıcında dolaşımdaki insülin seviyesi düşüktür. Bu dönemde yüksek doz ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Çünkü bu hastalarda sadece insülin eksikliği değil insülin direnci de vardır. Hipergliseminin düzeltilmesi ile metabolik asidoz, ketozise geçmekte ve endojen insülin sekresyonu yeniden olmaktadır. Bu esnada ekzojen insülin gereksinimi gittikçe azalır. Bu dönem 1 yıl ve daha fazla sürebilir ancak klinik olarak başlangıçtan 10 yıl sonra bütün beta hücrelerinin hasarı ile mutlak insülin eksikliği kendini gösterir [82].

1.4.2. Tip 2 Diyabet

Tip-2 diyabet, pankreasta bulunan β -hücre fonksiyonunun bozukluğu ve bazı dokulardaki insülin direnci ile ilişkilidir [83]. Tip-2 diyabette pankreas, beta hücre kapasitesini korur, bu nedenle insülin düzeyi, normalin altında ya da üstünde olabilir. Burada hipergliseminin önlenmesi için yeterli insülin sekresyonu gerçekleşemez [46]. Kronik hiperglisemi insülin biyosentezinin ve salgılanmasının bozulması ile meydana gelir [84]. Hiperglisemi ortaya çıkması ile β -hücre fonksiyonu dereceli olarak bozulur [84, 85] ve insülin direnci artar [84].

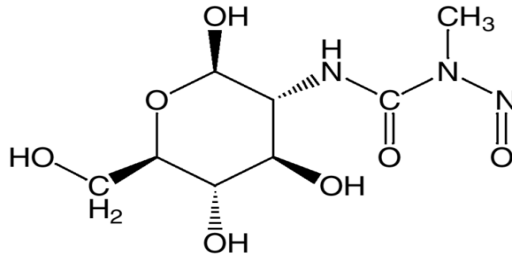
İnsülin direnci, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi hedef dokuların normal dolaşımdaki insülin miktarına yanıt verme yeteneğinin azalması olarak tanımlanır. Tip-2 diyabet modeli heterojen bir hastalıktır. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip-2 diyabet, genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkma ihtimali yüksek olsa da her yaşta ortaya

çıkabilme ihtimali vardır. Tip 2 diyabeti çoğunlukla % 80-90 oranında obez hastalar oluşturmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde görölme oranı % 90'nın üzerindedir.

Tip 2 diyabetin doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin direncin olmasına rağmen henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde insülin direnci olmasına rağmen plazma glukozu düzeyi henüz normal düzeydedir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin direnci daha da ilerlemiştir ve insülin ve insülin seviyesi yüksektir. Ancak postprandial sonrası hiperglisemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise açlık hiperglisemisi ile aşikâr bir şekilde diyabet gelişmiştir [82].

1.4.3. Deneysel Diyabet

Tarihsel sürece bakıldığında deneysel diyabet çalışmalarında en çok tercih edilen kimyasal ajanlar arasında streptozotosin (STZ) ve alloksan kullanılmaktadır. Dunn ve arkadaşları tarafından 1943'te ilk kez alloksanın tavşanlarda pankreasın beta hücrelerini tahrip etmek suretiyle kalıcı diyabet oluşturduğu bulunmuştur. STZ'nin benzer etkileri ise 1963'te Rakieten ve arkadaşları tarafından sıçan ve köpeklerde kalıcı diyabet oluşturmasıyla gösterilmiştir. STZ'nin alloksan kimyasalına göre beta hücreleri dışındaki yapılara daha az zarar verdiği bildirilmiştir [86]. Bundan sonraki dönemlerde deneysel diyabet çalışmalarında STZ daha yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır [87].



Şekil 3. Streptozotosinin moleküler yapısı

STZ pankreasın beta hücrelerinde geri dönüşümsüz hasar oluşturma özelliği olan bir toksindir ve sonuçta insülin düzeyinde azalma ile hiperglisemiye neden olur [88]. STZ, glukoz ve N-asetil glukozamin ile benzer bir yapıya sahiptir ve GLUT-2 taşıyıcı protein vasıtası ile pankreasın beta hücrelerine taşınarak burada DNA ile etkileşime girmesi sonucu hücre ölümüne sebep olur [89]. Sıçanlara STZ verilmesini takiben 2-7 gün içinde beta hücre hasarı oluşmasına neden olarak, hızlı bir şekilde kanda insülin düzeyi azalmakta ve kan glukoz düzeyi artmaktadır [90].

1.5. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Tip 2 diyabetik bireylerde ağızdan alınarak kullanılan ve vücuttaki, insülinin pankreastan sekresyonunu düzenleyerek hedef hücrelere etkisini düzenleyen veya glikozun bağırsaktan emilimini yavaşlatan ilaçlardır [91, 92].

Tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolü sağlamak için güncel olarak kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar 4 ana grupta incelenebilir:

- a) Pankreas dokusundan insülin sekresyonunu artıranlar
 - Sülfonilüreler
 - Glinidler
- b) Hedef dokularda insülin duyarlılığını artıranlar
 - Biguanidler
 - Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)
- c) İnce barsaktaki alfa-glukozidaz enziminin inhibitörleri
- d) Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzim inhibitörleri

1.5.1. Sülfonilüreler

Pankreasın β hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarırlar. Artan insülin salınımı hepatik doku hücreleri tarafından glukoz çıkışı baskılamak, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır. Sülfonilüreler 2 grupta incelenebilir:

Birinci kuşak olarak üretilen sülfonilüreler etki sürelerinin uzun olması ve hipoglisemi risklerinin yüksek olması nedeniyle günümüzde klinik olarak kullanılmamaktadırlar. 2. kuşak olarak üretilenler ise halen klinik kullanımda olan ilaçlardır [92, 93].

Sülfonilüreler beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen olgularda tercih edilmelidir. Normal kilolu veya zayıf olanlar, hipogliseminin risk oluşturmayacağı kişiler için sülfonilüreler uygun alternatiflerdir. Günlük tek ya da bölünmüş dozlarda, kullanılan sülfonilüre grubuna göre değişmekle birlikte öğünden ortalama 30 dakika önce kullanılır. Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, alerji, deri döküntüsü, hepatotoksisite, nadiren agranülositoz ve kemik iliği aplazisidir [92, 93].

1.5.2. Glinidler

Pankreasın β hücrelerindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu artırır. Reseptörlere daha çabuk bağlanır ve daha hızlı ayrılırlar. Bu nedenle etkileri daha hızlı başlayıp, daha hızlı biter. Daha çok postprandiyal hipoglisemiyi kontrol etmede etkilidirler. Sülfonilürelelere benzer etki göstererek insülin salınımı hepatik glukoz çıkışını baskımlarken, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır. Ülkemizde kullanılan 2 farklı glinid türevi bulunur. Bunlar; nateglinid ve repaglinidtir. Nateglinid karaciğerde metabolize edilir ve aktif metabolitleri böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde aktif metabolitler birikerek ciddi hipoglisemilere neden olur, bu nedenle böbrek yetmezliği olanlarda kullanımı önerilmez.

Repaglinid karaciğerde metabolize edilir ve % 10'undan daha azı böbreklerden atılır. Bu nedenle doz ayarlamasına gerek duyulmadan renal yetmezliği olan bireylerde kullanılabilir. Yan etkileri sülfonilürelelere benzerlik gösterir. Ancak hipoglisemi riski sülfonilürelelere göre daha düşük olduğu için yaşlı ve/veya hipogliseminin risk oluşturabileceği hastalarda daha güvenli şekilde kullanılabilir [92, 93].

1.5.3. Biguanidler

Biguanidlerden yalnızca metformin dünyada ve Türkiye'de kullanılır. Metforminin temel etki mekanizması hepatik glukoz çıkışında azalmanın sağlamasıdır. Diğer önemli etkisi periferik dokulara glukoz girişinde ve kullanılmasında artış ve barsaklardan glukoz emiliminin geciktirilmesidir.

Periferik dokularda insülin direncini azalttığı için metformin özellikle kilolu ve obez tip 2 diyabetik hastalarda kullanımı uygundur. Kilo artışını engellemesi ve insülin sekresyonunu uyarmadığı için hipoglisemi oluşturmaması açısından avantajlıdır. Etkin dozu günlük 2 gramdır ancak günlük 3 grama kadar çıkarılabilir [92, 93].

1.5.4. Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)

Periferik kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını artırır. Adipoz hücrelerinde preadipositlerin insülin duyarlılığı yüksek olan adipositlere dönüşümünü sağlarlar. Kas dokusunda glukoz transporter GLUT-1 ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırarak insülin

duyarlılığını arttırırlar. Serbest yağ asidi düzeylerini düşürürler ve hepatik glukoz yapımını azaltırlar. Ülkemizde 2 farklı tiyazolidinedion kullanılmaktadır. Bunlar pioglitazon ve roziglitazondur. İnsülin duyarlılığını arttırdıklarından kilolu ve obez tip 2 diyabetiklerde kullanımı önerilmektedir [92, 93].

1.5.5. Alfa-glukozidaz Enzim İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz enzimi ince barsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaritleri ve disakkaritleri monosakkaritlere dönüştüren enzimdir. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi olan akarboz tetrasakkarit benzeri yapıdadır ve alfa-glukozidaz enzimine reversibl olarak bağlanır. Akarboz tek başına kullanıldığında açlık kan şekerini 15-25 mg/dl, tokluk kan şekerini 50 mg/dl kadar azaltmaktadır. Tek başına kullanıldıklarında hipoglisemiye yol açmazlar ve kilo artışı yapmazlar [92, 93].

1.5.6. Dipeptidil Peptidaz-4 Enzim İnhibitörleri

Dipeptidil Peptidaz-4, vücutta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid (GIP) gibi birçok biyoaktif peptidi yıkan enzimdir. Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller. Özellikle GLP-1 düzeyinin artışı doz bağımlı olarak hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını arttırır. Beta hücre proliferasyonu artar, apopitoz azalır ve beta hücre rezervinin restorasyonu sağlanır. Yapılan çalışmalarda görülen en önemli yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının artışıdır. Nötrofil sayısını hafifçe arttırabilir. Kilo artışına neden olmaması önemli bir avantajıdır [92, 93, 94, 95, 96].

1.5.7. Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler ve Gıda Destekleri

Dünyada 300 milyon civarında diyabet hastası olduğu öngörülmektedir. Bu sayının yıllara bağlı olarak yanlış beslenme alışkanlıkları ve obezite artışına bağlı olarak hızla artması beklenmektedir. Güncel hayat içinde önemli bir sağlık sorunu haline gelen diyabet, üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biridir. Tip 1 diyabet tedavisinde insülinin alternatifsiz olması, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların karaciğer ve böbreklerde ciddi toksisite oluşturmamasından dolayı yeni ilaçların

keşfedilmesi için yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bitkiler, antidiyabetik etkili yeni ilaç keşfinde önemli bir kaynağı oluşturur. Doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanılması ve bu kaynaklardan hareketle yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi çalışmaları 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlamıştır.

Galega officinalis bitkisi üzerinde yapılan ilk çalışmalarda bitkinin hipoglisemik etkili guanidin türevi bileşiklerce zengin olduğu belirlenmiştir. Guanidin türevlerinin, klinik denemelerde ortaya çıkan toksisiteleri nedeniyle toksisitesi daha düşük olan alkali diguanidinler sentezlenmiştir ve 1920’li yıllarda tüm Avrupa’da Sintalin A ve B, oral antidiyabetik ilaçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Dışardan insülin hormonunun tedavi alanına girmesiyle diguanidinlerin kullanımı azalsa da bugün türevlerinden biri olan metformin tedavide halen kullanılır. Günümüzde 400’den fazla bitki ve 120’den fazla doğal kaynaklı ürün, birçok vitamin ve mineral diyabet hastaları tarafından tedaviye destek amacıyla kullanılır [97].

Diyabete karşı kullanılan bitkilerin yaprak, ot, çiçek, meyve, tohum, kök, kabuk, dal, sürgün gibi kısımları veya bitkinin tamamı su ile kaynatılarak (dekoksiyon), üzerine kaynamış su ilave edilerek (infüzyon), soğuk suda bekletilerek (maserasyon), çiğ olarak, ezilerek, pişirilerek, lapa olarak, ayrıca turşusu yapılarak, bal veya şekerle karıştırılarak kullanılır. *Gundelia tournefortii*, *Euphorbia rigida*, *Pinus brutia* gibi bazı bitkilerin lateks, reçine gibi salgıları da diyabete karşı kullanılır. Halk arasında *Rosa canina*, *Urtica dioica*, *Morus nigra* ve *Viscum album ssp. album* diyabete karşı en yaygın kullanılan bitkiler arasında bulunur. Bu bitkiler üzerinde yapılan aktivite çalışmalarının sonuçları bitkilerin geleneksel kullanılışlarını desteklemektedir. *Rosa canina*’nın meyvelerinden hazırlanan etanol ekstresinin ve bu ekstrenin kloroform, etilasetat, n-butanol ve kalan su fraksiyonlarının hipoglisemik aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, kalan sulu fazın STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda anlamlı antidiyabetik etki gösterdiği tespit edilmiştir [98]. Yapılan başka bir çalışmada, *Urtica dioica*’nın topraküstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstrenin antihiperglisemik aktivitesi in vivo deney sonuçlarıyla kanıtlanmıştır [99].

Morus nigra üzerinde yapılan bir çalışmada ise, bitkinin yaprak, meyve, gövde kabuğu ve kök kabuğunun hipoglisemik aktivitesi incelenmiş, yapraklarının ve kabuğunun alloksan ile indüklenmiş diyabetik farelerde kan şekerini düşürdüğü saptanmıştır. Kanarya adasında yaşayanların, *M. nigra* meyvesinden elde edilen meyve suyu ve alkollü içecekleri, tip 2 diyabetin kontrol altında tutulmasında kullanmışlardır [100]. *Viscum album*’un üç alt

türü olan *V. album ssp. album*, *V. album ssp. austriacum* ve *V. album ssp. abietis*'in hipoglisemik etkisinin incelendiği bir araştırmada yapılan in vivo deneyler sonucunda, üç alt türün de yaprak ve dallarından hazırlanan sulu ve etanollü ekstrelerin kan şekeri seviyesini düşürdüğü kaydedilmiştir [101].

Halk arasında diyabete karşı kullanılan bazı bitkiler üzerinde ülkemizde yapılan in vivo çalışmalarda; *Cydonia oblonga*'nın yapraklarından, *Allium porrum*'un soğanından, *Juniperus oxycedrus ssp. oxycedrus*'un meyve ve yapraklarından, *Hypericum perforatum*'un herbasından hazırlanan sulu etanol ekstrelerinin, *Helichrysum plicatum ssp. plicatum*'un kapitulumlarından ve *Hibiscus esculentus*'un tohumlarından hazırlanan su ve sulu etanol ekstrelerinin, *Juglans regia*'nın meyvelerinden hazırlanan metanol ekstresinin STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda antidiyabetik etkileri tespit edilmiştir [102, 103].

Punica granatum'un perikarpından, *Rheum ribes*'in köklerinden hazırlanan sulu ekstrenin ve *Myrtus communis*'in uçucu yağının ise alloksan ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda anlamlı antidiyabetik aktivite gösterdiği belirlenmiştir [104, 105]. Buna karşılık, halk arasında kullanılan *Viburnum lantana* ve *V. opulus* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrelerle yapılan çalışmalarda ise, ekstrelerin sağlıklı ve alloksan ile indüklenmiş diyabetik farelerde hipoglisemik aktivite göstermediği kaydedilmiştir [106, 107].

Halk arasında diyabete karşı kullanılan bazı bitkilerden izole edilen bileşiklerin antidiyabetik aktivitelerinin olduğu da gösterilmiştir. *Trigonella foenum-graecum*'dan izole edilen trigonellin, *Morus alba*'dan izole edilen morin, *M. nigra*'dan izole edilen mulberrin, *Myrtus communis*'den izole edilen mirisetol, *Olea europaea*'dan izole edilen oleuropein, *Urtica pilulifera*'dan izole edilen lektin, *Allium cepa*'dan izole edilen alilpropildisülfid ve S-metil sülfoksit, *A. sativum*'dan izole edilen allisin, *Gentiana olivieri*'den izole edilen isoorientin, *J. oxycedrus ssp. oxycedrus*'dan izole edilen şikimik asit bu bileşiklere örnek olarak gösterilebilir [108, 109].

Geleneksel Çin tıbbında diyabete karşı kullanılan ve antidiyabetik aktiviteleri in vivo deneylerle etkisi kanıtlanmış olan bitkilerden *M. alba*, *P. granatum*, *A. cepa*, *A. sativum*, *T. foenum-graecum* ve *Tribulus terrestris* ülkemizde de aynı amaçla kullanılmaktadır [110].

1.5.7.1. Hipoglisemik Etkisi Olan Bitkiler

Hipoglisemik etkili ilaçlar ve doğal ürünler pankreas beta hücrelerinden insülin üretimini arttırmak suretiyle hipoglisemi oluşturarak etki gösterirler. Bu mekanizma ile

etki eden ilaçlar ve doğal ürünler sadece tip 2 diyabet hastalarında faydalı olurken, tüm tip 1 diyabetik hastalarda çoğunlukla etki göstermezler. Bu grupta yer alan doğal ürünlerin bir kısmı, doğrudan insülin salıverilmesini arttırarak etki gösterirken bir kısmı da içeriğinde bulunan insülin benzeri etki gösteren bileşikler nedeniyle kan glikoz miktarının düşmesine neden olurlar [111].

1.5.7.1.1. Banaba bitkisi (Lythraceae)

Pembe-mor çiçekli, 20 metreye kadar uzayan, Filipinler, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da doğal olarak yetişen, çalimsı bir ağaçtır. Banaba, adipozitlerin glikoz tüketimini arttırarak insülin benzeri etki gösterir. Diyabetik hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda, ekstrelerin insülin benzeri etki meydana getirdiği, insülin reseptörlerini aktive ettiği ve glikozun hücre içine taşınmasını uyardığı bulunmuştur [112, 113]. Amerika'da 56 hasta ile yapılan bir klinik çalışmada, 2 hafta boyunca günde 48 mg % 1 korozolik asit içeren standardize banaba ekstresini (Glucosol™) kullanan tip 2 diyabet hastalarının kan şekerlerinin % 30 oranında düştüğü görülmüştür. Lipofilik olan bu ekstrenin yumuşak jelatin kapsüller şeklinde alınmasının kuru ekstrenin katı formda kullanılmasından daha etkili olduğu belirlenmiştir [112].



Şekil 4. *Lagerstroemia speciosa* (Banaba) [114]

1.5.7.1.2. Kudret Narı (*Momordica charantia*)



Şekil 5. *Momordica charantia* (Kudret narı) [115]

Kudret narı, Cucurbitaceae familyasından, Hindistan, Güneybatı Asya, Çin, Afrika, Karayipler ve Akdeniz ülkeleri gibi birçok ülkede meyvesi için yetiştirilen, tropik ve subtropik iklimlerde doğal yayılım gösteren bir bitkidir. Bitki, Güneydoğu Asya’da diyabete karşı kullanılan doğal ürünler arasında ön sıralarda yer almaktadır. Kudret narı, taşıdığı “*p-insülin*”, “*bitki insülini*” ya da “*polipeptit-P*” adı ile bilinen polipeptit yapılı bir bileşik nedeniyle insülin benzeri etki gösterir.

Bu maddenin farmakokinetiği sığır insülinine benzer, 30-60 dakikada etki başlar ve yaklaşık 4 saatte maksimum etki görülür [116, 117]. Meyve suyunun, tip 2 diyabet hastalarına oral yolla (57 gram/gün) uygulandığı bir klinik çalışmada, glikoz toleransını % 73 oranında iyileştirdiği bildirilmiştir [97]. Başka bir çalışmada ise günlük 15 gram sulu ekstre verilen hastaların tokluk kan şekerleri % 4 oranında, glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyesini ise % 11 oranında azalmıştır. Kudret narının meyve suyu, tozu, ekstresi hatta pişirilmiş meyvesi birçok farklı formülasyon halinde tip 2 diyabet hastalarında denenmiştir. Bu formülasyonları kullanan çoğu hastada kan glikozu kontrol altına alınmış ve HbA1c miktarında azalma görülmüştür [116, 118].

1.5.7.1.3. Çemen Bitkisi

Tedavi için kullanılan kısmı, tohumlarıdır. Etkili bileşikleri, steroidal saponozitler (diosgenin, yamogenin), pridin tipi alkoloitler (gentianin, trigonellin), proteinler, serbest amino asitler, flavon ve flavonoller, müsilaj polisakkaritler ve lipitlerdir. Çemen, Fabaceae familyasından olan ve tüm dünyada kültürü yapılan, yaprakları ve tohumları baharat olarak kullanılan otsu bir bitkidir. Yapılan klinik çalışmalarda, öğünleri ile 15 gram toz edilmiş çemen tohumu tüketen tip 2 diyabet hastalarının tokluk kan glikoz seviyelerinin kontrole göre daha düşük olduğu görülmüştür [119, 120].

60 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalara günde iki defa 12,5 gram tohum tozu yemeklerle birlikte verilmiş, hastaların açlık, tokluk glikoz seviyeleri ve HbA1c seviyelerinde azalma görülmüştür [121]. Bu etkinin, çemen tohumunun kitle oluşturarak gastrointestinal kanaldan karbohidrat emilimini yavaşlatmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Tip 1 diyabetli 10 hastada yapılan 10 günlük bir çalışmada, hastalara günde 2 defa 50 gram saponozitlerinden ve yağlarından arındırılmış çemen tohumu verilmiştir. Süre sonunda oral glukoz tolerans testi yapılmış ve açlık kan glikoz düzeylerinde anlamlı düşüşler görülmüştür [122].



Şekil 6. *Trigonella foenum-graecum* (Çemen) [123]

Başka bir randomize klinik çalışmada, 10 tip 2 diyabet hastasına, 15 gün boyunca 2 defa 12.5 gram çemen tohumu diyetle birlikte verilmiştir. Süre sonunda glukoz tolerans testi yapıldığında anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Plasebo kontrollü bir başka çalışmada 3 ay boyunca 30 tip 2 diyabetli koroner arter hastasına günde 2 sefer 2.5 gram çemen tohumu tozu uygulanmıştır. Süre sonunda hastaların LDL ve kan glikoz seviyelerinde anlamlı bir iyileşme görülmemiştir. Asgari günlük 15 gram çemen tohum tozunun yemeklerle beraber veya yemeklerden hemen sonra alınması ile özellikle tokluk kan glikoz seviyelerinde anlamlı iyileşmeler görülmüştür [97].

Aspirin, varfarin gibi ilaçları kullanan hastaların çemen tohumu kullanmaları sakıncalıdır. Bitki içerdiği maddeler nedeniyle trombosit agregasyonunu inhibe edebileceğinden bu ilaçlarla kombine kullanımı kanama riskini arttırabilir [124]. Bitki yüksek müsilaj içeriğinden dolayı diğer ilaçların absorpsiyonunu engelleyebilir. Diyare, gaz, uterus kontraksiyonuna ve allerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

1.5.7.1.4. *Gymnema sylvestre*



Şekil 7. *Gymnema Sylvestre* (Gurmar) [125]

Gymnema sylvestre, Hindistan'nın tropik ormanlarında yetişen, Hintçe'de şeker yok eden anlamına gelen "gurmar" adı ile bilinen, tırmanıcı bir bitkidir. Bitkinin yaprak ekstresinin farklı mekanizmalarla (pankreas hücrelerinden insülin salıverilmesini arttırma,

glikoz absorpsiyonunu engelleme, harap olmuş pankreas Langerhans adacıklarının yenilenmesini sağlama, glikoz tüketimini sağlayan enzimlerin aktivitesini arttırma, glikoneojenik enzimlerin aktivitesini azaltma) kan glikoz düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir [102]. Birçok klinik çalışmada gurmar ile insülinin kombinasyonlarının hipoglisemik etkileri araştırılmış ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan bir çalışma, günde 200 mg standardize gurmar ekstresi içeren bir preparatın ihtiyaç duyulan insülin dozunu yarıya düşürdüğü ve hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c'yi düşürdüğü görülmüştür. Gliburid, tolbutamid gibi konvansiyonel hipoglisemik ilaçlarla beraber 400 mg GS4 kullanıldığında bazı hastaların ilaç dozunu azalttığı bazılarının ise ilaç kullanımını tamamen bırakacak düzeyde iyileştiği görülmüştür [126, 127].

Gurmar ekstresinin, endojen insülin salıverilmesini arttırdığı düşünülmektedir. Gurmar ekstresi ve insülini birlikte kullanan bazı hastalardan alınan serum örneklerinde, pankreasın insülin üretmek için proinsülin molekülünden ayırdığı bir amino asit zinciri olan C-peptitin arttığı görülmüştür [126].

Gurmar ekstresi'nin diyabet tedavisinde ümit verici bir katkı maddesi olduğu söylenebilir [126, 127]. Diğer antidiyabetik ilaçlar ve ginseng, çemen tohumu, zencefil gibi kan şekerini düşürücü bitkilerle birlikte alınması hipoglisemiye sebep olabileceğinden sık sık kan şekeri ölçülmelidir. Diyabetik olmayan hastalarda da kan şekerini düşüreceği göz ardı edilmemelidir. Bitki kolesterol düşürücü ilaçlar ve insülinin etkinliğini arttırabilir.

1.5.7.2. İnsülin Hormonuna Hassasiyeti Artıran Bitkiler

Diyabet, insülin salınımının azaldığı veya insülinin hedef dokularda etkisinin azaldığı (insüline direnç oluşumu gibi) bir hastalıktır. Birçok doğal ürünler periferik insülin reseptörlerinin hassasiyetini artırarak etki gösterirler.

1.5.7.2.1. Tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*, *Cinnamomum cassia*)

Kullanılan kısmı kabuk kısmı ve etkili bileşikleri, uçucu yağ (% 1-2), kumarin, zambak, müsilaj, reçineler, şeker ve prosiyanidin tip A polimerlerdir. Tarçın, Çin, Vietnam, Bangladeş, Hindistan gibi ülkelerde doğal olarak yetişen, Lauraceae familyasından bir ağaçtır. İki önemli türü, Seylan tarçını (*Cinnamomum zeylanicum*) ve Çin tarçınının

(*Cinnamomum cassia*) aromatik kabuğu baharat olarak ve tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. İki türün kimyasal içerikleri de birbirinde farklıdır. Çin tarçını % 85-90 sinnamil aldehit taşırken, Seylan tarçnında bu oran %65-70 dir. Bu oran tarçnının kalitesine bağılı olarak değışebilir. Bitkide bulunan prosiyanidin tip A polimerleri, insülin reseptör otofosforilasyonunu geliştirir ve insüline hassasiyeti artırarak etki gösterir [128].

Ayrıca bitkinin taşıdığı uçucu yağ içerisindeki fenil propanoit ve fenolik yapıdaki (sinamilaldehit ve metil öjenol) maddelerin de antidiyabetik etkilerinin bulunduğı bilinmektedir. Bunlar uçucu ve kolay oksitlenen maddeler olduğundan; kabukların dekoksasyon veya infüzyon şeklinde hazırlanarak kullanılması yerine doğrudan kullanılması daha uygundur. Yapılan çalışmalarda da toz haline getirilmiş kabukların ekstreden daha etkili olduğü gösterilmiştir. Diğer taraftan klinik çalışmalar, Çin tarçnının Seylan tarçnından daha etkili olduğunu göstermiştir.

40 yaş üzerindeki 60 gönüllü hasta ile yapılmış plasebo kontrollü bir çalışmada, gönüllülere ilk 40 gün yemeklerden hemen sonra 1,3 ve 6 gr tarçın tozu verilmiş, sonraki 20 gün plasebo tedavisi uygulanmıştır. Tarçın ile tedavi edilen grubun serum glikoz düzeyleri %18-29 oranında düşmüştür [129].

79 hasta ile yapılan 4 aylık süren diğer bir klinik çalışmada günde 3 gr tarçın ekstresi uygulanan hastaların açlık kan glikoz seviyelerinde anlamlı azalmalar görülmüştür [130]. Bitkinin taşıdığı maddelerin insülin reseptörlerinin hassasiyetini artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir [131, 132]. Ancak 2006'da yapılan diğer bir çalışma Çin tarçnının 25 postmenopozal kadında, günde 1500 mg dozda plaseboya karşı kan şekerini düşürmediğı görülmüştür [133].



Şekil 8. (*Cinnamomum zeylanicum*, *Cinnamomum cassia*) (Tarçın) [134]

Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre hipoglisemik etkinin görülebilmesi için günlük en az 1 gr toz tarçının kullanılması gerekmektedir. Kan glikoz seviyesine bağlı olarak günlük doz 6 grama çıkartılarak, ya doğrudan yiyeceklere serpiştirilerek veya 500 mg kapsül halinde kullanılabilir. Ancak günlük doz 6 gramı geçmemelidir.

Vazomotor merkezi uyarır, solunum hızını ve intestinal peristaltizmi artırabilir. Bazı kişilerde uykusuzluk ve depresyon benzeri etkiler gösterebilir. Kullanılacağı zaman, yemekle beraber veya yemekten hemen sonra alınmalıdır. Kumarin içermesinden dolayı antikoagülan ve antiplatelet ilaçlarla etkileşebilir [135].

1.5.7.2.2. Ginseng Bitkisi *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*

Bu bitkinin kullanılan kısmı kökleridir ve etkili bileşikleri ginsenositler, panaksanositlerdir. Araliaceae familyasından, çok yıllık, etli kökleri bulunan bitkilerdir. Ginseng geleneksel tedavide tonik olarak bilinir, enerji ve kuvvet artırıcı amaçla kullanılır. Hem Kore ginsenginin (*Panax ginseng*) hem de Amerikan ginsenginin (*Panax quinquefolius*) diyabette kullanımına ilgi her geçen gün artmaktadır. Yapılan bir klinik çalışmada günlük 200 mg *Panax ginseng* standart ekstresinin kan glikoz ve HbA1c seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur.

Amerikan ginsengi üzerinde 49 daha fazla klinik çalışma yürütülmüştür. 8 hafta boyunca, öğünden 40 dakika önce alınan 3 gram kökler doğrudan toz edilip kullanılmış, tokluk kan şekerini ve HbA1c'yi düşürdüğü ortaya konmuştur. Toz edilmiş kökler ile 3 farklı doz kullanılarak (3,6,9 g/gün) yapılan çift körlü ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda kan glikoz konsantrasyonlarının akut olarak %20 oranında iyileştiği belirlenmiştir [136].

Hem *Panax ginseng* hem de Amerikan ginsengi, insüline direnci azaltan ve insüline hassasiyeti arttırdığı düşünülen ginsenositler içermektedir [137]. Hipoglisemik etkinin bu maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü düşük miktarda ginsenosit içeren bazı preparatların kan glikozunu düşürmediği görülmüştür [138]. Özellikle Amerikan ginsengi klinik çalışmalarda güvenilir sonuçların elde edildiği bitkilerden birisidir.



Şekil 9. Ginseng Bitkisi *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius* [139]

Günde 1-6 gram kök tozu veya 200-600 mg standardize kök ekstresi alınabilir. Yüksek dozda sinirlilik ve ajitasyon oluşturabilir. Düşük dozlarda bu durum ortadan kalkmaktadır. Yüksek dozlarda uykusuzluk yapabilir. Ginseng köklerinin hipertansiyona neden olduğu şeklinde yaygın olan ifadeler bilimsel dayanaktan uzaktır.

1.5.7.3. Karbohidrat Absorbsiyonunu Engelleyen Bitkiler

Gastrointestinal kanaldan karbohidrat absorpsiyonunun yavaşlaması kan glikoz seviyesinde düşüğe neden olmaktadır. Bu bitkilerin çoğunluğu lif içermektedir. Genel olarak bu bitkilerde suda çözünen ve çözünmeyen olmak üzere iki farklı lif tipi bulunur. Çözünebilir lifler yapışkan ve jel benzeri, çözünmeyen lifler ise selüloz gibi sert ve pütürlüdür. Çözünebilen lifli ürünler intestinal içeriğin viskozitesini artırır, gastrik boşalma zamanını azaltır ve difüzyona karşı bir bariyer oluşturur. Bu tip lifli ürünler öğünle birlikte tüketildiğinde glikoz emilimini yavaşlatarak tokluk kan şekerinin düşmesini sağlar .

1.5.7.3.1. *Plantago ovata* (Psyllium)



Şekil 10. *Plantago ovata* (Psyllium) [140]

Plantaginaceae familyasından *Plantago ovata* bitkisi tohum kabuklarında bol miktarda çözünebilir lif bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda psyllium tohumu tüketiminin tokluk kan glukoz konsantrasyonunu % 14-20 oranında azalttığı görülmüştür. En iyi sonuçlar, tohum tozu yemekle beraber alındığında görülmüştür. Bitkinin diyabetik hastalarda total kolesterol ve düşük dansiteli lipoproteinleri de düşürdüğü belirlenmiştir [141, 142].

1.5.7.3.2. *Amorphophallus konjac* (Konyak Bitkisi)

Bitkinin toprak altı gövdesi, yüksek oranda suda çözünmeyen bir polisakkarit olan glukomannan içerir. Glukomannan glukoz absorpsiyonunu geciktirici özelliğine sahip olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda sırasıyla 60-90 gün boyunca günde 3.6-7.2 gram dozunda alındığında, açlık kan glikoz seviyesini ortalama % 29 oranında düşürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca glukomannan diyabetli hastalarda serum kolesterol düzeyini düşürdüğü, glikoz toleransını ve lipid profilini düzeltmede de rol aldığı belirlenmiştir [143, 144].



Şekil 11. *Amorphophallus konjac* (Konyak Bitkisi) [145]

Psyllium, glukomannan, guar zamkı, yulaf ezmesi ve diğer liflerle oral olarak alınan ilaçların da absorpsiyonunu azaltabilmektedir. Hastaların, oral yolla kullandıkları ilaçları lif alımından 1-4 saat sonra kullanmaları gerektiği ifade edilmiştir.

1.5.7.3.3. Çam ağaçları (*Pinus spp.*)

Çam ağacı, Pinaceae (çamgiller) familyasından *Pinus* cinsinden orman ağaçlarını içeren iğne yapraklı bitki türleridir. Çam, Türkiye'nin hemen hemen her bölgesinde yetişen bitki türüdür. Türlerin çoğunda gövde kabuğu kalın, pürüzlü ve çatlaklıdır. Çam ağaçları çok çeşitli yüksekliklerde yetişen 10-20 metre yüksekliğinde, kışın yapraklarını dökmeyen, genellikle ormanları oluşturan iğne yapraklı ağaçlardır. Açık tohumlu bitkilerin kozalaklılar sınıfındandır. Çam ağaçlarının 90 kadar türü vardır.

Genellikle Kuzey Yarım Kürenin ılıman bölgelerinden tropik bölgelerin yüksek dağlarına kadar çok geniş bir yayılma alanı gösterdiklerinden dolayı çok çeşitlilik gösterirler. Çam türlerinin kurak bölgelerde yetişmelerinin sebebi, iğne yapraklarının sert ve kalın epidermis tabakasından meydana gelmesi, uzun kök sistemleri ile derin toprak katmanlarının neminden faydalanmalarıdır. Çamların toprak yönünden istekleri azdır. Onun için diğer ağaçların yetişmediği topraklarda rahatlıkla yetişebilmektedirler. Fakat

kurak, kumlu, çakıllı topraklarda yetişen pek çok çam türü olduğu gibi, asitli topraklarda ve hatta bataklıklarda yetişen türleri de vardır. Kabuk ve odun kısımlarında reçine bulunmaktadır. Yapraklar iğnemsî, uzun veya kısa, sert ve koyu yeşil renklidir. Ülkemizde beş çam ağacı türü tabiî olarak bulunmaktadır: Kızıl çam (*Pinus brutia*), halep çamı (*P. halepensis*), karaçam (*P. nigra*), fıstık çamı (*P. pinea*), sarı çam, (*P. silvestris*) [146]. Çam ağacının odunsu kısımları veya çam yağı, balgam söktürücü, sakinleştirici, ağrı ve öksürük kesici, göğüs yumuşatıcı olarak kullanılır. Aynı zamanda solunum ve idrar yolları rahatsızlıkları ile cilt hastalıklarında kullanılabildiği, ayrıca bronşit, nezle sinüzit, grip ve astım tedavisinde de faydalı olduğu ifade edilmiştir [147, 148]. Çam, Akdeniz ve İran-Turan bölgelerinin en yaygın tıbbi bitkilerinden biridir. Çam solunum sistemi ile idrar yolları rahatsızlıklarında antiseptik etkileri nedeni ile Türk halk tıbbında uzun yıllardan beri kullanılmaktadır [149].

Ülkemizde çam türlerinden elde edilen drogların özellikle antiseptik, balgam sökücü, solunum ve üriner sistem hastalıkları, romatizma ağrıları ve cilt hastalıklarında kullanıldığı ifade edilmiştir [146, 150]. Yapılan bir çalışmada çam yapraklarında bulunan uçucu yağların yatıştırıcı, ağrı kesici, ateş düşürücü ve anti-enflamatuar etkileri bulunduğu [151], başka bir çalışmada ise *Pinus pinaster*' den elde edilen özütte bulunan antosyaninlerin anti-enflamatuar etkilere sahip oldukları ortaya çıkmıştır [152]. *Pinus* türlerinin kesin olarak yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve bu nedenle gıda ve ilaç sektörlerinde kullanılmak üzere büyük bir potansiyelinin olduğu yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır [153]. Çin, Japonya, Hindistan, Rusya ve Kazakistan gibi ülkelerde bazı sağlık problemlerine karşı çamın; kabuk, iğne ve reçine özütlerinin halk arasında yaygın olarak kullanıldığı ifade edilmiştir [154].



Şekil 12. Çam ağacı [155]

Bitkisel yağlar tohumlardan elde edilebilmektedir. Çeşitli bitkisel kaynaklardan elde edilen çok sayıda bitkisel yağ bulunmakta ve bu yağların en önemli kısmını yağlı tohumlardan elde edilenleri oluşturmaktadır [156]. Elde edilen yağlar çeşitli amaçlar için, örneğin besin, ilaç ve kozmetik endüstrisinde ham madde olarak kullanılır.

Doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanılması ve bu kaynaklardan yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlanılmıştır. *Galega officinalis* bitkisi üzerinde yapılan ilk çalışmalarda bitkinin hipoglisemik etkili guanidin türevi bileşiklerce zengin olduğu tespit edilmiştir. Guanidin türevlerinin, klinik denemelerde ortaya çıkan toksisiteleri nedeniyle toksisitesi daha düşük olan alkali diguanidinleri sentezlenmiştir. Literatürde diyabet tedavisinde kullanılan bitkiler ve diğer gıda destekleri ile ilgili yapılmış 30.000'den fazla araştırma bulunduğu rapor edilmiştir. Bu araştırmalar içerisinde hem *in vitro*, hem de *in vivo* ve klinik çalışmalar yer almaktadır. Biz de bu çalışmamızda, karaçam odun ekstraktından hazırlanan sulu ekstreleri STZ ile tip 2 diyabet oluşturulmuş dişi sıçanlara vererek hipergliseminin kontrol edilmesi ve deney sonrasında da biyokimyasal değerler üzerindeki değişimleri incelenmesini amaçladık.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Deneyde Kullanılacak Maddeler

β -Amylase, α -glukozidaz β -glukozidaz, nişasta azuri ve glikojen, Asetonitril, n-hekzan, Metanol, izopropil alkol, antron, asetik asit, bütanol, albumin, indirgenmiş glutatyon (GSH), yağ asidi standartları (Sigma, St. Louis, MO), kan şekeri ölçüm stikleri (SMART CHEK) medikal firmalardan satın alındı. Karaçam odunundan elde edilecek sulu ekstrakter laboratuvarında hazırlandı.

2.2. Karaçam Odun Ekstresinin Hazırlanması

Karaçam (*Pinus nigra*) ağaçlarından elde edilen ve ağacın kendine özgü kokusunu taşıyan çıra kısımları 50-100 g tartılarak 1 litrelik saf su içeren cam şişelere alındı, 24 saat karanlıkta bekletildi. Sulu kısımlar filtre edilerek deney süresince kullanıldı.

2.3. Deney Hayvanları

2.3.1. Deneyde Kullanılan Sıçanlar

Deneysel uygulamalar, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, deneysel çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yürütüldü (Karar no: 09.05.2013/67). Deneyde *Sprague Dawley* ırkı dişi sıçanlar kullanıldı. Bu deney hayvanları, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden alındı. Sıçanlar, 22 ± 3 °C sıcaklıkta, % 55 ± 5 nisbi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi.

1. Kontrol grubu (n=10): Kontrol grubuna, diyabet oluşturma aşamasında intraperitoneal olarak sitrat tamponu (0.05 mol/L) enjekte edildi ve deney süresince normal besin ile musluk suyu almaları sağlandı.

2. Diyabet grubu (n=20): Diyabet grubu olarak seçilen hayvanlara, diyabet oluşturma aşamasında 0.05 mol/L sitrat tamponu içinde çözünmüş (pH 4.5), 50 mg/kg dozunda STZ intraperitoneal enjeksiyonla verildi. STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra tüm

sıçanlar bir gece önceden aç bırakıldı. Aç bırakılan sıçanların kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazında (Smart Chek) okunması suretiyle açlık kan glikoz düzeyleri ölçüldü. Açlık kan glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dL ya da üzeri olan sıçanlar diyabet olarak kabul edildi. Çalışma boyunca deney hayvanları standart yem ile beslendi.

3. Karaçam ekstraktı+Diyabet grubu (n=25): Bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturma aşamasında 0.05 mol/L sitrat tampon içinde çözünmüş (pH 4.5), 50 mg/kg dozunda STZ intraperitoneal enjeksiyonla verilerek diyabet oluşumu sağlandı. STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra tüm sıçanlar bir gece önceden aç bırakıldı. Aç bırakılan sıçanların kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazında (Smart Chek) okunması suretiyle açlık kan glikoz düzeyleri ölçüldü. Açlık kan glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dL ya da üzeri olan sıçanlar diyabet olarak kabul edildi.

Diyabet oluşturulduktan bir hafta sonra özel olarak hazırlanan karaçam ekstraktı 50 g/L içme sularına karıştırılarak verildi ve deney hayvanları standart yem ile beslendi. Deney süresince, her üç gruptaki dişi sıçanlar için herhangi bir besin kısıtlamasına gidilmedi. Çalışma sekiz hafta sürdü ve çalışmanın sonunda tüm sıçanlar etik kurallar çerçevesinde dekapite edildi.

Tablo 2. Deney hayvanlarına verilen standart yemin bileşimi (%)

Maddeler	Bileşimleri
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik Unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**MineralKarması	1

* Vitamin Karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

** Mineral Karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

Uygulama süresince, haftalık olarak deney hayvanlarının ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Deney sonunda, deney hayvanları etik kurallar çerçevesinde eter

anestezisi altında dekapite edilerek öldürüldü. Serum, eritrosit ve doku örnekleri soğuk serum fizyolojikte yıkandı. Analizler yapılncaya kadar -86°C muhafaza altına alındı.

Alınan dokulardan kas karaciğer ve böbrek dokularında, lipofilik vitaminler ve kolesterol düzeyi HPLC cihazı ile[157]. Yağ asidi analizleri gaz kromatografi cihazıyla [158]; MDA ve GSH ile GSSG düzeyi HPLC ile ve total protein düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle yapıldı.

2.4. Doku Homojenatının Hazırlanması

Grupların doku örnekleri, Tris-HCl (pH:7,4) tamponu ile homojenize edildikten sonra +4°C'de 9050× g'de 20 dakika santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Elde edilen supernatant kısım MDA, indirgenmiş/yükseltgenmiş glutatyon (GSH, GSSG), antioksidan enzimler, glikojen ve total protein analizleri, pellet kısım ise yağ asidi, A, D, E ve K vitaminleri, kolesterol ve sterol analizleri için kullanıldı.

2.5. Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi

Doku protein miktarı Lowry ve arkadaşları tarafından tanımlanan metoda göre spektrofotometrik olarak ölçüldü [159]. Alınan 10 µL kas doku örneğine Lowry çözeltisi ilave edildi ve 10 dk beklendi, süre sonunda su ile seyreltilmiş folin reaktifi ilave edildi. 30 dk'a sonra 750 nm dalga boyunda UV'de blank'a karşı örneklerin absorbansları okundu. Bovin serum albümin standart olarak kullanıldı. Sonuçlar tablo içinde mg/g olarak verildi.

2.6. HPLC Cihazı ile MDA Tayini

MDA tayini için supernatant kısımdan 1,0 mL alındı ve üzerine % 10'luk perklorik asit (PCA) eklenerek proteinlerin çökmesi sağlandı ve bu karışım tekrar 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi, elde edilen supernatant kısım viallere alındı ve analizler Shimadzu marka Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) (Kyoto Japan) cihazında analizi yapıldı. Mobil faz olarak 30 mmol KH₂PO₄ ve metanol karışımı (% 65-% 35, H₃PO₄ ile pH=4). kolon olarak da ODS-3 kolonu (150 mm x 4.6, 5 µm) kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1,0 mL/dk ve DAD dedektörünün dalga boyu 244 nm'de belirlendi.

2.7. GSH ve GSSG'nin HPLC Cihazı ile Tayini

GSH ve GSSG tayini için supernatant kısımdan 1,0 mL alındı ve üzerine %10'luk PCA eklenerek proteinler çöktürüldü ve bu karışım 6000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra supernatant kısım viallere alındı. Analizler HPLC cihazında yapıldı. Analiz için Mobil faz olarak 50 mmol NaClO₄ (% 0.1 H₃PO₄ ile asitlendirildi) kullanıldı. Analiz için ODS 3 HPLC kolonu (150 mm x 4.6, 5µm) kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1,0 mL/dk ve DAD dedektörünün dalga boyu 215 nm olarak belirlendi. Ölçümler Class VP 6.02 [Kyoto Japan) programı kullanılarak hesaplandı [160].

2.8. Lipidlerin Ekstraksiyonu

Doku örneklerinde yağ asidi, A, D, E ve K vitaminleri, kolesterol ve sterol ekstraksiyonu Hara ve Radin [161] metoduna göre yapıldı. Bunun için, doku örnekleri 3:2 (v/v) oranında hekzan-izopropanol karışımı içinde 30 sn süreyle homojenize edildi. Daha sonra bu homojenat 5000 rpm'de 10 dk süreyle santrifüj edildi ve supernatant kısmı alınarak yağ asidi, A, D, E ve K vitaminleri, kolesterol ve sterol analizleri için kullanıldı.

2.8.1. A, D, E ve K Vitamin ve Fitosterol Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi

ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol analizi için alınan örnekler üzerine % 5'lik metanolik potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi ilave edildi. Örnekler vortekslelendikten sonra 85 °C'de 15 dk bekletildi. Daha sonra, tüpler oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve üzerine saf su ilave edildi ve karıştırıldı. Sabunlaşmayan lipofilik moleküller 2x5 mL hekzan ile ekstrakte edildi. Hekzan fazı azot gazı kullanılarak uçuruldu. Kalan kısım 1,0 mL (% 60+% 40,v/v) asetonitril/ metanol karışımında çözünerek otosampler viallerine alındı. Analiz, Shimadzu marka HPLC cihazı ile yapıldı. Analiz için, mobil faz olarak Asetonitril/metanol (% 60+%40, v/v) karışımı kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1,0 mL/dk olarak belirlendi. ADEK vitamin analizi için DAD-UV dedektörü dedektörü ve kolon olarak da Nucleodur LC 18 (15 x 4.6 cm, 5 µm; MN USA) kolonu kullanıldı A vitamini için dedeksiyon dalga boyu 326 nm, E, D, K vitaminleri ve fitosteroller için 202 nm dalga boyu kullanıldı.

2.9. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Doku yağ asidi bileşimini belirlemek için ayrılan örneklerin üzerine % 2 'lik metanolik sülfürik asit ilave edildi ve vorteks ile karıştırıldı. Bu karışım 55 °C'de 15 saat metilleşmeye bırakıldı [162]. Bu süre sonunda, tüpler oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve % 5'lik sodyum klorür (NaCl) ilave edildi ve vorteks ile karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri hekzan ile ekstre edildi ve hekzan fazı üstten pipetle alınarak % 2'lik potasyum bikarbonat (KHCO₃) ile muamele edildi. Daha sonra faz ayrımı için 4 saat beklenildi. Metil esterlerini içeren karışım, 45 °C'de, azot gazı altında çözücüsü uçuruldu. Tüp içinde kalan metil esteri atığı 1,0 mL n-heptanda çözüldü ve yağ asidi metil esterleri SHIMADZU GC 17 gaz kromatografisi ile analiz edildi.

2.10. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için 30 m uzunluğunda, 0,25 µm iç çapında ve 25 mikron film kalınlığına sahip SUPELCO SP™ 2380 (Sigma USA) kapiller kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 110-220 °C, enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 285 °C olarak ayarlandı. Kolon sıcaklık programı 120 °C'den 220 °C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 190°C'ye kadar 4°C/dk ve 190'den 215'ye kadar 3°C/dk olarak belirlendi. 215 °C'de 3 dakika tutuldu ve toplam süre 27 dakika olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot kullanıldı. Analiz sırasında örneklerin yağ asidi metil esterleri analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemten sonra gerekli programlama yapılarak örneklerle ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı.

2.11. Glikojenin Yapısı ve İzolasyonu

Glikojen molekülü bazik çözelti ile dokulardan hızlı bir şekilde parçalanarak kaynar suda tutulması ile bulanık bir solüsyon halinde elde edilebilir. Daha sonra etil alkol ile muamele edilerek çöktürülür ve santrifüj yapılarak ayrılır. Ancak daha iyi bir sonuç almak için dokunun önce % 30'luk KOH içerisinde ısıtılması ve meydana gelen solüsyonun alkol

ile çöktürülerek saf hale getirilmesi gereklidir. Deneyin yapılışını kısaca şu şekilde özetleyebiliriz:

Glikojen KOH ile muamele edilerek 30 dakika kaynar suda bekletildi. Soğutulduktan sonra üzerine doymuş Na_2SO_4 ve etil alkol ilave edildi. 10 dakika santrifüj edilerek çökmesi sağlandı. Üzerindeki supernatant kısım dökülerek çökelen glikojen 5 mL % 10'luk TCA çözündü. 10 dakika tekrar santrifüj edilerek, supernatant kısım başka bir tüpe alındı ve üzerine tekrar etil alkol ile Na_2SO_4 ilave edildi. Tekrar santrifüj edilerek glikojenin çökmesi sağlandı. Glikojen % 0.9'luk NaCl ile çözünerek deneylerde kullanılır.

2.12. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.12.1. Superoksit dismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1) aktivitesinin belirlenmesi:

SOD aktivitesinin tayin edildiği metodlardan biri de epinefrin-ksantin ve ksantin oksidaz sistemiyle adenokroma oksidasyonunun inhibisyonu şeklindedir. Ksantin-ksantin oksidaz sistemiyle oluşturulan süperoksit radikalleri, adrenalinin oksidasyonunda bir oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve süperoksit dismutaz tarafından H_2O_2 'e indirgenir. Oluşan adrenokromun absorbanşı 480 nm'de okundu ve bir ünite süperoksit dismutaz aktivitesi, adenokrom üretiminin % 50'sini inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlandı. Numune kabına sırasıyla 0.05 M potasyum fosfat tamponu (pH 7.8), 0.1 mM EDTA, 100 µl adrenalin, 100 µl ksantin ve 200 µl doku örneği eklendikten sonra reaksiyon 20 µl ksantin oksidaz ilavesiyle başlatılır [163, 164].

2.12.2. Katalaz (CAT) (EC 1.11.1.6) aktivitesinin belirlenmesi:

Katalaz enzim aktivite tayininde literatürde en yaygın olarak kullanılan yöntem; hidrojen peroksitin 240 nm dalga boyundaki absorbanş değerinin ölçülmesine dayanan yöntemidir. Bu yöntemde; hidrojen peroksitin katalaz ile oksijen ve suya ayrışması sonucunda 240 nm'deki absorbanş değerinin azalmasından faydalanılarak doku içerisindeki katalaz aktivitesi hesaplanır [165, 166]. Bir birim CAT, dakikada 1 µmol H_2O_2 'yi ayrıştıran enzim miktarını göstermektedir.

2.12.3. Glutatyon redüktaz (GR) (EC 1.6.4.2) aktivitesinin ölçülmesi:

Glutatyon redüktaz aktivitesi 340 nm'de NADPH oksidasyonu ile belirlendi. Kuvars deney tüplerine 0.1M potasyum fosfat tamponu (pH=7.2), 2 mM EDTA, 0.63 mM NADPH ve 0.15 mM GSSG eklendi ve doku örneklerinin ilavesiyle reaksiyon başlatıldı [167].

2.12.4. Glutatyon-S-transferaz (GST) (EC2.5.1.18) aktivitesinin ölçülmesi:

Glutathion-S-transferaz aktivitesi 100 mM potasyum fosfat tamponu (pH=6.5), 1 mM 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ve 1 mM GSH 340 nm'de aktivitesi ölçülerek belirlendi. 100 mM potasyum fosfat tamponu (pH=6.5) ihtiva eden kuartz deney tüplerine 100 ml GSH ve 100 ml CDNB eklendi ve reaksiyon 50ml doku örneklerinin ilavesiyle başlatıldı [167].

İstatistik Analiz

İstatistik analizleri için, SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kontrol grubu ile deneysel gruplar arasındaki karşılaştırmada ANOVA (tek yönlü varyans analizi; one-way ANOVA) testi ve grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında ise LSD testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart hata olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için P değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Tablo 3. Deney süresince haftalık olarak alınan kan şekeri değerlerin değişimi (mg/dL)

Deney süresi	Kontrol	Diyabet	Ekstre + Diyabet
STZ öncesi ilk ölçüm	99,67±2,78 ^a	100,12±3,44	98,11±2,33
STZ sonrası ölçüm	98,45±1,76 ^a	247,55±2,98 ^d	250,67±3,45 ^d
1.Hafta	96,78±2,01 ^a	256,56±3,67 ^d	240,15±4,09 ^d
2.Hafta	95,56±1,67 ^a	250,65±4,01 ^d	223,51±3,23 ^c
3.Hafta	100,67±1,45 ^a	230,67±4,45 ^d	201,56±2,98 ^c
4.Hafta	102,14±2,07 ^a	276,67±3,89 ^d	180,67±1,87 ^c
5.Hafta	92,78±1,37 ^a	275,16±4,43 ^d	175,59±1,98 ^b
6.Hafta	94,67±1,09 ^a	248,18±5,45 ^d	157,46±2,08 ^b
7.Hafta	93,16±1,91 ^a	267,67±4,48 ^d	146,78±2,56 ^b

Tablo 4. Deney süresince haftalık olarak alınan ağırlıkların değişimi (g)

Deney süresi	Kontrol	Diyabet	Ekstre + Diyabet
STZ öncesi ilk ölçüm	267,67±5,67 ^a	270,79±5,88 ^a	265,14±4,76 ^a
STZ sonrası ölçüm	270,11±6,73 ^a	265,77±4,44 ^a	260,13±5,01 ^a
1.Hafta	272,14±6,11 ^a	261,17±7,56 ^b	258,67±5,89 ^b
2.Hafta	273,15±5,89 ^a	258,11±6,56 ^b	255,57±4,78 ^b
3.Hafta	275,17±4,78 ^b	255,45±5,78 ^c	257,40±5,23 ^b
4.Hafta	277,16±6,90 ^b	253,34±5,43 ^c	260,76±6,71 ^a
5.Hafta	280,67±7,56 ^b	248,16±7,54 ^c	262,11±5,43 ^a
6.Hafta	281,78±5,88 ^b	245,98±6,13 ^c	260,47±6,23 ^a
7.Hafta	283,89±6,99 ^c	240,49±6,17 ^d	261,56±4,22 ^a

3.1. Deney Hayvanlarında Deney Süresince Kan Şekerinin Değişimi

Kontrol grubu içinde yer alan hayvanların şeker ölçümü sonuçlarına bakıldığında, deney başlangıcından sonuna kadar istatistiksel bir değişim göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Diyabet grubundaki hayvanlarda ise STZ enjeksiyonundan sonra ölçülen kan şekeri düzeylerinin belirgin düzeyde yükseldiği ($p<0,001$) ve deney sonuna kadar yapılan

ölçümlerde çok az bir azalma olsa da aynı düzeyde seyrettiği saptandı. Ekstre verilen diyabet grubunda ise STZ enjeksiyonundan sonraki 2 haftada kan şekeri belirgin düzeyde yükseldiği halde ($p<0,001$), 4. haftada ekstre verilmesiyle ilk iki haftaya göre azaldığı 5, 6 ve 7. haftalarda ise daha önemli düzeyde bir azalış gösterdiği belirlendi (Tablo 3).

3.2. Deney Hayvanlarında Deney Süresince Ağırlıklarının Değişimi

Deney hayvanlarının vücut ağırlıklarının değişimi haftalara göre incelediğinde, beslenmenin durumuna bağlı olarak kontrol grubundaki hayvanların deney süresince düzenli bir ağırlık artışına sahip olduğu gözlemlendi ($p<0,05$, $p<0,01$). Diyabet grubunda ise haftalık süreç içinde kilo kaybı olduğu belirlendi ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$). Ekstre verilen diyabet grubunda ise STZ enjeksiyonundan sonra başlayan kilo kaybı deney sonuna doğru düzeldiği ve vücut ağırlığının başlangıçtaki kilo düzeyine yakın bir seviyeye geldiği saptandı (Tablo 4).

3.3. Karaciğer Dokusundaki Biyokimyasal Değişimler

Karaciğer dokusunda, total protein miktarı, diyabet grubunda kısmen azalmasına rağmen ($p<0,05$), ekstre verilen diyabet grubunda (Ekstre+Diyabet), belirgin düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$). GSH düzeyi diyabet grubunda belirgin düzeyde azaldığı halde, GSSG miktarının arttığı gözlemlendi ($p<0,001$). Ekstre verilen diyabet grubunda ise GSH düzeyinde artış, GSSG düzeyinde ise azalış meydana geldiği belirlendi ($p<0,05$). Benzer artış eğilimi glikojen düzeyinde de saptandı. MDA düzeyi kontrol grubuna göre diyabet grubunda belirgin düzeyde yüksek olduğu halde ($p<0,001$), ekstre verilen diyabet grubunda kısmen düşük bulundu ($p<0,05$). Karaciğer dokusunda ise retinol ve α -tokoferol düzeyleri diyabet grubunda yüksek düzeyde ($p<0,01$), ekstre verilen diyabet grubunda ise diyabet grubuna göre kısmen azaldığı belirlendi ($p<0,05$). Kolesterol düzeyinde de benzer bir eğilim gözlemlendi (Tablo 5).

Palmitik asit (16:0), diyabet grubunda azalmasına rağmen, ekstre verilen grupta yüksek bulundu ($p<0,05$). Stearik asit (18:0) ve linoleik asit (18:2, n-6) düzeyleri diyabet grubunda yüksek bulunmasına rağmen ($p<0,05$; $p<0,01$), oleik asit miktarının (18:1, n-9) düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Bu yağ asidi düzeylerinin ekstre verilen grupta kontrol grubu değerlerine yakın olduğu gözlemlendi. Araşidonik asit (20:4, n-6) ve dokosaheksaenoik

asit (22:6, n-3) düzeyleri diyabet verilen gruplarda belirgin düzeyde yüksek olduğu halde ($p<0,01$; $p<0,001$), ekstre verilen diyabet grubunda kısmen azalma olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. *P. nigra* ekstraktının verildiği dişi sıçanların karaciğer dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi

	Kontrol	Diyabet	Ekstre+Diyabet
Total protein (mg/g)	151,23±10,75	130,11±6,87 ^b	170,05±9,39 ^c
GSH (μmol/g)	2,65±0,11	1,88±0,17 ^d	2,41±0,21 ^b
GSSG (μmol/g)	0,29±0,02	0,76±0,06 ^d	0,46±0,02 ^b
MDA (μmol/g)	234,56±5,78	345,45±7,89 ^d	298,19±9,78 ^b
Retinol	174,61±3,17 ^a	254,61±2,77 ^c	189,11±2,11 ^b
Glikojen (mg/g)	75,40±2,34 ^a	46,63±0,86 ^d	64,12±1,01 ^b
α-Tokoferol	23,45±1,22 ^a	35,06±2,23 ^c	26,34±2,09 ^a
Kolesterol (mg/g)	1,11±0,04	0,84±0,03 ^c	0,97±0,02 ^b
16:0 (mg/g)	0,96 ± 0,05	0,76 ± 0,05 ^b	0,82 ± 0,05 ^b
18:0 (mg/g)	0,82±0,08 ^a	0,98±0,08 ^b	0,80±0,08 ^a
18:1, n-9 (mg/g)	0,30±0,02 ^a	0,20±0,02 ^c	0,28±0,02 ^a
18:2, n-6 (mg/g)	0,12±0,03 ^a	0,19±0,03 ^c	0,15±0,03 ^a
20:4, n-6 (mg/g)	1,32±0,04	1,62±0,04 ^c	1,42±0,04 ^b
22:6, n-3 (mg/g)	0,35±0,09	0,65±0,09 ^d	0,45±0,09 ^b

3.4. Böbrek Dokusundaki Biyokimyasal Değişimler

Böbrek dokusunda, total protein düzeyi, kontrol grubuna göre diyabet grubunda belirgin düzeyde azalmasına rağmen ($p<0,001$), ekstre verilen diyabet grubunda kısmen azaldığı belirlendi ($p<0,05$). GSH düzeyi kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı halde ($p<0,01$), ekstre verilen diyabet grubunda kısmen azalma gözlemlendi ($p<0,05$). GSSG ve MDA düzeyleri kontrol grubuna göre diyabet grubunda artış göstermesine rağmen ($p<0,05$; $p<0,01$), ekstre verilen grupta istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Retinol ve α-Tokoferol miktarları diyabet grubunda önemli düzeyde yüksek olduğu halde

($p<0,01$), ekstre verilen grupta kısmen yükseldiği saptandı ($p<0,05$). Kolesterol ve palmitik asit düzeyi diyabet grubunda kısmen azalmasına rağmen ($p<0,05$), ekstre verilen gruplarda istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Stearik asit, linoleik asit, araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit düzeyleri diyabet grubunda yüksek bulunduğu halde ($p<0,01$; $p<0,05$), oleik asit miktarının kısmen azaldığı saptandı ($p<0,05$). Bu yağ asitlerinin değerlerinde ekstre verilen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. *P. nigra* ekstraktının verildiği dişi sıçanların böbrek dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi

Parametreler	Kontrol	Diyabet	Ekstre+Diyabet
Total protein (mg/g)	101,86±11,17 ^a	57,41±1,62 ^d	78,67±2,01 ^b
GSH (µmol/g)	1,56±0,37 ^a	1,01±0,25 ^c	1,34±0,23 ^b
GSSG (µmol/g)	0,34±0,01	0,56±0,12 ^b	0,44±0,02 ^a
MDA (nmol/g)	134,56±5,78	175,45±7,89 ^c	138,19±9,78 ^a
Retinol	0,96±0,53	1,46±0,53 ^c	1,26±0,53 ^b
α-Tokoferol (µg/g)	10,17±0,70	16,17±0,70 ^c	13,17±0,70 ^b
Kolesterol (µg/g)	0,91±0,08	0,71±0,08 ^b	0,82±0,08 ^a
16:0 (mg/g)	0,15±0,02	0,10±0,02 ^b	0,13±0,02 ^a
18:0 (mg/g)	0,06±0,005	0,11±0,005 ^c	0,08±0,005 ^a
18:1, n-9 (mg/g)	0,14±0,017	0,08±0,017 ^b	0,11±0,017 ^a
18:2, n-6 (mg/g)	0,22±0,05	0,35±0,05 ^b	0,30±0,05 ^a
20:4, n-6 (mg/g)	0,11±0,03	0,18±0,03 ^b	0,14±0,03 ^a
22:6, n-3 (mg/g)	0,06±0,02	0,11±0,02 ^b	0,09±0,02 ^a

Tablo 7. *P. nigra* ekstraktının verildiği dişi sıçanların karaciğer dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi

Enzimler	Kontrol	Diyabet	Ekstre+Diyabet
Katalaz (µg/g tissue)	978,03±23,11	678,03±33,16 ^c	878,03±23,11 ^b
GST(µg/g tissue)	27,44±1,23	15,11±1,67 ^d	18,11±1,23 ^c
GR (IU/ g doku)	25,43±1,08	14,43±1,08 ^c	17,43±1,08 ^b
SOD (IU/g doku)	56,69±3,48	34,93±2,88 ^c	45,43±2,48 ^b

Tablo 8. *P. nigra* ekstraktının verildiği dişi sıçanların böbrek dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi

Enzimler	Kontrol	Diyabet	Ekstre + Diyabet
Katalaz ($\mu\text{g/g}$ tissue)	578,03 $\pm$ 16,11	378,03 $\pm$ 13,16 ^b	401,03 $\pm$ 23,11 ^b
GST($\mu\text{g/g}$ tissue)	20.24 $\pm$ 1,23	13.11 $\pm$ 1,67 ^b	15.11 $\pm$ 1,23 ^b
GR (IU/ g doku)	17,43 $\pm$ 1,68 ^a	10,43 $\pm$ 1,08 ^b	14,43 $\pm$ 1,08 ^a
SOD (IU/g doku)	46,69 $\pm$ 2,48	24,93 $\pm$ 2,88 ^d	35,43 $\pm$ 2,48 ^b

Karaciğer dokusundaki enzim aktivite sonuçlarına göre diyabet grubunda enzim düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin düzeyde azalmasına karşın ($p<0,01$; $p<0,001$), ekstre verilen diyabet gruplarında kısmen azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 7). Böbrek dokusunda sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubuna göre diyabet ve ekstre+diyabet grubunda azaldığı saptandı ($p<0,05$). GST ve SOD miktarı diyabet ve ekstre verilen diyabet gruplarında kısmen azaldığı saptandı ($p<0,05$). Yalnız SOD miktarı diyabet grubunda belirgin düzeyde azaldığı halde ($p<0,001$), ekstre verilen diyabet grubunda kısmen azaldığı belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 8).

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabetes mellitus olarak bilinen şeker hastalığı (Diyabet), en ciddi metabolizma ve endokronoloji hastalıklarından biridir. Şeker hastalığının temelinde pankreasın beta hücrelerinden salınan insülin hormonu eksikliği ya da insülin hormonunu hücre içine alınmasını sağlayan reseptörlerin yetersizliği vardır. Bazı durumlarda da özellikle kas dokusu ile yağ dokusunun insülin hormonuna karşı gösterdiği direnç söz konusudur.

Diyabetin, pankreas dokusundan insülin sekresyonunun olmayışı ve diğer faktörler göz önüne alındığı zaman metabolik olarak iki şekli olduğu görülür. Bunlar Tip 1 ve Tip 2 olarak belirtilir. Tip 1 diyabet modelinde pankreas dokusunun β -hücreleri insülin hormonu üretemez ve bundan dolayı da kan şekeri kontrol altına alınamaz. Tip 1 diyabet doğumla birlikte başladığı gibi çocukluk ve gençlik dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabetin tedavisi dışardan insülin hormonu verilmesiyle sağlanabilir.

Tip 2 diyabet modeli ileriki yaşlarda ortaya çıkar, genetik yapı ve beslenmeye bağlı olarak gelişen en tipik metabolizma hastalığıdır. Genetik yapı ve obezite gibi faktörler bu hastalık tipinin ortaya çıkmasında ilk sıralarda yer alır. Tip 2 diyabet modelinde pankreas β -hücreleri insülin salgılayabilir fakat kas ve yağ dokuların insüline karşı gösterdiği direnç sonucu kan şekeri düzenlenmesi yeterli düzeyde yapılamaz. Ayrıca insülin hormonunu hedef dokuların hücreleri içine almasını sağlayan reseptörlerin de yetersiz olması bu hastalığın ortaya çıkışını hızlandırır. Tip 2 modelde genetik yapıya bağlı olarak yaşamın belli bir döneminde insülin hormonu salgılanması azalır. Bu sonuca bağlı olarak da hastalık gelişir.

Tip 2 diyabet modelinin ortaya çıkması sonucu tedavisi için değişik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar oral antidiyabetikler olarak adlandırılır. Bu ilaçlar içinde, insülin salgısını artıran ilaçlar (Sülfonilüreler ve benzoik asit türevleri (glinidler), insülin duyarlılığını artırıcı ilaçlar (Biguanidler ve tiazolidindion türevleri), glukoz emilimini yavaşlatan ilaçlar (Alfa glukozidaz inhibitörleri) ve Peptid-1 reseptör agonistleri (Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri) yer almaktadır.

Bireylerde hastalığın ortaya çıkış durumuna göre yukarıdaki ilaçlar kullanılabilir. Ancak kan şekerinin yeterli düzeyde kontrol altına alınmadığı durumlarda yukarıdaki ilaçlardan bir veya birkaçı kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımının yetersiz ya da etkisiz duruma gelmesinden sonra insülin tedavisine başlanabilir. İnsülin tedavisi sürekli acı veren bir tedavi şekli olmasından dolayı, diyabet hastası bireyler alternatif tedavi şekillerine

başvurmaktadırlar. Bu tedavi yöntemlerinden en önemlisi anti-diyabetik özellikler gösteren bitkisel drogların kullanılmasıdır.

Hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde özellikle Tip 2 diyabet hastaları tarafından kullanılan çok sayıda bitkisel droglar bulunmaktadır. Diyabete karşı kullanılan bitkilerin yaprak, herba, çiçek, meyve, tohum, kök, kabuk, dal, sürgün gibi kısımları veya bitkinin tamamı kullanılmaktadır. *Gundelia tournefortii*, *Euphorbia rigida*, *Pinus brutia* gibi bazı bitkilerin lateks, reçine gibi salgıları da diyabete karşı kullanılmaktadır [168].

Ülkemizde diyabete karşı kullanılan bazı bitkiler üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda; *Cydonia oblonga*'nın yaprakları, *Allium porrum*'un soğan kısmı [169], *Juniperus oxycedrus* ssp. *oxycedrus*'un meyve ve yaprakları [170], *Hypericum perforatum*'un yeşil kısmından hazırlanan sulu etanol ekstreleri, *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum*'un uç sürgünleri [171] ve *Hibiscus esculentus*'un tohumunun su ve sulu etanol ekstreleri [172], *Juglans regia*'nin meyvelerinin metanol ekstresi [103], STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda faydalı etkilere sahip olduğu ileri sürülmüştür [168].

Punica granatum'un kabuk [172], *Rheum ribes*'in köklerinin sulu ekstresinin [173] ve *Myrtus communis*'in uçucu yağının [105] alloksan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda önemli düzeyde antidiyabetik etki gösterdiği saptanmıştır [168]. Ayrıca, *Viburnum lantana* ve *V. opulus* yapraklarından hazırlanan sulu ekstreler ile yapılan diyabet çalışmalarında ekstrelerin sağlıklı ve alloksan ile indüklenmiş diyabetik farelerde hipoglisemik aktivite göstermediği belirlenmiştir [106, 107, 168].

Biz de bu çalışmada Karaçam (*Pinus nigra*)'nın odun kısmından elde edilen sulu ekstrelerin STZ ile Tip 2 diyabet oluşturulmuş dişi sıçanlar üzerindeki etkilerinin incelenmesini amaçladık. Bulgulamızdan gözlediğimiz sonuçlara göre kan şekeri değerleri kontrol grubunda düzenli bir seyir takip ederken, diyabet grubunda artış göstermiş ve karaçam ekstresi verilen diyabet grubunda ise başlangıçta yüksek olan kan şekeri düzeyinin son haftalarda önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır (Tablo 3). Kan şekeri düzeyindeki bu azalışın karaçam odun bileşiminde bulunan ve suda çözünabilir özellikte olan maddeler tarafından gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir.

Sprague dawley ırkına ait erkek sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada da Tip 2 diyabet oluşturulan sıçanların kan şekeri düzeylerinde de hastalık oluşumun ileri dönemlerinde kan şekeri düzeylerinin belirgin düzeyde azaldığı saptanmıştır [174]. Bu çalışmanın sonuçları ile Sarıgül 2014'te yapılan çalışma sonuçları arasında paralellik bulunmaktadır.

Wistar ırkına ait erkek sıçanlar üzerinde de yapılan başka bir çalışmada da diyabet ve çam ekstresi verilen gruplardaki sıçanlarda kan şeker düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bulgularımızda ekstre verilen deney hayvanlarının diyabet grubundaki bireylerin vücut ağırlıklarındaki artış kontrol grubu değerlerine benzer bir seyir izlediği belirlenmiştir (Tablo 4). Diyabet grubunda ise vücut ağırlığının sürekli bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. Ekstre verilen gruptaki sıçanların vücut ağırlığındaki artış, besinler ile alınan glukozun hücreler tarafından alınarak fazlasının dokularda depo formalarına çevrildiğini göstermektedir.

Karaciğer dokusu üzerinde yapılan biyokimyasal analiz sonuçlarına bakıldığında, total protein ve GSH düzeylerinin diyabet grubunda azaldığı halde, ekstre verilen diyabet grubunda yükseldiği belirlenmiştir (Tablo 5). Diyabet grubunda protein düzeyinin azalması kan dolaşımındaki glukozun hücre içine alınması sonucuyla doğrudan ilgilidir. Bilindiği gibi, canlı sistemde en fazla ATP enerjisini tüketen sentez olayı protein sentezidir.

Hücredeki enerji metabolizmasının hasara uğraması sentez olayını düşürmektedir. Diyabet grubunda protein sentezinin azalması bu olayla ilişkili olabilir. Ekstre verilen diyabet grubunda ise hem kan şekerindeki düzelme hem de ağırlık artışındaki bulgular protein artışına paralel olduğu düşünülebilir. Karaciğer dokusundaki enzim düzeylerindeki artışların protein düzeyindeki artışa paralel olduğu söylenebilir. Çünkü SOD, KAT GR, GST enzimleri protein yapısında olan enzimlerdir. Bu enzim aktivitelerinin hem karaciğer hem de böbrek dokularında, diyabet grubuna göre ekstre verilen grubun dokularında daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 7-8). Bu sonuçlar kandaki glukoz ve diğer moleküllerin dokulara alınarak metabolizmanın düzenli bir şekilde işlediği sonucuna götürmektedir.

GSH düzeyi diyabet oluşturulmuş sıçanlarda azalmıştır (Tablo 5). Doku veya hücrelerde GSH sentezi ve yenilenmesi kan dolaşımından glukozun hücre içine alınmasıyla ilişkilidir. Hücre içine Glukoz 6 fosfat şeklinde alınan glukoz, başlıca olarak hücre metabolizmasında Glikoliz, Pentoz fosfat yolu (PPY), glikojen sentezi ve üronik asit sentezi gibi metabolik yollara katılmaktadır. Serbest radikallerin etkileri sonucu okside hale dönüştürülen glutatyonun (GSSG), tekrar aktif formu olan glutatyona (GSH) dönüşmesi için NADPH gereklidir. NADPH Glutatyon redüktaz (GR) enziminin kofaktörü olduğu için okside olan GSSG'yi aktif olan GSH'a dönüştürür.

GSH düzeyindeki artışın da ekstre verilen sıçanlarda glukozun düzenli bir şekilde hücre içine alınması ve PPY'nin düzenli işlemesi ve yeterli NADPH üretimiyle ilişkili olduğu söylenebilir. Diyabet grubunda okside glutatyon olan GSSG'nin artmasına karşılık,

ekstre verilen gruplarda azaldığı ve kontrol grubu değerlerine yakın olduğu gözlenmiştir. Ayrıca diyabet grubunda MDA düzeyinin hem kontrol hem de ekstre verilen gruplardan daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 5). GSSG ve MDA düzeylerinin diyabet grubunda yüksek olması, ekstre verilen grupta ise azalarak kontrol grubu değerine yaklaşması kan şekerinin düzenlenmesiyle ilgili olabilir. Ayrıca karaciğer dokusunda diyabet grubuna göre ekstre verilen grupta glikojen miktarının yükselmesi, kandaki şekerin karaciğer tarafından düzenli olarak alındığının bir sonucu olduğu ifade edilebilir.

Sarıgül [174] tarafından erkek sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada da yukarıda belirtilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hem dişi hem de erkek sıçanlarda benzer sonuçlara ulaşılması, çam ağaçlarının odun kısımlarından elde edilen sulu ekstraktların diyabet tedavisinde göz ardı edilmeyecek kadar önemli bir potansiyelinin olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Bulgularımızda, retinol ve α -tokoferol düzeylerinin diyabet grubunda yükseldiği halde, ekstre verilen gruptaki değerlerin kontrol grubu değerlerine yakın olduğu belirlenmiştir (Tablo 5). Karaciğerde retinol ve α -tokoferol düzeyinin artması, bu moleküllerin vücudun diğer kısmına taşıyan proteinlerin (retinol bağlayıcı ve α -tokoferol bağlayıcı proteinler) sentezindeki hataların sonucu olduğu söylenebilir. Bu maddelerin hastalık süresince karaciğerde birikmesi toksiteye neden olmaktadır.

Karaciğerde kolesterol ve palmitik asit (16:0) düzeyleri diyabet grubunda kontrol grubuna göre azalmasına rağmen, ekstre verilen diyabet grubunda kontrol grubu değerlerine yakın bulunmuştur ve ayrıca diyabet grubuna göre de yüksek olduğu saptanmıştır. Mammalia grubu canlılarda kan dolaşımından glukozun karaciğere alınarak canlı sistemin ihtiyaç duyduğu ATP sentezini gerçekleştirdikten sonra geriye kalan fazla enerji mitokondriden sitoplazmaya sitrik asit olarak geçer ve farklı enzimler tarafından kullanılarak yağ asidi sentezine ya da kolesterol sentezine yönlendirilir. Kolesterol sentezinde son ürün kolesteroldür. Yağ asidi sentezinin ise son ürünü palmitik asittir (16:0). Kolesterol ve palmitik asit düzeylerinin artması için kan dolaşımından glukozun düzenli bir şekilde alınması gerekir. Bunların ekstre verilen grupta, diyabete göre yüksek olması kan dolaşımından glukozun düzenli olarak alındığının önemli delillerinden bir olduğu söylenebilir.

Diyabet grubunda karaciğer dokusunun yağ asidi bileşimi içinde stearik asit (18:0) düzeyi yükselmiş ve oleik asit (18:1, n-9) düzeyi ise azalmıştır. Diyabet hastalarında dokularda 18:0'ın yükselmesi ve 18:1, n-9'un azalması sterol CoA desaturaz (SCD) adı

verilen (Δ^9 desatüraz enzimi) enzimin aktivitesiyle ilişkilidir. Bu enzim aktivitesi insülin hormonu etkinliğine ve besinle alınan glukoz ve yağ asitleri düzeyine bağlı olduğu için 16:0, 18:0 düzeyleri artar, 16:1 ve 18:1 düzeyleri azalır. Çünkü yağ asidi sentezinin son ürünü olan 16:0 ve zincir uzaması sonucu oluşan 18:0'ın düzeyleri özellikle karaciğer ve kas dokularında artar ve 18:1 düzeyi ise azalır. Dokulara düzenli olarak glukoz, yağ asidi ve aminoasitlerin girişi sonucu SCD aktivitesi artar ve bunun sonucu olarak da 18:1, n-9 düzeyi de artar.

Diyabet grubunun karaciğer dokusunda yağ asidi bileşimi içinde linoleik (18:2, n-6), araşidonik (20:4, n-6) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 5). Linoleik asit (18:2, n-6) Δ^{12} desatüraz enzimi olmadığı için hayvansal dokularda sentezlenmeyen esansiyel bir yağ asitidir. Bu yağ asidi delta 6 desatürasyon yolu olarak bilinen enzim sistemleri tarafından en son ürün olarak araşidonik aside (20:4, n-6) dönüştürülür. Dokularda hem 18:2, n-6 düzeyi hem de 20:4 ve ayrıca 22:6, n-3 düzeylerinin artışı diyabette dokuların karakteristik bir özelliğidir. 18:2, n-6'yı substrat olarak kullanan Δ^6 desatüraz enziminin aktivitesi insülin hormonu etkinliğine bağlı olduğu için 20:4, n-6 ve 22:6, n-3 gibi yağ asitlerinin artması beklenir. Bu yağ asitlerin kontrol grubu değerlerinin üzerinde olması diyabet hastalığının karakteristik özelliğidir.

Yukarıda tartışmada geçen yağ asidi düzeylerinin diyabet grubunda yüksek olmasına rağmen, ekstre verilen diyabet grubunda kontrol grubu değerlerine yakın olması besinler içindeki moleküllerin (monosakkaritler, yağ asitleri ve aminoasitler) kan dolaşımından düzenli olarak kana geçiş yaptığını gösterir. Karaciğer dokusundaki biyokimyasal değerlerdeki değişimlere benzer sonuçlar böbrek dokusunda da gözlenmiştir. (Tablo 6). Her iki dokudan elde edilen sonuçların da ekstre verilen grupta kontrol grubu değerlerine yakın olması karaçam odununun sulu ekstrelerinin diyabet hastalığı için destekletici bir karışım olduğu sonucunu ortaya çıkardığı söylenebilir.

Sonuç olarak, Artuluk ve Ezer [168]'in de ifade ettiği gibi hiçbir bitki, tip 1 diyabetli ve oral antidiyabetik ilaçlara cevap vermeyen tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanılan insülinin yerini tutamaz. Ancak bugüne kadar bitkiler üzerinde yapılmış olan antidiyabetik aktivite çalışmaları, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların keşfinde halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin önemini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] **Taylor, R. and Agius, L.**, 1988. *Biochemistry of diabetes. Biochem J*, **250**, 625-640.
- [2] **WHO**, 1999. World Health Organisation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation: Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva.
- [3] **Başkal, N.**, 2005. “Diabetes Mellitus’un Sınıflandırılması”, Erdoğan, G. (Eds.), *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*, MN Medikal&Nobel, 342.
- [4] **IDF**, 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [5] **Green A., Sjölie A.K., Eshoj O.**, 1996. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. *Diabetes Care*, **19**, 801-806.
- [6] **Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tütüncü, Y., Sargin, M., Dinççag, N., Karsidag, K., Kalaça, S., Ozcan, C., King, H.**, 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, **25**, 1551-1556.
- [7] **Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J., TURDEP-II Study Group**, 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, **28**, 169-180.
- [8] **Yönem, A., Özata, M.**, 2006. “Diabetes Mellitus: Tanısı, Sınıflaması, Klinik Özellikler”, Özata, M., Yönem, A. (Eds.), *Endokrinoloji: Metabolizma ve Diabet*, İstanbul Medikal Yayıncılık, 275.
- [9] **King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H.**, 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections, *Diabetes care*, **21**, 1414.
- [10] **Satman, I., Yılmaz, M.T., Şengül A.**, 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, **25**, 1551-6.
- [11] **ADA**, 2014. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. **1**, 14-80.

- [12] **Hassan, B.A.S.**, 2013. Overview on Diabetes Mellitus (Type 2). *Journal of Chromatography & Separation Techniques*, **4**, 2-3.
- [13] **Altan, N., Dinçel, A.S. ve Koca, C.**, 2006. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turkish Journal of Biochemistry*, **31**, 51–56.
- [14] **Kim, Y.M., Wang, M.H. and Rhee, H.I.**, 2004. A novel alpha-glucosidase inhibitor from pine bark. *Carbohydrate Research*, **339**, 715-717.
- [15] **Kim, Y.M., Jeong, Y.K., Wang, M.H., Lee, W.Y. and Rhee, H.I.**, 2005. Inhibitory effect of pine extract on alpha-glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Nutrition*, **21**, 756-761.
- [16] **Zein, O.E. and Kreydiyyeh S.I.**, 2011. Pine bark extract inhibits glucose transport in enterocytes via mitogen-activated kinase and phosphoinositol 3-kinase. *Nutrition*, **27**, 707–712.
- [17] **Witters, L.A.**, 2001. The blooming of the French lilac. *The Journal of Clinical Investigation*, **108**, 1105-1107.
- [18] **Schäfer, A. and Högger, P.**, 2007. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol) effectively inhibit α -glucosidase. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **77**, 41–46.
- [19] **Pinent, M., Blay, M., Bladé, M.C., Salvadó, M.J., Arola, L. and Ardévol, A.**, 2004. Grape seed-derived procyanidins have an anti hyperglycemic effect in streptozotocin induced diabetic rats and insulin mimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology*, **145**, 4985–90.
- [20] **Vijayakumar, M.V., Singh, S., Chhipa, R.R. and Bhat, M.K.**, 2005. The hypoglycaemic activity of fenugreek seed extract is mediated through stimulation of an insulin signalling pathway. *British Journal of Pharmacology*, **146**, 41–8.
- [21] **Hoa, N.K., Phan, D.V., Thuan, N.D. and Ostenson, C.G.**, 2004. Insulin secretion is stimulated by the extract of *Anemarrhena asphodeloides* in isolated islets of healthy Wistar and diabetic Goto-Kakizaki rats. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **112**, 520-5.
- [22] **Gholap, S. ve Kar, A.**, 2004. Hypoglycaemic effects of some plant extracts are possibly mediated through inhibition of corticosteroid concentration. *Pharmazie*, **59**, 876-8.

- [23] **Eddouks, M., Jouad, H., Maghrani, M., Lemhadri, A. and Burcelin, R.,** 2003. Inhibition of endogenous glucose production accounts for hypoglycemic effect of *Spergularia purpurea* in streptozotocin mice. *Phytomedicine*, **10**, 594-9.
- [24] **Huang, T.H., Kota, B.P., Razmovski, V. and Roufogalis, B.D.,** 2005. Herbal or natural medicines as modulators of peroxisome proliferator-activated receptors and related nuclear receptors for therapy of metabolic syndrome. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **96**, 3-14.
- [25] **Kobayashi, Y., Suzuki, M., Satsu, H., Arai, S., Hara, Y. and Suzuki, K.,** 2000. Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **48**, 5618-23.
- [26] **Kim, J.S., Jeon, W.J., You, H.J., Park, M.S. and Ji, G.E.,** 2010. Inhibitory Activities of Rubi Fructus on Digestive Enzymes., *Food Science and Biotechnology*, **19**, 1165-1170.
- [27] **Kirana, H. and Srinivasan B.P.,** 2008. *Trichosanthes cucumerina* Linn. Improves glucose tolerance and tissue glycogen in noninsulin dependent Diabetes mellitus induced rats. *Indian J Pharmacology*, **40**, 103-106.
- [28] **Pitchai, D. and Manikkam, R.,** 2012. Hypolipidemic, hepato-protective and renal damage recovering effects of catechin isolated from the methanolic extract of *Cassia fistula* stem bark on Streptozotocin-induced diabetic Wistar rats: a biochemical and morphological analysis. *Medicinal Chemistry Research*, **21**, 4335-4341.
- [29] **Premanath, R., Lakshmidhevi N., Jayashree, K., Suresh, R.N.,** 2012. Evaluation of anti-diabetic effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn. Leaf extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Int J Diabetes in Developing Countries*, **38**, 138-144.
- [30] **Sodeman, W.A. and Cesur, N.K.,** 1992. Editör. Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease 1. Baskı. Ankara: Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi; Cilt 2.
- [31] **Hasselbaink D.M., Glatz, J.F.C., Luiken, J.J.F.P., Roemen, T.H.M. and Vusse, G.J.V.,** 2003. Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats, *Biochem. J.*, **371**, 753-760.
- [32] **Abou-Seif, M.A. and Youssef, A.A.,** 2004. Evaluation of Some Biochemical Changes in Diabetic Patients, *Clin. Chim. Acta*, **346**, 161-170.

- [33] **Öntürk, H., Özbek, H.,** 2007. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi*, **17**, 231-236.
- [34] **Robertson, R.P. and Harmon, J.S.,** 2006. Diabetes, glucosetoxicity, and oxidativestress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell. *FreeRadicBiolMed*, **41**, 177-84.
- [35] **Sharma, A., Rastogi, T., Bhartiya, M., Shasany, A.K. and Khanuja, SPS.,** 2007. Type2 diabetesmellitus: phylogenetic motifs for predicting protein functionalsites; *J. Biosci*, **32**, 999–1004.
- [36] **Yılmaz, B.,** 1999, “Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi”, Feryal Matbaacılık. Ankara.
- [37] **Moff, I. and Peterson, R.,** 2002. Endocrinology: diabetes. Gunn V.L., NechybaC. (editors). The Harriet Lane Handbook. Philedelphia, Mosby., 213-215.
- [38] **Yılmaz, M.T.,** 1997. Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi, **1**, 3.
- [39] **Hatemi H.,** 1996.Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*,**7**, 497- 499.
- [40] **Karasu, C. and Ari, N.,** 2005. Regulation Of Energy Metabolism: Role Of Pancreas, Gastroentero pancreatic Hormones, Adipose Tissue Hormones, Neuropeptides, Diebetes Mellitus, Antidiabetic Drugs, New Agents And Potential Targets For Diabetes/diabetesity Therapy. *Turkiye Klinikleri J IntMedSci*, **135**,1-61.
- [41] **Erdoğan, G.,** 1997. Diebetes Mellitusun tedavisi. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- [42] **Bruni, B., Barbero, P.L. and Blatto, A.,** 1989-1990. Giovanni Martinotti and experiment aland pancreatectomy. *Ann Osp Maria Vittoria Torino*,**31**, 203-14.
- [43] **Watkins, P.J., Drury, P.L. and Howell, S.L.,**1996.Diabetesandits a managenant. 5th ed. BlackwellCo, p.3.
- [44] **WHO,** 2004.World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes Action Now. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, Switzerland.
- [45] **Büyükleblebici, O.,** 2009. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda kromun biyokimyasal etkileri, *Doktora Tezi*, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [46] **Champe, P.C., Harvey, R.A.,** 2007. *Lippincott's Illustrated Reviews* Serisinden, Çeviri Ed: Ulukaya E, *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- [47] **Onat, T., Emerk, K. ve Sözman, E.Y.,** 2002. “İnsan Biyokimyası”, Palme Yayıncılık, Ankara.

- [48] **Laker, M.F.**, 1996. "Clinical Biochemistry for medical students", W. B. Saunders Company Ltd.
- [49] **Wang, H., Du, Y.J. and Song, H.C.**, 2010. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activities of guava leaves. *Food Chemistry*, **123**, 6–13.
- [50] **Saxena, A.K., Srivastava, P. and Baquer, N.Z.**, 1992. "Effects of Vanadate on Glycolytic Enzymes and Malic Enzyme in Insulin-Dependent and - Independent Tissues of Diabetic Rats", *Eur. J. Pharmacol.*, **216**, 123-126.
- [51] **Valera, A., Rodriguez-Gil, J.E. and Bosch, F.**, 1993, "Vanadate Treatment Restores the Expression of Genes for Key Enzymes in the Glucose and Ketone Bodies Metabolism in the Liver of Diabetic Rats". *J. Clin. Invest.*, **92**, 4-11.
- [52] **Kayaalp, O.**, 1993. Tıbbi Farmakoloji. 3, Feryal Matbacılık, Ankara.
- [53] **Luxton, R.**, 1999. Clinical Biochemistry. Butterworth-Heinemann Company, pp.111.
- [54] **Ward, W.K., Beard, J.C., Halter, J.B., Pfeifer, M.A. and Porte, D.**, 1984. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **7**, 491-502.
- [55] **Sütpak, E.**, 2007. Diabetik sıçan lenf ve kan dokusunda oluşan oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeylerinin incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, H.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- [56] **Quinn, L.**, 2002. Mechanism in the development of type-2 diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing*, **16**, 1-16.
- [57] **Nelson, D.L. and Cox, M.M.**, 2000. *Lehninger Principles of Biochemistry*, Third Edition, Worth publishers, p.1152, New York.
- [58] **Yılmaz, T.**, 2007. *Canlıda organik yapı*, Ankara Üniversitesi Basım Evi, Ankara.
- [59] **Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W.**, 1996. *Harper's of Biochemistry*, 24th ed. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut.
- [60] **URL-1**,
http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Glucose_Insulin_Release_Pancreas.svg. Pankreas insülin salınımı/ 25 Şubat 2016.
- [61] **Newgard, C.B. and McGarry, J.D.**, 1995. "Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction". *Annu. Rev. Biochem.*, **64**, 689–719.
- [62] **Shephert, P.R. and Khan, B.**, 1999. Glucose transporters and insulin action- implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*; **22**:248-57.

- [63] **Bugianesi, E., Mccullough, A.J. and Marchesini, G.,** 2005. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, **5**, 42-43.
- [64] **Bray, G.A.,** 1998. Handbook of Obesity: Clinical Applications, Second Edition, Merckel Decker, New York.
- [65] **Garvey, W. T. ve Birnbaum, M. J.,** 1993. Cellular Insulin Action and Insulin Resistance, *Baillier's Clinical Endocrinology and Metabolism*, **7**, 785-873.
- [66] **Dimitriadis, G., Parry-Billings, M., Bevan, S., Leighton, B., Krause, U., Piva, T., Tegos, K., Challiss, R.A., Wegener, G. and Newsholme, E.A.,** 1997. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *European Journal of Clinical Investigation*, **27**, 475-483.
- [67] **Gürdöl, F. and Âdemoğlu E.,** 2006. *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitapevi, 1. Baskı, İstanbul.
- [68] **Gedik, O.,** 1997. *Diabetes mellitus mezuniyet sonrası eğitim kursu kitabı*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, p.7.
- [69] **Davis, S.N.,** 2006. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas, (Ed. Brunton L.L, Lazo J.S., Parker K. L.) *The Pharmacological basis of therapeutics*. Eleventh Edition, Mc Graw Hill, 1613-1645.
- [70] **Nolte, M.S. and Karam, J.H.,** 2001. *Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs*, In: Katzung B (ed) Basic and Clinical Pharmacology, 8th ed. Lange Medical Books/McGraw Hill, 711-734, New York.
- [71] **Shinner, S., Scherbaum, W.A., Bornstein, S.R. and Barthel, A.,** 2005. Molecular mechanisms of insulin resistance . Diabetes UK. *Diabetic Medicine*, **22**, 674-682.
- [72] **Jarvis, F.M. and Kahn, C.R.,** 2000. Understanding pathogenesis and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: what can we learn from transgenic and knockout mice. *Diabetes and Metabolism (Paris)*, **26**, 433- 448.
- [73] **Korugan, Ü.,** 2005. Özyazar, M. İnsülin direnci, Cerrahpaşa İç Hastalıkları 1. baskı. 1148-1150.
- [74] **Demir E.,** 2013. Tip-1 Ve Tip-2 Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Hiperglisemi Üzerine Çam Ve Acı Badem Yağlarının Etkileri, *Doktora Tezi*, F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [75] **Öztürk, F., Iraz, M., Eşrefoğlu, M., Kuruş, M., Gül, M. ve Otlı, A.,** 2005. “Deneyisel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler” *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **12**, 1-4.

- [76] **Hatemi, H., Biyal, F. ve Korugan, U.,** 1983. Diabetes Mellitus.1.baskı. Dergâh Yayınları, İstanbul.
- [77] **Bishop, M., Duben-Engelkirk, J. and Fody, E.,** 2000. *Clinical Chemistry*. 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, pp. 220-221. Philadelphia, USA.
- [78] **Foulis, A.K. and Clark, A.,** 1994. Pathology of the pancreas in diabetes mellitus, In: Joslin's diabetes mellitus. Kahn, C.R and Weir, G.C. 13th ed. Lea&Febiger, pp. 265-266, Philadelphia.
- [79] **Özata, M. ve Yöner, A.,** 2006. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. Medikal Yayıncılık, 1. Baskı: 275-343 s., İstanbul.
- [80] **Karam, J.H., Salber, P.R. and Forsham, P.H.,** 1991. Pancreatic hormones, and diabetes mellitus, in: Greenspan FS(ed). *Basic and Clinical Endocrinology*. Lange, 616.
- [81] **Fajans S.S.,** 1996. Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures, in: DE Groot LJ (ed). *Endocrinology WB Saunders Co*, p,1346.
- [82] **Gürbüz, E.,** 2005. Koloğlu Endokrinoloji, *Temel ve Klinik Endokrinoloji*, 2. Baskı. MN Medikal/Nobel Basım Yayın, İstanbul.
- [83] **Iwamoto, Y.,** 1995. Insulin sensitizer. *Hormon To Rinsho*, **43**, 167-173.
- [84] **Kaneto, H., Matsuoka, T.A., Nakatani, Y., Kawamori, D., Matsuhisa, M. and Yamasaki, Y.,** 2005. Oxidative stress and the JNK pathway in diabetes. *Current Diabetes Reviews*, **1**, 65- 72.
- [85] **Kaneto, H., Kajimoto, Y., Fujitani, Y., Matsuoka, T., Sakamoto, K., Matsuhisa, M., Yamasaki, Y., Hori, M.,** 1999. Oxidative stress induces p21 expression in pancreatic islet cells: possible implication in beta-cell dysfunction.*Diabetologia*.**42**, 1093-1097.
- [86] **Kurçer, Z. ve Karaoğlu, D.,** 2012. Deneysel diyabet modellerinde alloksan ve streptozotosin kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*,**16**, 34-40.
- [87] **Rerup, C.C.,** 1970. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacological Reviews*, **22**, 485-518.
- [88] **Gu, D., Arnush, M. and Sarvetnic, N.,** 1997. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-IFN-gamma transgenic mice. *Pancreas*,**15**, 246-250.
- [89] **Ventura-Sobrevilla, J., Boone-Villa, V.D., Aguilar, C.N., Román-Ramos, R., Vega-Ávila, E., Campos-Sepúlveda, E. and Alarcón-Aguilar, F.,** 2011. Effect of

varying dose and administration of streptozotocin on blood sugar in male CD1 mice. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*,**54**, 5-9.

- [90] **Ugarte, M., Brown, M., Hollywood, K.A., Cooper, G.J., Bishop, P.N. and Dunn, W.B.**, 2012. Metabolomic analysis of rat serum in streptozotocin-induced diabetes and after treatment with oral triethylenetetramine (TETA). *Genome Medicine*, **4**, 1-15.
- [91] **Masharani, U., German, M.S.**, 2007. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology'de*. Ed. Gardner DG, Shoback D. 8. baskı. California, The Mc Graw Hill Companies, 661-747.
- [92] **Nathan, D.M., Buse, J.B., Davidson, M.B.**, 2009. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*,**32**, 193-203.
- [93] **Mizuno, C.S., Chittiboyina, A.G., Kurtz, T.W., Pershadsingh, H.A., Avery, M.A.**, 2008. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med Chem*, **15**: 61-74.
- [94] **Cohen, A., Horton, E.S.**, 2007. Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control. *Curr Med Res Opin*,**23**, 905-17.
- [95] **Chyan, Y.J., Chuang, L.M.**, 2007. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: An evolving treatment for type 2 diabetes from the incretin concept. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery*,**1**, 15-24.
- [96] **Çorakçı, A., Azal, Ö., Beyhan, Z.**, 2009. Diabetes mellitus'ta oral ajan tedavisi. *Diabetes Mellitus 2009'da*. Ed. İmamoğlu fi, Özyardımcı Ersoy C. 2. baskı. İstanbul, Deomed Medikal Yayıncılık, 137-75.
- [97] **Yuan, C.S., Bieber, E.J.**, 2003. Textbook of complementary and alternative medicine. Publishing Group, New York, USA.
- [98] **Orhan, N., Aslan, M., Hoşbaş, S., Deliorman O.D.**, 2009. Antidiabetic effect and antioxidant potential of Rosa canina fruits, *Pharmacognosy Magazine*, **5**, 309.
- [99] **Bnouham, M., Merhfou, F.Z., Ziyat, A., Mekhfi, H., Aziz, M., Legssyer, A.**, 2003. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*, *Fitoterapia*,**74**, 677.

- [100] **Erdurak Kılıç, C.S., Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B.(Eds.),** 2010. Tedavide Kullanılan Bitkiler “FFD Monografları”, *MN Medikal&Nobel*, 417.
- [101] **Deliorman O.D., Aslan, M., Şendoğdu, N., Ergun, F., Yeşilada, E.,** 2005. Evaluation of the hypoglycemic effect and antioxidant activity of three *Viscum album* subspecies (European mistletoe) in streptozotocin-diabetic rats, *J Ethnopharmacol*, **98**, 95.
- [102] **Aslan, M., Orhan, N.,** 2010. Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda katkı maddeleri. *Mised*, 23-24.
- [103] **Kavalali, G., Tuncel, H., Göksel, S., Hatemi, H.H.,** 2002. Hypoglycemic activity of Fruits of *Juglans regia* L. on streptozotocin diabetic rats, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **44**, 243.
- [104] **Aslan, M., Sezik, E., Yeşilada, E.,** 2003. Hypoglycaemic and antidiabetic effect of *Punica granatum* L. fruits in normal and alloxan-induced diabetic rats, *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **20**, 9 .
- [105] **Sepici, A., Gürbüz, İ., Çevik, C., Yeşilada, E.,** 2004. Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits, *J Ethnopharmacol*, **93**, 311.
- [106] **Altun, L.M., Özbek, H., Saltan Çitoğlu, G., Sever Yılmaz, B., Bayram, İ., Cengiz, N.,** 2010. Hepatoprotective and hypoglycemic activities of *Viburnum opulus* L., *Turkish J. Pharm. Sci*, **7**, 35.
- [107] **Sever Yılmaz, B., Saltan Çitoğlu, G.,** 2006. Hepatoprotective and hypoglycemic activity of *Viburnum lantana* L., *Turkish J. Pharm. Sci*, **3**, 151.
- [108] **Akçoş, Y., Ezer, N.,** 1994. Antidiabetik aktiviteli bitkilerin araştırılmasında kullanılan biyolojik yöntemler, *Farmasötik Bilimler Dergisi*, **19**, 111.
- [109] **Orhan, N., Aslan, M., Pekcan, M., Deliorman O.D., Bedir, E., Ergun, F.,** 2012. Identification of hypoglycaemic compounds from berries of *Juniperus oxycedrus* subsp. *oxycedrus* through bioactivity guided isolation technique, *J Ethnopharmacol*, **139**, 110.
- [110] **Li, W.L., Zheng, H.C., Bukuru, J., De Kimpe, N.,** 2004. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus, *J Ethnopharmacol*, **92**, 1.
- [111] **URL-2,** Therapeutic Research Faculty, Natural Medicines Comprehensive Database Website, Natural Medicines in the Clinical Management of Diabetes, <http://www.naturaldatabase.com/25> Şubat 2016.

- [112] **Judy W.V, Hari, S.P, Stogsdill, W.W, Judy, J.S, Naguib, Y.M.A, Passwater, R.,** 2003. Antidiabetic activity of a standardized extract (Glucosol) from Lagerstroemia speciosa leaves in Type II diabetics - A dose-dependence study *J Ethnopharmacol*, **87**,115-7.
- [113] **Hattori, K.,** 2003. Activation of insulin receptors by lagerstroemin. *J Pharmacol Sci*,**93**,69-73.
- [114] **URL-3,** <http://www.cryptosavvy.com/does-the-banaba-plant-have-anti-obesity-and-anti-diabetic-properties/25> Şubat 2016.
- [115] **URL-4,** <http://abilgiz.com/tag/kudret-nari/25> Şubat 2016.
- [116] **Baldwa, V.S., Bhandari, C.M., Pangaria, A., Goyal, R.K.,** 1977. Clinical-Trial In Patients With Diabetes-Mellitus of An Insulin-Like Compound Obtained From Plant Source, *Upsala Journal of Medical Sciences*. **82**, 39-41.
- [117] **Leatherdale B.A , Panesar R.K, Singh G, Watkins T, Bailey C.J, Bignell A.H.C.,** 1981. Improvoment in Glucose-Tolerance Due to Monordica Charantia (Karela). *Br Med J(Clin Res Ed)*, **282**, 1823-1824.
- [118] **Ahmad, N., Hassan, M.R., Halder, H., Bennoor, K.S.,** 1999. Effect of Momordica charantia (Karolla) extracts on fasting and postprandial serum glucose levels in NIDDM patients.*Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, **25**,11-13.
- [119] **Madar, Z., Abel, R., Samish, S., Arad, J.,** 1988. Glucose-lowering effect of Fenugreek in non-insulin dependent diabetics,*European Journal of Clinical Nutrition*, **42**,51-54.
- [120] **Bhardwaj, P.K., Dasgupta D.J., Prashar B.S., Kaushal S.S.,** 1994. Control of hyperglycaemia and hyperlipidaemia by plant product.*The Journal of the Association of Physicians of India*,**42**,33-35.
- [121] **Gupta, A., Gupta, R., Lal, B.,** 2001.Effect of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) seeds on glycaemic control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a double blind placebo controlled study,*J Assoc Physicians India*.**49**,1057-61.
- [122] **ESCOP Monographs,** 2003. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Second ed., New York, USA.
- [123] **URL-5,** <http://etoprakana.net/forum/showthread.php?t=9095/25> Şubat 2016.

- [124] **Bordia, A.**, 1997. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. **56**,379-84.
- [125] **URL-6**,<http://loss-of-weight-allegiance.com/gymnema-sylvestre-gurmar-herb-uses-benefits-in-diabetes/#.VYHx5fntmko/> 25 Şubat 2016 .
- [126] **Shanmugasundaram, E.R.B., Rajeswari, G., Baskaran, K., Kumar, B.R.R., Shanmugasundaram, K.R., Ahmath, B.K.**, 1990. Use of gymnema-sylvestre leaf extract in the control of blood-glucose in insulin-dependent diabetes-mellitus, *Journal of Ethnopharmacology*, **30**, 281-294.
- [127] **Baskaran, K., Ahmath, B.K., Shanmugasundaram, K.R., Shanmugasundaram, E.R.B.**, 1990. Antidiabetic Effect Of A Leaf Extract From Gymnema-Sylvestre In Non-Insulin-Dependent Diabetes-Mellitus Patients. *Journal of Ethnopharmacology*. **30**,295-305.
- [128] **Chase, C.K.**, 2007. Cinnamon in diabetes mellitus *Am J Health Syst Pharm*, **64**,1033-1035.
- [129] **Khan A., Safdar, M., Khan, M.M.A., Khattak, K.N., Anderson, R.A.**, 2003. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*,**26**, 3215-3218.
- [130] **Mang, B., Wolters, M., Schmitt, B., Kelb, K., Lichtinghagen, R., Stichtenoth, D.O., Hahn, A.**, 2006. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA(1c), and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*, **36**, 340-344.
- [131] **Anderson, R.A., Broadhurst, C.L., Polansky, M.M., Schmidt, W.F., Khan, A., Flanagan, V.P., Schoene, N.W., Graves, D.J.**, 2004. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity, *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, **52**, 65-70.
- [132] **Onderoglu, S., Sozer, S., Erbil, K.M., Ortac, R., Lermioglu, F.**, 1999. The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by Streptozotocin administration to rats. *J. Pharm Pharmacol*, **51**,1305-1312.
- [133] **Vanschoonbeek, K., Thomassen, B.J.W., Senden, J.M., Wodzig, W.K.W.H., van Loon, L.J.C.** , 2006. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr*, **136**,977-80.

- [134] **URL-7**, <http://www.bayeksagro.com/uruns/tarcin/25> Şubat 2016.
- [135] **Felter S.P., Vassallo, J.D., Carlton, B.D., Daston, G.P.**, 2006. A safety assessment of coumarin taking into account species-specificity of toxicokinetics. *Food Chem Toxicol*, **44**, 462-75.
- [136] **Vuksan V., Stavro, M.P., Sievenpiper, J.L., Beljan-Zdravkovic, U., Leiter, L.A., Josse R.G. and Xu, Z.**, 2000. Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care*.**23**, 1221-6.
- [137] **Pan S.J., Ding Z., Ivy J.L.**, 2001. Ginseng's effects on glucose tolerance and mRNA profiles in an animal model of Type II diabetes. *Alt Ther*; **7**:S26.
- [138] **Sievenpiper, J.L., Arnason, J.T., Leiter, L.A., Vuksan, V.**, 2003. Variable effects of American ginseng: a batch of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) with a depressed ginsenoside profile does not affect postprandial glycemia. *Eur J Clin Nutr*,**57**,243-8.
- [139] **URL-8**, <http://www.wellness.gen.tr/gingseng/25> Şubat 2016.
- [140] **URL-9**, <http://www.fireflyforest.com/flowers/2145/plantago-ovata-desert-indianwheat/25> Şubat 2016.
- [141] **Anderson, J.W., Allgood, L.D., Turner, J., Oeltgen, P.R., Daggy, B.P.**, 1999. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *American Journal Of Clinical Nutrition*. **70** ,466-473.
- [142] **Sierra, M., Garcia, J.J., Fernandez, N., Diez, M.J., Calle, A.P.**, 2002. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Nutr*, **56**,830-42.
- [143] **Cairella M., Marchini G.**, 1995. Evaluation of the action of glucomannan on metabolic parameters and on the sensation of satiation in overweight and obese patients, *La Clinica Terapeutica*, **146**,269-274.
- [144] **Vuksan V., Jenkins, D.J.A., Spadafora, P., Sievenpiper, J.L., Owen, R., Vidgen, E., Brighenti, F., Josse, R., Leiter, L.A., Bruce-Thompson, C.**, 1999. Konjac-Mannan (glucomannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes - A randomized controlled metabolic trial. *Diabetes Care*, **22**,913-9.
- [145] **URL-10**, <http://www.aljazeera.com.tr/makale/salebe-konyakli-alternatif25> Şubat 2016.

- [146] **Kızılaslan, Ç. and Sevgi, E.,** 2013. Ethnobotanical uses of genus *Pinus* L. (Pinaceae) in Turkey. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, **12**, 209-220.
- [147] **Dara, R.,** 2006. *Vefalı Dostlarım Şifalı Otlarım*, 1. Baskı, Alfa Yayınları, İstanbul.
- [148] **Maranki, A. ve Maranki, E.,** 2008. *Kozmik Bilim Işığında Şifalı Bitkiler*, Mozaik Yayınları. İstanbul.
- [149] **Tuzlacı, E. and Erol, M.K.,** 1999. Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğridir (Isparta). *Fitoterapia*, **70**, 593–610.
- [150] **Baytop, T.,** 2001. *Therapy with Medicinal Plants in Turkey (Past and Present)*, 1st ed. Istanbul University, Istanbul.
- [151] **Li, W., Chen, Y., Wang, X. and Qu, S.,** 1991. Pharmacological studies on the volatile oil isolated from the leaves of *Pinus pumila* (Pall.) Regel. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **16**, 172–175.
- [152] **Blazso, G., Gabor, M. and Rohdewald, P.,** 1997. Anti-inflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie*, **52**, 380–382.
- [153] **Yesil-Celiktas, O., Ganzera, M., Akgun, İ., Sevimli, C., Korkmaz, K.S, Bedir, E.,** 2009. Determination of polyphenolic constituents and biological activities of bark extracts from different *pinus* species. *J. Sci. Food Agric*, **89**, 1339-1345.
- [154] **Clark, S.P., Bollag, W.B., Westlund, K.N., Ma, F., Falls, G., Xie, D., Johnson, M., Isales, C.M., Bhattacharyya, M.H.,** 2014. Pine oil effects on chemical and thermal injury in mice and cultured mouse dorsal root ganglion neurons. *Phytother Res*, **28**, 252-60.
- [155] **URL-11,** web.ogm.gov.tr/BilgiServisleri/agacturleri/agac.ht./25 Şubat 2016.
- [156] **Bennion, M.,**1995. *Introductory Foods*. 10th Edition. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, New Jersey.
- [157] **Yilmaz, O., Keser, S., Tuzcu, M., Cetintas, B.,** 2007. Resveratrol (trans-3,4', 5-trihydroxystilbene) decreases lipid peroxidation level and protects antioxidant capacity in sera and erythrocytes of old female Wistar rats induced by the kidney carcinogen potassium bromate. *Environmental Toxicology & Pharmacology*, **24**,79-85
- [158] **Yilmaz, O., Ozsahin, A.D., Bircan, B., Erden, Y., Karaboga, Z.,** 2010. Radical Scavenging Activity of the *Pistacia terebinthus* in Fenton Reagent Environment and

Its Protective Effects on the Unsaturated Fatty Acids. *Asian Journal Of Chemistry*, **22**, 7949-7958.

- [159] **Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.**, 1951. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *The Journal of Biochemistry*, **193**, 265-277.
- [160] **Yilmaz, O., Keser, S., Tuzcu, M., Guvenc, M., Cetintas, B., Irtegun, S., Tastan, H., Sahin, K.**, 2009. A Practical HPLC Method to Measure Reduced (GSH) and Oxidized (GSSG) Glutathione Concentrations in Animal Tissues. *Journal of Animal And Veterinary Advances*. **8**, 343-347.
- [161] **Hara, A. and Radin, N.S.**, 1978. Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Analytical Biochemistry*, **90**, 420–426.
- [162] **Christie, W.W.**, 1992. Preparation of fatty acid methyl esters. Inform. **3**, 1031–1034.
- [163] **Panchenko, L.F., Brusov, O.S., Gerasimov, A.M. and Loktaeva, T.D.**, 1975. Intramitochondrial localization and release of rat liver superoxide dismutase. *Febs Letters*, **55**: 84–87.
- [164] **Pinho, R.A., Andrades, M.E., Oliveira M.R., Pirola, A.C., Zago M.S., Silveira, P.C.L., Dal-Pizzol, F., Moreira, J.C.F.**, 2006. Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise, *Cell Biology International* , **30**, 848-853.
- [165] **Aebi, H.**, 1984. Catalase Invitro. *Methods In Enzymology*. **105** , 121-126.
- [166] **Beers, R.F., and Sizer, I.W.**, 1952. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem.*, **195**: 133-140.
- [167] **Bell, J.G., Cowey, C.B., Adron, J.W. and Shanks, A.M.**, 1985. Some effects of vitamin E and selenium deprivation on tissue enzyme levels and indices of tissue peroxidation in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *British Journal of Nutrition*, **53**, 149–157.
- [168] **Arituluk, Z.C., Ezer, N.**, 2012. Halk Arasında Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler (Türkiye)-II. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **32**, 179-208.
- [169] **Aslan, M., Orhan, N., Deliorman O.D., Ergun, F.**, 2010. Hypoglycemic activity and antioxidant potential of some medicinal plants traditionally used in Turkey for diabetes, *J Ethnopharmacol*, **128**, 384.

- [170] **Orhan, N., Berkkan, A., Deliorman O.D., Aslan, M., Ergun, F.,** 2011. Effects of *Juniperus oxycedrus* ssp. *oxycedrus* on tissue lipid peroxidation, trace elements (Cu, Zn, Fe) and blood glucose levels in experimental diabetes, *J Ethnopharmacol*, **133**, 759.
- [171] **Aslan, M., Deliorman O.D., Orhan, N., Sezik, E., Yeşilada, E.,** 2007. In vivo antidiabetic and antioxidant potential of *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum* capitulums in streptozotocin-induced-diabetic rats, *J Ethnopharmacol*, **109**, 54.
- [172] **Aslan, M., Sezik, E., Yeşilada, E.,** 2003. Effect of *Hibiscus esculentus* L. seeds on blood glucose levels in normoglycaemic, glucose-hyperglycaemic and streptozotocin-induced diabetic rats, *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **20** , 1.
- [173] **Özbek, H., Ceylan, E., Kara, M., Özgökçe, F. and Koyuncu, M.,** 2004. Hypoglycemic effect of Rheum ribes roots in alloxan induced diabetic and normal mice. *Scand J Lab Anim Sci*, **31**,113-118.
- [174] **Sarıgül, H.,** 2014. Karbonhidrat Sindirici Enzimler Üzerine Bazı Pinus Türlerinden Elde Edilen Ekstraktların İnhibitör Etkileri Ve Tip-2 Diyabetin İyileştirilmesinde Kullanılması. *Yüksek Lisans Tezi*, F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

ÖZGEÇMİŞ

22.11.1990 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne girmeye hak kazandım. 2012 yılında mezun olup, aynı yıl Zooloji Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladım.

