



**T. C.**

**ORDU ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABET 1 VE 2 TİPTE YAYGIN ŞEKİLDE KULLANILAN  
BAZI TABLET İLAÇLARIN İTERT- HNPE SAĞLIKLI İNSAN  
PANKREAS HÜCRELERİNDE OLUŞTURDUĞU TOKSİSİTİDE  
VE BU OLUMSUZ ETKİNİN ÜZERİNE POLEN, PROPOLİS VE  
ANZER BALI ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ZİNET ÇÖL**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**ORDU 2023**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan ve kullanılan intihal tespit programının sonuçlarına göre; bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

**Zinet ÇÖL**

**Bu çalışma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün B-2139 numaralı projesi ile desteklenmiştir.**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

# DİYABET 1 VE 2 TIPTA YAYGIN ŞEKİLDE KULLANILAN BAZI TABLET İLAÇLARIN hTERT- HPNE SAĞLIKLI İNSAN PANKREAS HÜCRELERİNDE OLUŞTURDUĞU TOKSİSİTİDE VE BU OLUMSUZ ETKİNİN ÜZERİNE POLEN, PROPOLİS VE ANZER BALI ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ZİNET ÇÖL

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ, 142 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ömer ERTÜRK)

(İKİNCİ TEZ DANIŞMANI: Dr. Özlem ÖZDEMİR)

Diyabet günümüzde bulaşıcı bir hastalık olmamasına rağmen dünyanın en büyük küresel sağlık sorunlarından biri haline gelmiş bulunmaktadır. Bütün bölgelerdeki ülkelerin neredeyse hepsine yayılım göstermiştir. Yayılımı genetik, çevresel ve kültürel farklılıklardan etkilenerek hergün daha da artış göstermektedir. Diyabet hastaları, düzenli beslenme ve egzersiz yaparak sadece hiperglisemiye azaltarak hastalıklarını kontrol altında tutabilirler. Bu yaşam tarzıyla diyabetini kontrol edemeyen hastalara doktorlar genellikle prediyabet, insülin direnci ve polikistik over sendromu tanıları koyup, sonrasında tedavi amacıyla oral diyabet ilaçları önerir. Bu tedavi yöntemlerinin dışında bir de halk arasında bilinen doğal arı ürünleri olan polen, propolis ve Anzer Balı vardır. Bu arı ürünleri eski çağlardan beri bilinmektedir. Hepsinde birçok sağlık alanında çok faydalı olmalarının yanı sıra antidiyabetik etkileri olduğu biliniyor.

Bizim çalışmamızda ise diyabet tedavisinde oral olarak kullanılan beş farklı antidiyabetik ilaçların sağlıklı insan pankreas hücresi (hTERT-HPNE) üzerindeki etkilerine bakılıp gözlemlenecek herhangi bir sitotoksik etkinin polen, propolis ve Anzer Balı ile tedavisini yapmayı amaçladık. Diyabet tabletleri uygun konsantrasyonlarda stok çözeltisi hazırlanıp yine aynı şekilde polen, propolis ve Anzer Balı'nın stok çözeltisi hazırlandı. MTT testi 24,48 ve 72 saate maruziyet sürelerinde hücre canlılığı ve sitotoksik etkilerine bakıldı. IC50 değerlerinde ise Flow sitometri testinde apoptoz ve nekroz hücre sayılarına bakmak için kullanılacak dozlar belirlendi.

Sonuçlarımız bize MTT testinde beş farklı etken maddenin hTERT-HPNE hücresi üzerinde sitotoksik etkilerinin olduğunu gösterirken polen, propolis ve Anzer Balı'nın hücre üzerinde çok az sitotoksik etkisinin olduğunu gösterdi. Etken madde içeren hücreye ayrı ayrı uygulanan polen, propolis ve Anzer Balı'nda ise sadece etken madde içeren gruplara kıyasla sitotoksik etkisinin azaldığını gözlemledik. Flow sitometri testinde ise etken madde ile maruz bırakılmış hücredeki apoptoz sayısının polen, propolis ve Anzer Balı ile tedavisinde azaldığını gözlemledik.

Diyabet tabletleri hTERT-HPNE hücresi üzerindeki sitotoksik etkisinin araştırılmasını ve polen, propolis ve Anzer Balı iyileştirme çalışması ilk bizim çalışmamızda yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, Flow Sitometri, hTERT-HPNE, MTT, Sitotoksikite.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ANZER HONEY, POLLEN AND PROPOLIS ON THE TOXICITY OF SOME TABLET DRUGS COMMONLY USED IN DIABETES 1 AND 2 TYPES OF hTERT-HPNE HEALTHY HUMAN PANCREATIC CELLS AND THIS NEGATIVE EFFECT

ZINET ÇÖL

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS

MASTER THESIS, 142 PAGES

(SUPERVISOR: Assoc. Prof. Dr. Ömer ERTÜRK)

(CO-SUPERVISOR: Dr. Özlem ÖZDEMİR)

Although diabetes is not a contagious disease today, it has become one of the biggest global health problems in the world. It has spread to almost all countries in all regions. Its spread is increasing day by day, affected by genetic, environmental and cultural differences. Diabetes patients can keep their disease under control by reducing hyperglycemia by regular diet and exercise. Patients who cannot control their diabetes with this lifestyle, doctors usually diagnose prediabetes, insulin resistance and polycystic ovary syndrome, and then recommend oral diabetes medications for treatment. Apart from these treatment methods, there are also bee products known among the people, pollen, propolis and Anzer Honey. These bee products have been known since ancient times. All of them are known to have antidiabetic effects as well as being very beneficial in many health areas.

In our study, we aimed to examine the effects of five different antidiabetic drugs used orally in the treatment of diabetes on healthy human pancreatic cells (hTERT-HPNE) and to treat any cytotoxic effect to be observed with pollen, propolis and Anzer Honey. Diabetes tablets were prepared in stock solution at appropriate concentrations. A stock solution of pollen, propolis and Anzer Honey was prepared. Cell viability and cytotoxicity were measured in the MTT test at exposure times of 24, 48 and 72 hours. In the IC<sub>50</sub> values, the doses to be used to look at the apoptosis and necrosis cell numbers in the Flowcytometry test were determined.

Our results showed us that the MTT test showed that five different active substances had cytotoxic effects on the hTERT-HPNE cell, while pollen, propolis and Anzer Honey had little cytotoxic effects on the cell. We observed that the cytotoxic effect of pollen, propolis and Anzer Honey applied separately to the cell containing the active substance decreased compared to the groups containing only the active substance. In the flow cytometry test, we observed that the number of apoptosis in the cell exposed to the active substance decreased in the treatment with pollen, propolis and Anzer Honey.

Investigation of the cytotoxic effect of diabetes tablets on hTERT-HPNE cell and improvement of pollen, propolis and Anzer Honey was carried out in our first study.

**Keywords:** Cytotoxicity, Diabetes, Flow Cytometry, hTERT-HPNE, MTT.

## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, çalışmalarımın yürütülmesi ve tez yazım boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her konuda çok değerli katkıları olan danışman hocam **Doç. Dr. Ömer ERTÜRK**'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans sürecimin iki döneminde danışmanım olmuş olan **Doç.Dr. Vedat ŞEKEROĞLU**'na ve bu süreçte birçok katkıları olan **Prof.Dr. Zülal ATLI ŞEKEROĞLU**'na ve **Dr. Seval KONTAŞ YEDİER**'e teşekkür ederim.

Tez sürecimde vermiş olduğu yardım ve desteklerden dolayı **Asena KURT**'a teşekkür ederim.

Hem bu zorlu süreçte hem de hayatım boyunca yanımda olan, ideallerimi gerçekleştirmemi sağlayan ve maddi manevi desteklerini her an üzerimde hissettiğim babam **Mevlüt ÇÖL**, annem **Güley ÇÖL**'e ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim-Öğretim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen **ORDU/ KORGAN BELEDİYE BAŞKANI TUNCAY KİRAZ**'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

<b>TEZ BİLDİRİMİ</b> .....	I
<b>ÖZET</b> .....	II
<b>ABSTRACT</b> .....	III
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	IV
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	V
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	VIII
<b>ÇİZELGE LİSTESİ</b> .....	XII
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	XIX
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1 Diyabet Tanımı Ve Tarihçesi.....	3
2.2 Diyabetin Epidemiyolojisi.....	4
2.2.1 Dünyada Diyabet Epidemiyolojisi.....	4
2.2.2 Türkiye’de Diyabet Epidemiyolojisi.....	5
2.3 Diyabetin Sınıflandırılması.....	5
2.3.1 Tip 1 Diyabet.....	6
2.3.2 Tip 2 Diyabet.....	6
2.3.3 Latent Otoimmün Diyabet (LADA).....	6
2.3.4 Gestasyonel Diyabet.....	7
2.4 Diyabet İçin Teşhis Yöntemleri.....	7
2.5 Diyabet İçin Tedavi Yöntemleri.....	7
2.5.1 Vildagliptin/Metformin Etken Madde İçeren Diyabet Tablet.....	8
2.5.2 Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet.....	8
2.5.3 Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet.....	9
2.5.4 Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet.....	9
2.5.5 Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet.....	9
2.6 Doğal Arı Ürünleri Polen , Propolis Ve Anzer Balı.....	10
2.6.1 Polen.....	10
2.6.2 Propolis.....	10
2.6.3 Anzer Balı.....	11
2.7. Sitotoksiste İçin Uygulanan Yöntemler.....	11
2.7.1 MTT Testi.....	11
2.8 Apoptoz Ve Nekroz Hücre için Uygulanan Test.....	12
2.8.1 Flow Sitometri.....	12
2.9 Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi (Gc-Ms).....	12
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b> .....	14
3.1 Kullanılan Cihazlar.....	14
3.1.1 Laminar Kabin.....	14
3.1.2 Karbondioksit (CO <sub>2</sub> )’li Etüv.....	14
3.1.3 Mikroplaka Okuyucu.....	14
3.1.4 Hücre Sayım Cihazı.....	14
3.1.5 Invert Mikroskop.....	14
3.1.6 Santrifüj.....	15
3.1.7 Shaker.....	15

3.1.8 Vorteks Karıştırıcı .....	15
3.1.9 Flow Sitometri Cihazı ( Akan Hücre Ölçer ) .....	15
3.1.10 Aspirasyon Cihazı .....	15
3.1.11 Hassas Terazı .....	15
3.1.12 Gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GC/MS).....	15
3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	15
3.2.1 Azot Tankı.....	15
3.2.2 Ultra Salın A .....	16
3.2.3 Tripsin-EDTA .....	16
3.2.5 Tripan Mavisi .....	16
3.2.6 Dimetil Sülfoksit (DMSO).....	16
3.2.7 Penisilin/Strepomisin Antibiyotiği.....	16
3.2.8 Thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT).....	16
3.2.9 Annexin V-FITC / 7-AAD Apoptoz Tespit Kiti .....	16
3.2.10 Fetal Bovine Serum (FBS) .....	16
3.1.11 Hidrojen Peroksit ( H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) .....	17
3.3 Hücre Kültürü.....	17
3.3.1 Kullanılan Hücre Hattı .....	17
3.3.2 Hücre Kültürünün Yönetimi .....	17
3.3.3 Hücrelerin Çözülmesi.....	17
3.3.4 Hücrelerin Pasajlanması.....	18
3.3.5 Hücrelerin Dondurulması.....	18
3.3.6 Deneyin Planması ve Deney Grupları.....	18
3.3.6.1 Negatif Kontrol Grubu .....	19
3.3.6.2 Pozitif Kontrol Grubu .....	19
3.3.6.3 Beş Farklı Etken Maddeli Diyabet Tablet , Polen , Propolis Ve Anzer Balı Grupları.....	19
3.4 Hücre Canlığı Ve Sitotoksisite.....	20
3.4.1 MTT Testi .....	20
3.5. Apoptoz Ve Nekroz Hücre Testi.....	21
3.5.1 Flow Sitometri.....	21
3.6 Gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GC/MS) analizi .....	22
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI</b> .....	<b>23</b>
4.1 MTT Testi .....	23
4.1.1 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresindeki Etkisinin MTT Testi .....	23
4.1.2 Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki.....	27
4.1.3 Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi .....	32
4.1.4 Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Üzerindeki Etkisinin MTT Testi .....	36
4.1.5 Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi.....	40
4.1.6 Polenin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi.....	44
4.1.7 Propolisin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi .....	48
4.1.8 Anzer Balı'nın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi .....	52

4.1.9 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi.....	56
4.1.10 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi.....	60
4.1.11 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Anzer Bal'ı İle Tedavisinin MTT Testi .....	64
4.1.12 Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisi.....	68
4.1.13 Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi.....	72
4.1.14 Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Anzer Bal'ı İle Tedavisinin MTT Testi.....	76
4.1.15 Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi .....	79
4.1.16 Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi.....	83
4.1.17 Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Anzer Balı İle Tedavisinin MTT Testi.....	87
4.1.18 Nateglinid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi .....	91
4.1.19 Nateglinid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi.....	95
4.1.20 Nateglinid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Anzer Balı İle Tedavisinin MTT Testi .....	99
4.1.21 Gliklazid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi .....	103
4.1.22 Gliklazid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi .....	107
4.1.23 Gliklazid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Anzer Bal'ı İle Tedavisinin MTT Testi.....	110
4.24 IC50 Değerlerine Göre Deneysel Kullanılacak Dozların Belirlenmesi.....	114
4.2 Flow Sitometri Testi.....	115
4.2.1 Polen, Propolis Ve Anzer Balı'nın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Flow Sitometri Testi .....	115
4.2.2 Vildagliptin/Metformin Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen ,Propolis , Anzer Balı İle Tedavisi .....	117
4.2.3 Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi .....	119
4.2.4 Metformin/Hidroklorür Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi .....	121
4.2.5 Nateglinid Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi Ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi .....	123
4.2.6 Gliklazid Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi Ve Polen ,Propolis , Anzer Balı İle Tedavisi .....	125
4.3 Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi (GC/MS) Analizi.....	127
<b>5.TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>129</b>
<b>6.KAYNAKLAR .....</b>	<b>136</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>142</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

- Şekil 3.1** Flow Sitometri Testinin Canlı, Nekrotik ve Total Apoptotik Hücre Sayıları (Q3-1 Nekrotik Hücre Sayısı, Q3-2 ve Q3-4 Total Apoptoz Hücre Sayısı, Q3-3 Canlı Hücre Sayısı) ..... 21
- Şekil 4.1** 24,48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 25
- Şekil 4.2** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Elde Edilen Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 27
- Şekil 4.3** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon'un Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 29
- Şekil 4.4** 24,48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Elde Edilen Pioglitazon'un Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 31
- Şekil 4.5** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin/Hidroklorür'ün Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 34
- Şekil 4.6** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 35
- Şekil 4.7** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Ortalama Hücre Canlılık Verileri Ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 38
- Şekil 4.8** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyette Nateglinid'in Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 39
- Şekil 4.9** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyette Gliklazid'in Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 42
- Şekil 4.10** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrasında Gliklazid'in Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 43
- Şekil 4.11** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrasında Polenin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 46
- Şekil 4.12** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrasında Polenin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 47
- Şekil 4.13** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolisin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 50
- Şekil 4.14** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Propolisin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 51
- Şekil 4.15** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı'nın Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi..... 54

<b>Şekil 4.16</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Anzer Balı'nın Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri Ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi .....	55
<b>Şekil 4.17</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Polen İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri Ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi .....	58
<b>Şekil 4.18</b>	24, 48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Polen ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi.....	59
<b>Şekil 4.19</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi .....	62
<b>Şekil 4.20</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri Ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi .....	63
<b>Şekil 4.21</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi.....	66
<b>Şekil 4.22</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı ile Tedavisinin Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi .....	67
<b>Şekil 4.23</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton'un Polen İle Tedavisi Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi.....	70
<b>Şekil 4.24</b>	24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Pioglizaton'un Polen İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi.....	71
<b>Şekil 4.25</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton'un Propolis İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi.....	74
<b>Şekil 4.26</b>	24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Pioglizaton'un Propolis İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi.....	75
<b>Şekil 4.27</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton'un Anzer Balı İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi.....	78
<b>Şekil 4.28</b>	24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi.....	79
<b>Şekil 4.29</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Polen İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi.....	81
<b>Şekil 4.30</b>	24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Polen İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi .....	83
<b>Şekil 4.31</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Propolis İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi .....	85

<b>Şekil 4.32</b>	24,48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Propolis İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi .....	86
<b>Şekil 4.33</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Gösterimi.....	89
<b>Şekil 4.34</b>	24, 48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi .....	90
<b>Şekil 4.35</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Polen İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Gösterimi.....	93
<b>Şekil 4.36</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Nateglinid'in Polen İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi.....	94
<b>Şekil 4.37</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Propolis İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Gösterimi.....	97
<b>Şekil 4.38</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Nateglinid'in Propolis İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi.....	98
<b>Şekil 4.39</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Anzer Balı İle Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Gösterimi.....	101
<b>Şekil 4.40</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Nateglinid'in Anzer Balı İle Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi.....	102
<b>Şekil 4.41</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid'in Polen ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Gösterimi.....	105
<b>Şekil 4.42</b>	24,48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Gliklazid'in Polen ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi .....	106
<b>Şekil 4.43</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid'in Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Gösterimi.....	109
<b>Şekil 4.44</b>	24,48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Gliklazid'in Propolis ile Tedavisinde Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi .....	110
<b>Şekil 4.45</b>	24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid'in Anzer Balı ile Tedavisinde Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Gösterimi.....	112
<b>Şekil 4.46</b>	24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Gliklazid'in Anzer Balı ile Tedavisinde Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi.....	114
<b>Şekil 4.47</b>	Polen, Propolis ve Anzer Balı'nın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Flow Sitometri Sonuçları.....	116

- Şekil 4.48** hTERT-HPNE Hücresinin, Pozitif Kontrol, Polen, Propolis ve Anzer Balı'nın 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlılık, Total Apoptosis ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi..... 117
- Şekil 4.49** VM Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı ile Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları..... 118
- Şekil 4.50** VM Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi..... 119
- Şekil 4.51** Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları..... 120
- Şekil 4.52** Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi..... 121
- Şekil 4.53** Metformin/Hidroklorür Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları ..... 122
- Şekil 4.54** Metformin/Hidroklorür Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi..... 123
- Şekil 4.55** Nateglinid Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı ile Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları..... 124
- Şekil 4.56** Nateglinid etken maddeli diyabet tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi..... 125
- Şekil 4.57** Gliklazid Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı ile Tedavisinin Flow Sonuçları..... 126
- Şekil 4.58** Gliklazid Etken Maddeli Diyabet Tabletın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi..... 127

## ÇİZELGE LİSTESİ

### Sayfa

- Çizelge 4.1** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 23
- Çizelge 4.2** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 24
- Çizelge 4.3** 72 saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 24
- Çizelge 4.4** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri..... 25
- Çizelge 4.5** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri ..... 26
- Çizelge 4.6** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 28
- Çizelge 4.7** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 28
- Çizelge 4.8** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 28
- Çizelge 4.9** Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri..... 29
- Çizelge 4.10** Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri ..... 30
- Çizelge 4.11** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 32
- Çizelge 4.12** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 32
- Çizelge 4.13** 72 saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri..... 33
- Çizelge 4.14** Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri..... 33

<b>Çizelge 4.15</b>	Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	35
<b>Çizelge 4.16</b>	24 saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri .....	36
<b>Çizelge 4.17</b>	48 saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri .....	36
<b>Çizelge 4.18</b>	72 saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri .....	37
<b>Çizelge 4.19</b>	Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	37
<b>Çizelge 4.20</b>	Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	39
<b>Çizelge 4.21</b>	24 saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri .....	40
<b>Çizelge 4.22</b>	48 saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri .....	40
<b>Çizelge 4.23</b>	72 saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri .....	41
<b>Çizelge 4.24</b>	Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	41
<b>Çizelge 4.25</b>	Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	43
<b>Çizelge 4.26</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Polen Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonlarda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri .....	44
<b>Çizelge 4.27</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Polen Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri .....	45
<b>Çizelge 4.28</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Polen Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri .....	45
<b>Çizelge 4.29</b>	Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	45
<b>Çizelge 4.30</b>	Polen İle Muamele Edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	47
<b>Çizelge 4.31</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolis Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonlarda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri .....	48

<b>Çizelge 4.32</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolis Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri.....	48
<b>Çizelge 4.33</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolis Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri.....	49
<b>Çizelge 4.34</b>	Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	49
<b>Çizelge 4.35</b>	Propolis İle Muamele Edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri.....	51
<b>Çizelge 4.36</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri.....	52
<b>Çizelge 4.37</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri.....	53
<b>Çizelge 4.38</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri.....	53
<b>Çizelge 4.39</b>	Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	53
<b>Çizelge 4.40</b>	Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri.....	55
<b>Çizelge 4.41</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	56
<b>Çizelge 4.42</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	56
<b>Çizelge 4.43</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	57
<b>Çizelge 4.44</b>	Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	57
<b>Çizelge 4.45</b>	Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri.....	59
<b>Çizelge 4.46</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	60
<b>Çizelge 4.47</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	60
<b>Çizelge 4.48</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	61
<b>Çizelge 4.49</b>	Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	61
<b>Çizelge 4.50</b>	Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri.....	63
<b>Çizelge 4.51</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	64

<b>Çizelge 4.52</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	64
<b>Çizelge 4.53</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri.....	65
<b>Çizelge 4.54</b>	Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	65
<b>Çizelge 4.55</b>	Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri.....	67
<b>Çizelge 4.56</b>	24 saatlik maruziyet sonrası Pioglizaton Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	68
<b>Çizelge 4.57</b>	48 saatlik maruziyet sonrası Pioglizaton Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	68
<b>Çizelge 4.58</b>	72 saatlik maruziyet sonrası Pioglizaton Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	69
<b>Çizelge 4.59</b>	Pioglizaton ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	69
<b>Çizelge 4.60</b>	Pioglizaton ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	71
<b>Çizelge 4.61</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	72
<b>Çizelge 4.62</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	72
<b>Çizelge 4.63</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	73
<b>Çizelge 4.64</b>	Pioglizaton ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	73
<b>Çizelge 4.65</b>	Pioglizaton ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	75
<b>Çizelge 4.66</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	76
<b>Çizelge 4.67</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	76
<b>Çizelge 4.68</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	77
<b>Çizelge 4.69</b>	Pioglizaton ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	77
<b>Çizelge 4.70</b>	Pioglizaton ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	79
<b>Çizelge 4.71</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	80
<b>Çizelge 4.72</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	80
<b>Çizelge 4.73</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	80

<b>Çizelge 4.74</b>	Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	81
<b>Çizelge 4.75</b>	Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri	82
<b>Çizelge 4.76</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	84
<b>Çizelge 4.77</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	84
<b>Çizelge 4.78</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	84
<b>Çizelge 4.79</b>	Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	85
<b>Çizelge 4.80</b>	Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri	86
<b>Çizelge 4.81</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	87
<b>Çizelge 4.82</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	88
<b>Çizelge 4.83</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	88
<b>Çizelge 4.84</b>	Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	89
<b>Çizelge 4.85</b>	Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri.....	90
<b>Çizelge 4.86</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	91
<b>Çizelge 4.87</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	91
<b>Çizelge 4.88</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	92
<b>Çizelge 4.89</b>	Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	92
<b>Çizelge 4.90</b>	Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Sitotoksisite (%) Değerleri.....	94
<b>Çizelge 4.91</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	95
<b>Çizelge 4.92</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	95
<b>Çizelge 4.93</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	96

<b>Çizelge 4.94</b>	Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	96
<b>Çizelge 4.95</b>	Nateglinid ve Propolis Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Sitotoksisite (%) Değerleri .....	98
<b>Çizelge 4.96</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	99
<b>Çizelge 4.97</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	99
<b>Çizelge 4.98</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	100
<b>Çizelge 4.99</b>	Nateglinid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	100
<b>Çizelge 4.100</b>	Nateglinid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Sitotoksisite (%) Değerleri .....	102
<b>Çizelge 4.101</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	103
<b>Çizelge 4.102</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	103
<b>Çizelge 4.103</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	104
<b>Çizelge 4.104</b>	Gliklazid ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri.....	104
<b>Çizelge 4.105</b>	Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	106
<b>Çizelge 4.106</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	107
<b>Çizelge 4.107</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	107
<b>Çizelge 4.108</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	108
<b>Çizelge 4.109</b>	Gliklazid ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	108
<b>Çizelge 4.110</b>	Gliklazid ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	110
<b>Çizelge 4.111</b>	24 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	111
<b>Çizelge 4.112</b>	48 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	111
<b>Çizelge 4.113</b>	72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri .....	111

<b>Çizelge 4.114</b> Gliklazid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri .....	112
<b>Çizelge 4.115</b> Gliklazid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri .....	113
<b>Çizelge 4.116</b> IC50 Değerlerine Göre Deneylerde Kullanılacak Dozların Belirlenmesi .....	114
<b>Çizelge 4.117</b> Polen, Propolis Ve Anzer Balı'nın GC–MS Analizi. ....	128



## SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

---

<b>DM</b>	:	Diabetes Mellitus
<b>DMEM</b>	:	Dulbecco's Modified Eagle Medium (Hücre Kültürü Besiyeri)
<b>GC-MS</b>	:	Gas Chromatography-Mass Spectrometry (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi)
<b>GLİK</b>	:	Gliklazid
<b>hTERT-HPNE</b>	:	Sağlıklı İnsan Pankreas Hücresi
<b>IC50</b>	:	Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyonu
<b>IDF</b>	:	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
<b>MET/HİD</b>	:	Metformin Hidroklorür
<b>MG/ML</b>	:	Miligram/Mililitre
<b>MTT</b>	:	MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)
<b>NAT</b>	:	Nateglinid
<b>OD</b>	:	Optik Density (Optik Yoğunluk)
<b>PIOG</b>	:	Pioglizaton
<b>T1DM</b>	:	Type 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 Diyabet)
<b>T2DM</b>	:	Type 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 Diyabet)
<b>VM</b>	:	Vildagliptin/Metformin Hidroklorür
<b>WHO</b>	:	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

---

## 1. GİRİŞ

Diyabet bugünümüzde bulaşıcı bir hastalık olmamasına rağmen dünyanın en büyük küresel sağlık sorunlarından biri haline gelmiş bulunmaktadır. Bütün bölgelerdeki ülkelerin neredeyse hepsine yayılım göstermiştir. Yayılımı genetik, çevresel ve kültürel farklılıklardan etkilenerek hergün daha da artış göstermektedir. Diyabet, insülin eksikliğinin veya insülinin direnci sebebiyle kan glukoz seviyesinin yükselmesiyle akut ve kronik belirtilerle ortaya çıkan endokrin bir hastalıktır (Jangir ve Jain, 2014). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2013'deki yayınlarına göre göre dünya çapında diyabet hastalığına sahip kişilerin sayısı 382 milyondur. Bu sayı 2035 yılında %55 oranında artış göstererek 592 milyona ulaştığı düşünülmektedir (IDF, 2015). Uluslararası Diyabet Federasyonu 2019 verilerinde ise tüm bölgelerde 463 milyon diyabet hastası olduğu görülmektedir ve 2010 yılında 285 milyona ulaşan bu sayının 2045 yılında 700 milyona yaklaşacağı ön görülmektedir (IDF, 2019). Diyabetin hastalığının Türkiye'de görülme sıklığının ise %8-13 civarında ve yayılımında gün geçtikçe arttığı görülmüyor. Tedavisinde masraflarının yüksek olmasından ve kesin tedavi yönteminde olmamasından dolayı diyabete bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar nedeniyle yeni tedavi yöntemleri araştırılıp bu alanda çalışmalar sürdürülmektedir (Wang ve Ng, 1999). Diyabet tedavisi; diyet, egzersiz, oral hipoglisemik ajanlar ve tip 1 diyabetin başlıca en temel tedavi yöntemi olarak insülin kullanmasını gösterir. Geleneksel olarak bitki tedavileri diabetes mellitus tedavisinde dünya genelinde diyabetikler tarafından kullanılır. Geçmiş zamanlarda şifalı bitkilerin diyabet tedavisinde uzun zamandır kullanılmakta olduğu bilinmektedir (Elavarasi ve ark., 2013).

Ülkemiz ise zengin florasıyla çok fazla sayıda tıbbi ve aromatik bitkiyi bulundurmaktadır. Türkiye'de tedavi amacıyla kullanılan tıbbi bitki miktarı en az 500 civarındadır. Tüm dünyadaki gibi ülkemizde de doğal florada mevcut olan bitkilerin halk arasında tıbbi amaçlı kullanımı gelenekselliğimizin bir simgesi olmuştur (Acıbuca ve Budak., 2017).

Bizim çalışmamızdaki amacımız ise diyabetin bir tedavi yöntemi olan oral antidiyabetik olarak kullanılan beş farklı etken maddeye sahip diyabet tabletlerin sağlıklı insan pankreas hücresi (hTERT-HPNE) üzerindeki etkilerine bakıp

gözlemlenen herhangi bir sitotoksik etkiyi doğal arı ürünleri olan polen, propolis ve Anzer Balı ile tedavi edip sitotoksisite etkisini azaltmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Diyabet Tanımı Ve Tarihçesi

M.S. ikinci yüzyılda Aretaeus; sık su içme isteğini ve sık sık idrar kaybı yaşamayı ve gözle görülür bir şekilde kilo kaybı gibi belirtileri göz önünde bulundurarak ilk kez bu tanımlı yapmıştır. Ama diyabetin eski zamanlarda da var olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu kanıtlardan en eski olanlardan birtanesi ise şudur; M.Ö. 1500'lu yıllarda diyabet ile aynı klinik verilerin gösterildiği eski mısır kitabelerdir. Diyabet ile benzer belirtilerin eski Hintler tarafından kanıtlarda "tatlı idrar" olarak isimlendirilen başka bir kanıt görülmemiştir. Bütün dünyada tanınan tıp bilim insanı İbni Sina günümüzdeki tanım ile benzeterek diyabeti ve diyabet hastalarında görülen diyabetik ülseri ilk defa tanımlamıştır (Patlak, 2002).

Diyabet, "diabetes mellitus" (DM) olarak isimlendirilmesi 17. yy'da Thomas Willis'in diyabet hastalarının idrarlarının tatlı olduğunu gündeme getirmesiyle ortaya çıkmıştır. Şekerli diyabet anlamına gelen "diabetes mellitus" (DM) isimlendirmesi bugün hala kullanılır (Dallas, 2011).

Matthew Dubson 18. yy'da diyabet hastalarının idrarlarının tatlı olduğu kanıtlamıştır. İdrarda bulunan şeker tadını glukoz olarak söylemiştir.

Fehling, 18. yy'da idrarda mevcut şeker kantitatif şeker ölçmüştür (Poretsky, 2010).

Minkowski ve Mering 18. yy'da birlikte yaptıkları çalışmada bir köpeğin pankreasını çıkarttıktan sonra hiperglisemili, fazla su tüketimi, sık idrara yapma ve kilo kaybı gibi bulguları görmüşlerdir. Birlikte yaptıkları bu çalışma ile pankreasın yaşam için oneli önemli olduklarını göstermişlerdir. Diyabet hastalığı ile pankreas arasındaki ilişkinin önemi anlaşılmıştır (Jorgens, 2006). Bu aralarındaki ilişki ile pankreas konulu çok fazla araştırma ve çalışma yapılmıştır.

1800 yılında Paul Langerhans yaptığı bir çalışma ile pankreastan aldığı parçalarda küçük hücre toplulukları olduğu fikrini öne sürmüştür. Görünüşlerinden dolayı hücreleri sinir ağının birer elemanı olarak adlandırmıştır (Jolles ve Langerhans, 2002). James Bertram Collip pankreatik ekstraktlardan ilk insülin izolasyonunu yapmıştır (Shapiro, 2002). Frederic Sanger 1900'lü yılların ortasında insülin amino asit dizilimini ilk bulan bilim adamıdır. Bütün dünyada çok önemli

görülen bu çalışmanın sahibi Sanger'e kimya dalında Nobel ödülü verilmiştir. Ve bu çalışma insülinin klinikte kullanılması için önemli bir rol oynamıştır (Sanger, 1945). Bu önemli buluştan sonra 1982'de rekombinant DNA teknolojisiyle insanlardan insülin üretimine ilk adım atılmıştır. Önemli olan bu çalışmadan önce domuz ve sığır pankreaslarından insülin oluşturulup diyabet tedavisi için kullanılıyordu (Shapiro, 2002). İnsülinin dolaylı olarak kötü etki nedeniyle ortaya çıkan diyabet, hiperglisemik ile devam eden metabolik hastalıkların tanımlanmasıdır. Hipergliseminin, aralıklarla çok fazla organlarda ortaya çıkan hasarların diyabette çok önemli mortalite ve morbidite (ADA, 2014). Diyabetin sebep olduğu metabolik bozukluklar insülinin yaşam faaliyetleri açısından önemli bir hormon olmasından kaynaklanır. İnsülinin eksik olması veya insülinin iskelet kası ve yağ dokusu gibi bölgelerdeki sinyalleri, sinyal iletimi, efektör enzimler ve genlerde oluşan anormal faaliyetlerden insülin direnci rol alır. Diyabet hastalığına sahip kişiler sürekli artarak çağımızın en büyük sorunu haline gelmektedir (Kharroubi ve Darwish, 2015).

## **2.2 Diyabetin Epidemiyolojisi**

### **2.2.1 Dünyada Diyabet Epidemiyolojisi**

Dünya çapında diyabet hastalığı 1980 yılından 2014 yılına kadar ciddi bir oranda artış göstermiştir. 1980 yılında 108 milyon iken 2014 yılında 422 milyon insan diyabet olmuştur. Diyabetin dünya çapındaki yayılımı 1980 yılından bu yana yaklaşık iki katına yükselerek %4,7'den %8,5'e yükselmiştir (IDF, 2017). 2012 yılında diyabet hastalığı 1,5 milyon kişinin ölümüne sebep oldu.2019 yılında ki diyabet ise diyabet yayılımının arttığını ve 463 milyon diyabet hastasının olduğu gösteriyor. 2030 ve 2045 yıllarında da benzer artışlar bekleniyor. 2030 yılında, 578 milyon iken 2045 yılında bu sayının 700 milyon olacağı öngörülmektedir.

Yaşa göre diyabet yayılımı ise, 2019 yılından itibaren artmaya başlamıştır. Benzer şekilde 2030 ve 2045 yıllarında da aynı şekilde artış olacağı tahmin ediliyor. Yayılım 2019 yılında 20-24 yaş aralığında %1.4 görülürken, 75-79 yetişkin yaş aralığında %19.9 olarak görülüyor. 2030 ve 2045 yıllarında da sırası ile %20.4 ve %20.5 olarak görülmesi tahmin ediliyor (IDF, 2019).

### **2.2.2 Türkiye’de Diyabet Epidemiyolojisi**

Türkiye'deki ekonominin büyümesi, yaşam süresinin artması, yaşam koşulları ile birlikte Türkiye'de önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmektedir.

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I Çalışması) 1997 ve 1998 yılları arasında tüm ülkede 540 merkezde mevcut olan 20 yaşın üzerindeki 24788 hastayla çalışılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sonuçlarına baktıldığında Türkiye’de tip 2 diyabet hasta oranı %7,2, BGT hasta oranı ise %6,7 olarak gözlemlenmiştir. TURDEP-I araştırmasından 12 yıl sonra; Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) Ocak 2010 ve Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilde ve 540 merkezde, tekrar 20 yaşın üzerindeki yaş aralığından 26499 kişi ile çalışılmıştır.

TURDEP-II, TURDEP-I çalışmasının sonra tekrar yapılması şeklinde planlanıp aynı çalışma yöntemi ile aynı merkezlerde yapılmıştır. Katılan kişilere yaşam tarzlarını anlamak adına geniş kapsamlı bir yaşam tarzı anketi uygulanmış ve açlık venöz kan örnekleri alınmıştır. TURDEP-II çalışması incelendiğinde Türk yetişkin yaş gruplarında diyabet hastalığının %13,7’ye oranlarında olduğu görülmüştür. Diyabet oranları açısından incelediğimizde Kuzey Anadolu’da %14,5 ile en az, Doğu Anadolu’da ise %18,2 ile en fazla diyabet oranları tespit edilmiştir. TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmaları incelenip karşılaştırıldığında, Türkiye’de 12 yılda diyabet hastalarının %90 oranında artış olduğu görülmüştür (Satman ve ark., 2002).

### **2.3 Diyabetin Sınıflandırılması**

Dünya sağlık örgütü (WHO) tüm dünyada geçerli olan bir sınıflandırmayı kabul etmiş ve bütün ülkelere bu sınıflandırmayı kullanmalarını önermiştir.

Diyabet Dünya sağlık örgütü (WHO)’ne göre temelde 4 sınıfta incelenmiştir.

### 2.3.1 Tip 1 Diyabet

Beta hücrelerinin hasarı, insülin eksikliğinden dolayı meydana gelen immün aracılı bir diyabet çeşidir. Diğer bir şekliyle pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımından dolayı ortaya çıkan bir hastalıktır (ADA, 2010). Tip 1 diyabet 40 yaşından önce görülür ve tip 1 ve tip 2 arasında daha az olan bu tip diyabete sahip bireylerin %10' u olarak görülmektedir (Diabetes UK, 2009).

Tip 1 diyabet Tip 1A ve Tip1B olarak ikiye ayrılır. Tip 1 diyabete sahip hastaların %90'nı otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non- otoimmün (Tip 1B) P-hücre yıkımı görülür.

**Tip 1A Diyabet (Otoimmün)**, Genetik olarak yatkın olan bireylerde çevresel olarak etkileyen faktörlerin etkisi sebebiyle otoimmünite etkilerek P-hücre hasarı aktifleşir. Tip 1A diyabete sahip hastaların serumlarında adacık otoantikörleri pozitif bulunmuştur.

**Tip 1B Diyabet (İdiyopatik)**, Otoimmünitenin dışındaki nedenlere bağlı olarak insülin eksikliğinde ortaya çıkar (Satman ve ark., 2009). Tip 1B (idiyopatik) diyabet hastalarının serumlarının hiç bir evresinde adacık otoantikörleri bulunmaz (Gülman, 2001).

### 2.3.2 Tip 2 Diyabet

İnsüline bağımsız, periferik dokuların insüline karşı dirençlerinin sonucunda ortaya çıkar ve tip 2 diyabet türünde insülin üretimi ve beta hücrelerinin sayısı yeterlidir. Tip 2 diyabet türünün temel sebebi ise insüline karşı oluşturulan dirençtir. Diyabetik popülasyonun %90'ını oluşturur ve genel olarak orta yaş üstü kişilerde görülür (Care, 2004). Yapılan araştırmalarda ve çalışmalarda fazla yağ birikiminin insülin direnciyle ilişkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (Weiss ve ark., 2003).

### 2.3.3 Latent Otoimmün Diyabet (LADA)

Genellikle 30-35 yaşından sonra görülen bu diyabet çeşiti Tip I diyabettki gibi vücudun insülin üreten beta hücrelerini yok etmesiyle ortaya çıkar. Otoimmün olması ve insülin antikorları taşıması sebebiyle tip I diyabete, orta yaş üstü kişilerde bulunmaları nedeniyle tip II diyabet ile benzerlik gösterir. Bunların yanı sıra tip II diyabete kıyasla düşük kardiyovasküler komplikasyon riskine sahiptir (Pes ve ark., 2014).

### **2.3.4 Gestasyonel Diyabet**

Kadınlarda hamilelik döneminde görülen bu diyabet çeşiti glukoz tolerans bozukluğudur (Jovanovic ve Pettitt, 2001). Hamileliğin sık görülen belirtilerinden biri olarak görülen bu hastalığın; yaş, ekonomik durum, ırk, vücut kitle indeksi ve ailedeki diyabetli bireyler gibi çok fazla faktörden oluşabileceği bulunmuştur (Crusell ve ark., 2018).

### **2.4 Diyabet İçin Teşhis Yöntemleri**

Hastaların kandaki glukoz seviyelerini ölçmek için glukoz testleri uygulanır. Kan glukoz seviyeleri, (mg/dl) türünden ölçülüp; açken 100 mg / dl seviyesinin altında kalan kan değerleri normal değer olarak kabul edilir. 100 ila 125 mg / dl seviyeleri arasındaki değerler ise diyabet öncesi kabul edilir. Kan glukoz seviyesi 125 mg/dl'nin üzerinde bir değer ise kişiyi diyabete sahiptir. Hastanın diyabet olduğu kesin kanısına varmak için farklı bir zamanda glukoz testi yapılması zorunludur. Tip 2 diyabetin oluşmasının sebeplerini bulmak amacıyla tiroid kan testleri ve benzer başka testler de yapılabilir. Gebe olan kadınların ise 24-28. haftaları aralığı önemlidir. Gebe olan kadınlarda şekeri ölçmek amacıyla gestasyonel diyabet testi yapılmalıdır (Peters ve ark., 1996).

### **2.5 Diyabet İçin Tedavi Yöntemleri**

Diyabete sahip olan hastaları sürecini takip etmek ve hastalığın yan etkilerini en düşük seviyelere indirmek amacıyla belirli aralıklarla hastaların hastalık süreçleri sağlık kuruluşları tarafından takip edilmelidir.

Farklı alanlardaki uzmanlar bile diyabet hastaları ile ilgilenebilir. Diyabet hastaları düzenli olarak bir çok poliklinik tarafından belirli aralıklarda muayene olmalıdırlar. Özellikle göz ve diş muayesi olmalıdırlar. Gerekli görüldüğü takdirde kardiyolog ve nörolog gibi doktorlarada muayene olmaları gerekebilir. Tip 2 diyabete sahip kişiler ve gebe olan kişiler tedavi süreçlerinde dikkatli ve sağlıklı beslenmeli düzenli olarakta egzersiz yapmalıdırlar. Diyabet hastaları, düzenli beslenme ve egzersiz yaparak sadece hiperglisemiye azaltıp diyabetlerini kontrol altında tutabilirler. Diyabetini kontrol edemeyen kişilere doktorlar genellikle prediyabet, insülin direnci ve polikistik over sendromu tanı teşhisi koyup, sonrasında tedavi amacıyla oral diyabet ilaç tedavisi başlatmaktadır.

Bunlar;

- Alfa-glukosidaz inhibitörleri
- Biguanidler
- Meglitinidler
- Sülfonilüreler
- Tiazolidindionlar
- DPP-4 inhibitörleri dir (Allerge ve ark., 2006; Turner ve ark., 1996).

### **2.5.1 Vildagliptin/Metformin Etken Madde İçeren Diyabet Tablet**

Vildagliptin-metformin kombinasyonu, piyasaya çıkan ilk DPP-4 inhibitörü-metformin kombinasyonudur. Tek başına maksimum seviyede gerekli dozlarda yeterince glisemik kontrol sağlayamayan tip 2 diyabetli hastaların tedavisi için kullanılır. Vildagliptin ve Metformin kombinasyonu dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) enzimini inhibe ederek, aktif inkretin hormonları, glukagon benzeri peptit 1 ve glukoz bağımlı insülinotropik peptit seviyelerini yükseltir. Bu, pankreatik beta hücrelerinden insülin sentezinin ve salınımının artmasına ve pankreas alfa hücrelerinden glukagon salınımının azalmasına yol açar (Tahrani ve ark., 2009).

### **2.5.2 Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet**

Pioglitazon, insülin sekresyonu ve insülin direncini içeren bir dizi metabolik anormallik ile ilişkili bir hastalık olan tip 2 (insüline bağımlı olmayan) diabetes mellitus tedavisi için geliştirilmiş tiazolidinedion ilaç grubunun bir üyesidir. İnsülin direnci, periferik dokuların glikoz kullanımının azalması ve hepatik glikoz çıkışının artmasından kaynaklanır ve tip 2 diyabetli birçok hastada belirgin olmayan önemli bir metabolik anormalliktir. Dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, merkezi obezite ve bozulmuş glukoz metabolizması ile karakterize edilen metabolik sendromun ('sendrom X') önemli bir bileşeni olduğu söylenmektedir. Tiazolidindionlar, karaciğeri ve periferik dokuları insülinin etkilerine karşı hassaslaştırarak etki ederek insülin aracılı glikoz atılımını iyileştirir. Pioglitazon, şekilde tüm hayvan ve insan çalışmalarında oral olarak kullanılmıştır (Gillies ve Dunn., 2000).

### **2.5.3 Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet**

Metformin hidroklorür, tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak dünya çapında yaklaşık 120 milyon kişinin kullandığı biguanid türevidir. Metforminin Hidroklorür ana bir antihiperglisemik ajan olarak hepatik glukoz çıkışını azaltmaktır. Ayrıca, periferik dokularda insülin aracılı glikoz kullanımını artırır, ince bağırsakta glikoz emilimini azaltıp plazma serbest yağ asidi konsantrasyonlarını düşürür, böylece glukoneogenez için substrat kullanılabilirliğini azaltır. Sonuç olarak, tip 2 diyabette kan şekeri konsantrasyonlarını düşürür ve belirgin hipoglisemiye neden olmaz (Cetin ve Sahin, 2016).

### **2.5.4 Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet**

Nateglinid, T2DM'de kaybolan insülin sekresyonunun fizyoloji modelini geçici ve glukozu duyarlı bir şekilde geri kazandıran ve böylece glukozun yemek zamanında kontrolünü sağlayabilen insülinotropik ajandır. Nateglinid, diyabetin erken dönemlerinde yemek zamanındaki fazla glikoz artışını kontrol etmek için monoterapide ve metformin veya glitazonlar gibi tamamlayıcı formlara sahip diğer etki maddeleri ile kombinasyon halinde kullanılabilir (Levien ve ark., 2001).

### **2.5.5 Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet**

Gliklazid, insüline bağımlı olmayan diyabet hastalarının (NIDDM) tedavisinde kullanılan oral bir antihiperglisemik ajandır. Pankreasın  $\beta$  hücrelerini insülin salması için uyararak hareket eden insülin salgılatıcıların sülfonilüre sınıfına aittir. Sülfonilüreler hem bazal insülin sekresyonunu hem de yemekle uyarılan insülin salınımını artırır. Bu sınıftaki ilaçlar dozaj, absorpsiyon hızı, etki süresi, eliminasyon yolları ve hedef pankreatik  $\beta$ -hücre reseptörleri üzerindeki bağlanma yerleri bakımından farklılık gösterir. Sülfonilüreler ayrıca periferik glikoz kullanımını artırır, hepatik glukoneogenezi azaltır ve insülin reseptörlerinin sayısını ve duyarlılığını artırabilir. Sülfonilüreler, insülinde daha az olsa da, kilo alımı ile ilişkilidir. Sülfonilüreler, etki mekanizmaları nedeniyle hipoglisemiye neden olabilir ve bu riski azaltmak için sürekli gıda alımını gerektirir. Yaşlı, zayıf ve yetersiz beslenenlerde hipoglisemi riski artar. Gliklazidin açlık plazma glukozunu, tokluk kan glukozunu ve glukoz kontrolününün 8-10 haftasında glikosile hemoglobin (HbA1c) düzeylerini düşürdüğü görülmüştür. Gliklazid, karaciğer tarafından kapsamlı bir

şekilde metabolize edilir; Metabolitlerin ise %60-70'i idrarla, %10-20'si dışkıyla atılır (Winter ve ark., 2006).

## **2.6 Doğal Arı Ürünleri Polen, Propolis Ve Anzer Balı**

### **2.6.1 Polen**

Arı poleni, gıda ürünü olarak tanımlandıktan sonra, bu ürünün besin değeri oldukça önem kazanmıştır. Yüksek derecede indirgeyici şekerler, esansiyel amino asitler vedoymamış/doymuş yağ asitleri, Zn, Cu, Fe gibi mineraller ve yüksekK/Na oranı ve önemli miktarlarda birçok vitamin: provitamin A, E vitamini (tokoferol), niasin, tiamin, folik asit ve biotin içerir. Bu ürünün bileşenlerin miktarı büyük ölçüde polenin botanik kaynağına bağlıdır. Arı poleni, antioksidan, antiinflamatuvar ve/veya antimikrobiyal ajan gibi birçok sağlık alanında kullanılmaktadır. Klinik değeri olan en göze çarpan terapötik etki, anti-prostatik etkidir. Arı ürünü olan polen bir çok sağlık alanında kullanılmış ve çok fazla olumlu faydaları gözlemlenmiştir. Polen bazlı aşular, saman nezlesine karşı desensitizasyon için çift kör klinik çalışmaları gibi araştırmalarda başarıyla kullanıldı ve bu nedenle daha fazla bu ürünle ilgi çalışmalar yapılması gerekiyor Ayrıca, antianemi, antiaterosklerotik, anti-osteoporoz ve anti-alerjik etkilere dair önemli iddialar var, ancak hayvan çalışmalarından, insan klinik öncesi çalışmaları çok fazla bulunmadığından bu konuyla ilgili net birşey söylenemiyor (Campos ve ark., 2010).

### **2.6.2 Propolis**

Propolis, arıların tarafından çam, meşe, huş, okalptüs, kavak, kestane gibi bir çok farklı ağaçların ve bazı otsu bitkilerin tomurcuk, yaprak ve buna benzer kısımlarından toplanarak mumla karıştırılarak kovanın içerisinde bir çok farklı amaca uygun olarak kullanılan zamk gibi yapışkan, reçinems kokulu ve rengi koyu sarıdan kahverengiye değişen maddedir. Arı ise bu maddeyi, polenle ve başı ile thoraksı arasında bulunan bezlerden salgılamış olduğu enzimlerle muamele ederek kaıştırır.

Propolisin kullanımı M.Ö. 300 yıllara kadar bilinmekle birlikte özellikle Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar, propolisin faydalarından tıpın her alanında yararlandıkları görülüyor. Propolis, immünomodülatör, antitümör, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan gibi bir çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çektiği görülmüştür. Propolis içeren ürünler, ilaç endüstrisi ve sağlıklı gıda olarak bir çok alanda

pazarlanmaktadır. Kimyasal ve biyolojik yöntemlerle birleştirilen etnofarmakolojik yaklaşım, faydalı farmakolojik ipuçları sağlayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle, çalışmalarda, bu arı ürününün kimyasal bileşimi ve bitki kaynakları ile bağışıklık sistemi ve tümör hücrelerine karşı etki mekanizmalarının araştırılması, çalışılması hedeflenmektedir (Sforcin, 2007).

### **2.6.3 Anzer Balı**

Bal, bal arılarının salgıladığı ve bitkilerin özlerinin doğasına salınan veya bazı böceklerin canlı organlarıyla beslenerek salgılarına salınan doğal tatlı bir maddedir (Hepsağ, 2019).

Anzer balı, tıbbi değerinin dünyaca bilinen bir bal olup Türkiye'nin Doğu Karadeniz bölgesindeki bitki örtüsüyle zengin Anzer Yaylasında üretimi yapılmaktadır. Yöre halkı, Anzer balının farenjit, bademcik iltihabı, ülser, yara, sıyrıkların tedavisi gibi bir çok hastalık alanında kullanılabileceğini söylemektedir. Balın tıbbi özelliği, fenolik asitler ve flavonoidler gibi fenolik bileşikler gibi çeşitli ikincil moleküllerden ortaya çıkmaktadır. Polifenoller, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antifungal ve antikanserojenik ve anti-diyabetik aktivite gibi biyolojik alanda balın faydalarından yararlanır (Malkoç ve ark., 2017).

## **2.7. Sitotoksosite İçin Uygulanan Yöntemler**

### **2.7.1 MTT Testi**

MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) tetrazolyum testi, canlı hücrelerin metabolik aktivitesini anlamada yardımcı olan bir kalorimetrik testtir (Meerloo ve ark., 2011).

Bu MTT testinde gerçekleşen tepkime sırasında ortamdaki canlı hücrelerin sayısı ile orantılı olarak renk değişimi ortaya çıkar. Bu testte farklı numaralarda kuyucuklara ekimi yapılan hücreler belli bir süre de etkisi belirlenmek istenen madde ile maruz edilir. MTT çözeltisinin uygulanması sonucunda oluşan formazan kristalleri suda çözüldükten sonra kuyucuklar spektrofotometre ile saptanır. Spektrofotometrede okunan sayısal verilerin (O. D) büyüklüğü MTT çözeltisinin yoğunluğu, maruziyet süresi, canlı hücre sayısı ve bu hücrelerin metabolik aktiviteleri gibi birçok faktörle ilişkilidir. (Riss ve ark., 2006).

## **2.8 Apoptoz Ve Nekroz Hücre için Uygulanan Test**

### **2.8.1 Flow Sitometri**

Akış sitometrisi, bir detektör sisteminden "akan" tek hücreleri ölçer. Süreç, ilgilenilen hücre popülasyonunu karakterize etmek için kullanılan hücre yüzeyi belirteçlerine özgü floresan etiketli antikoların seçilmesiyle başlar. Bu hücre yüzeyi belirteçleri, genellikle farklılaşma kümesi (CD) işaretleri olarak adlandırılan glikoproteinlerdir ve hücre alt popülasyonlarını ayırt etmeye yardımcı olurlar. Akış sitometrisi, periferik kan, kemik iliği aspiratları, deri biyopsileri ve doku kültürü hücre dizileri dahil olmak üzere çeşitli dokularda gerçekleştirilebilir. Numune, ilgili hücreleri izole etmek için örneğin enzimatik bozunma, santrifüjleme ve/veya süzme yoluyla işlenir ve elde edilen hücre sel süspansiyon, flüoresan antikolarla "lekelenir". Tek hücre süspansiyonu daha sonra akış sitometresine, çözeltinin yolunu hedefleyen bir lazere doğru akan, kılıf sıvısı adı verilen hücre siz bir tampon çözeltisine sokulur. Çünkü borudan sıvı akışı laminer veya levha benzeri ve yolu boyunca tüpün çapı daraldığı için, hücre ler lazere yaklaştıkça tek sıra halinde dizilmeye zorlanır. Florofor adı verilen antikora bağlı floresan kimyasal, her akış sitometresinde bulunan lazerin spesifik dalga boyuna göre seçilir. Hücrelerin yüzeyinde seçili işaretleyici varsa, bağlı antikor-florofor lazer enerjisini emecek ve hücre ler lazerden geçerken onu belirli bir ışık dalga boyu olarak serbest bırakacaktır. Yayılan ışık, çeşitli dalga boylarına duyarlı bir optik sistem tarafından algılanır ve birden fazla yüzey işaretçisinin bilgilerini aynı anda okunmasına ve bitişik bir bilgisayar tarafından toplanmasına olanak tanır. Daha sonra hücre popülasyonlarının dağılımını bir, iki veya üç boyutlu formatlarda grafiksel olarak ortaya çıkarır (Jahan ve ark., 2012).

### **2.9. Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi (Gc-Ms)**

Gaz kromatografisi ve kütle spektrometresi olarak iki temel bölümden oluşur. Gaz kromatografisi, molekül ayrımıyla ilgili özellikleri kolonun boyutlarına (uzunluk, çap, film kalınlığı) ve ayrıca faz özelliklerine bağlı olan bir kılcal kolon kullanır. Numunedeki farklı moleküllerİ kimyasal özelliklerine göre kolonun uzunluğu boyunca hareket ederken moleküllerin ayrılması sağlanır. Moleküller kolon tarafından tutulur ve daha sonra farklı zamanlarda kolondan ayrıştırılır ve bu, kütle spektrometresinin akış yönünde iyonize molekülleri yakalamasına, iyonize etmesine, hızlandırmasına, sapmasına ve ayrı ayrı algılamasına izin verir. Kütle spektrometresi

molekülleri iyonize parçalara ayırarak ve bu parçaları kütle-yük oranını tespit ederek uygular. Beraber kullanılan bu iki bileşen, her iki ünitenin de ayrı ayrı kullanılmasına göre çok iyi seviyede madde tanınmasına olanak sağlar. Belirli bir molekülün tek başına gaz kromatografisi veya kütle spektrometrisi ile doğru bir şekilde tanımlanması mümkün değildir. Farklı moleküllerin gaz kromatografisinde ve kütle spektrometresinde aynı şekilde davranması mümkün olmadığından iki işlemin birleştirilmesi hata riskini azaltır. Bu sebeple bir GC-MS analizinde karakteristik bir alıkonma zamanında tanımlayıcı bir kütle spektrumu görüldüğünde, tipik olarak ilgili analitin numunede olduğu kesinliğini artırır.

GC-MS cihazı GC inlet, interface, iyon kaynağı, kütle analizörü, dedektör, vakum sisteminden oluşur.

Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) cihazı, kimyasal karışımları ayırır. Bileşenleri moleküler seviyede tanımlar. GC-MS analizinde sıvı, katı ve gaz numuneleri üzerinde çalışmak çalışılabilir. Ancak temel olarak uçucu ve yarı uçucu bileşikler için sınıflandırmak için kullanılmaktadır (Anonim, 2023).

### **3. MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1 Kullanılan Cihazlar**

##### **3.1.1 Laminar Kabin**

Hücrelerin besiyer içine ekimi, deney solüsyonlarının hazırlanıp culture eklenmesi ve bu işlemler sırasında oluşabilecek kontaminasyonu engellemek için Clean Air by Baker BioVanguard B Greenline laminar kabin kullanılmıştır. Kabin kullanıma hazır edilmesi için çalışmaya başlamadan önce 30 dakika UV ışına maruz bırakıldıktan sonra %70'lik etanol ile temizlenmiştir. Çalışmalarımız bittikten sonra tekrar kabin içerisi %70'lik etanol ile temizlendikten 30 dakika UV ışınla steril edilmiştir.

##### **3.1.2 Karbondioksit (CO<sub>2</sub>)'li Etüv**

Hücrelerin besiyere ekimi gerçekleştirildikten sonra gelişimlerini devam ettirebilmeleri için uygun sıcaklık, nem ve uygun pH ortamında ihtiyaçları vardır ve kültürlerin. Hücrelerdeki bu asit-baz dengesini ayarlamak için inkübatöre CO<sub>2</sub> verilmektedir. Çalışmalarımızda CO<sub>2</sub> inkübatörü olarak Memmert İnco 108 kullanılmıştır. İnkübatörün nem oranı ise, içerisine steril su koyulan bir kap ile sağlanmıştır.

##### **3.1.3 Mikroplaka Okuyucu**

96-kuyucuklu plakalara ekimi yapılan hücrelerin kimyasalla maruziyetinden sonra sitotoksik etkilerinin ve hücre canlılığı oranının sayısal verilerle ölçülmesinde kullanılan bir yöntem olan MTT testi sonuçlarının belirlenmesinde BioTek marka Elx800 model mikroplaka okuyucu kullanılmıştır. Cihazda 570 nm'de absorbans değerleri ölçülerek değerlendirme yapılmıştır.

##### **3.1.4 Hücre Sayım Cihazı**

Çalışmalarımızda kullanılan hücreler standard tripan mavisi boyası ile boyanarak canlı, ölü ve toplam hücre sayısını İnvitrogen marka hücre kültür sayımı cihazı ile belirlenmiştir.

##### **3.1.5 Invert Mikroskop**

ZEISS marka Primo Vert model invert mikroskop ile ekimi yapılan hücrelerin kültürleri devam ederken çoğalmalarının ve morfolojilerinin incelenmesinde kullanılmıştır.

### **3.1.6 Santrifüj**

Hücreleri çöktürmek amacıyla MPW marka santrifüj kullanılmıştır.

### **3.1.7 Shaker**

Stuart marka SSL3 model shaker bazı solüsyonların suspense olması için çalkalamak amacıyla kullanılmıştır.

### **3.1.8 Vorteks Karıştırıcı**

Çalışmada kullanılan kimyasalın hazırlanması sırasında, konsantrasyonların homojenize edilerek karıştırılması amacıyla BioCote (Stuart SA8) marka vorteks kullanılmıştır.

### **3.1.9 Flow Sitometri Cihazı (Akan Hücre Ölçer)**

Yapılan çalışmada hücre popülasyonunda apoptotik (kontrollü hücre ölümü), nekrotik (hücrelerin dışarıdan gelen uyarılar sonucu hasar görmesi, ölmesi) ve canlı hücre sayılarının kantitatif olarak belirlenmesi için BD Biosciences marka FACS Aria I cell Sorter model cihaz kullanılmıştır.

### **3.1.10 Aspirasyon Cihazı**

MTT testinde kuyuculardaki kimyasalları aspire etmek amacıyla BTM Life 7E-A marka aspirasyon cihazı kullanılmıştır.

### **3.1.11 Hassas Terazi**

Deneylelerimiz sırasındaki kullanılan maddeleri tartmak amacıyla Radwag AS 220 R2 marka hassas terazi kullanılmıştır.

### **3.1.12 Gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GC/MS)**

Anzer balı, polen ve propolis bileşenleri GC-MS (GC/MS-QP2010 Ultra Shimadzu marka) cihazı yardımıyla belirlendi.

## **3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler**

### **3.2.1 Azot Tankı**

Hücreler başka çalışmalarda da kullanılmak üzere saklanmak istendiğinde, azot tankı içerisinde dondurularak saklanır.

### **3.2.2 Ultra Salin A**

Hücreleri kültür kaplarından ayırma işlemi yapılmadan önce ve besiyeri aspire edildikten sonra, Lonza marka ultra salin ile hücreler yıkanmıştır. Buradaki amaç besiyeri içerisinde yüzeyde mevcut olan kimyasalları uzaklaştırmaktır.

### **3.2.3 Tripsin-EDTA**

Hücre pasajlanması ve hasatı sırasında hücrelerin kaplarından ayrılmasını sağlaması için, Lonza marka Tripsin-EDTA solüsyonu uygulanmıştır.

### **3.2.5 Tripan Mavisi**

Hücre ekiminin yapılmasında ve testlerde kullanılacak uygulama gruplarının hazırlanmasında, hücre sayısını belirlemek ve hücre canlılığını ölçmek için hücreler Gibco marka tripan mavisi ile boyanmıştır.

### **3.2.6 Dimetil Sülfoksit (DMSO)**

Hücreleri uzun süre saklamak amacıyla dondurma işleminde ve MTT testinde çözücü olarak kullanılır. Çalışmalarımız da Gibco marka DMSO kullanılmıştır.

### **3.2.7 Penisilin/Streptomisin Antibiyotigi**

Gibco marka penisilin/streptomisin besiyeri hazırlarken kullanılan solüsyondur.

### **3.2.8 Thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT)**

Çalışmamızda Gibco marka thiazolyl blue tetrazolium bromide kullanılmıştır. Hücre canlılığı ve sitotoksitenin tespit edilmesinde kullanılan, canlı hücrelerde suda çözünmeyen formazana dönüştürülen sarımsı bir tetrazol çözeltisi ortaya çıkmaktadır. Yoğunluk kolorimetrik olarak 570 nm'de sonuç vermektedir.

### **3.2.9 Annexin V-FITC / 7-AAD Apoptoz Tespit Kiti**

Annexin V-FITC ve non-vital boya olan propidium iodide ile aynı zamanda boyanan hücreler, canlı hücreler (FITC- PI-), total apoptotik veya nekrotik hücrelerin (FITC+PI+) birbirinden ayırt edilmesini sağlar. Flow sitometri için Elabscience marka test kiti kullanılmıştır.

### **3.2.10 Fetal Bovine Serum (FBS)**

Fetal Bovine serum, hücre kültür çalışmalarında hücrelerin çoğalması amacı ile kullanılan zengin bir protein çözeltisidir. İçinde hormonlar, enzimler, hücrenin büyümesi ve çoğalmasını sağlayan büyüme faktörleri, yüzeylere tutunabilmesini

sağlayan hücrelerarası matris proteinleri bulunur. Çalışmamız için Gibco marka FBS kullanılmıştır.

### **3.1.11 Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

Flow sitometri çalışmamızda pozitif kontrol olarak Gibco marka Hidrojen Peroksit kullanıldı.

## **3.3 Hücre Kültürü**

### **3.3.1 Kullanılan Hücre Hattı**

Yaptığımız tez çalışmasında in vitro model olarak hTERT-HPNE sağlıklı insan pankreas hücresi kullanılmıştır.

Çalışmamızda normal bir pankreas hücresi olan hTERT-HPNE hücreleri üzerinde farklı etken maddelere sahip beş tane diyabet tabletin sitotoksik, apoptotik-necrotik etkinlerinde meydana gelen sitotoksik etkilerin polen, propolis ve Anzer balı ile iyileştirilmesi amaçlanmıştır.

### **3.3.2 Hücre Kültürünün Yönetimi**

hTERT-HPNE hücreleri, DMEM etüv ortamı 37°C'de, %95 nem içeren ve %5 CO<sub>2</sub>'li inkübatörde kültür kaplarında çoğalmışlardır. Hücrelerin günlük kontrolleri mikroskop ile yapılmış ve besiyerleri üç günde bir yenilenmiştir.

### **3.3.3 Hücrelerin Çözülmesi**

hTERT-HPNE hücreleri, deneyin yapılacağı güne kadar, -80°'de saklanmıştır. Kültür zamanı geldiğinde, -80°'de dondurulmuş hücreleri kullanılmak için çözülmüş kullanılacak kültür kabına ekim gerçekleştirilmiştir. Hücrenin çözülmesi için gerekli kimyasallar hazırlanmıştır. Hücreler 37°C'lik su banyosunda çözülmüştür. Çözünen hücreler laminar kabin içinde 15 ml'lik santrifuj tüpüne koyulup üzerine besiyeri ekledikten sonra 1000 rpm'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işeminin ardından tüpün dibinde yaklaşık 100 µl kalacak şekilde süpernatant atılmıştır. Dipte kalan pelleti elle süspanse ederek taze besiyeri eklenmiş ve homojen hale getirilmiştir. Sonrasında ise hücreler uygun flaska aktarılıp ekimleri yapılmıştır. Flask, 37°C'de, %95 nemde, %5 CO<sub>2</sub>'li inkübatöre bırakılmıştır. Her gün mikroskop altında hücre canlılığına bakılıp ve 3 günde bir besiyeri değiştirilmiştir. Hücreler konfluent (%70-80 yoğunluk) olana kadar bu işleme devam edilmiştir.

### 3.3.4 Hücrelerin Pasajlanması

Hücreler konfluentliğe ulaştığında, kültür kabından alınarak yeni kültür kaplarına ekim işlemi gerçekleştirilmiştir. Flaskta mevcut olan besiyeri aspire ettikten sonra hücreler ultrasalin ile yıkanıp ve ultrasalin tekrar aspire edilmiştir. Son olarak ise hücrelere tripsin eklenip flask 5 dk 37°C'lik CO<sub>2</sub> inkübatörde bekletilmiş ve hücreler kaldırılmıştır.

Flaskta mevcut olan karışıma birkaç kez pipetle pipetaj yapılmış ve 15 ml'lik falkon tüpüne aktarılıp santfirüj işlemi yapılmıştır. Dipte yaklaşık 100 µl hücre bırakılmış ve süpernatant atılmıştır. Tüpte kalan pellet süspanse edilip üzerine taze besiyeri eklenmiştir. Aynı miktarlarda hücre karışımı ve tripan blue boyası karıştırılmış ve boyanmış olan hücreler hücre sayım cihazına aktarılarak cihazda ölçümü yapılmıştır. 1 ml'deki canlı hücre sayısı, ölü hücre sayısı ve canlılık değerleri tespit edilmiştir. Hücre sayısı formüle göre hesaplanıp yeni kültüre ne kadar ekim yapılacağı hesaplandıktan sonra ekim gerçekleştirilmiştir. Ekimi gerçekleştirilen hücre 37° inkübasyona tekrar bırakılmıştır. Flasktaki hücreler mikroskopta incelendiğinde, hücre çoğalmasını iyi olduğu görülünceye kadar 3 günde taze besiyer değişikliği yapılmıştır. Yeterli çoğunluğa ulaşıncaya kadar tekrar tekrar ekim yapılmıştır. Çalışmada kullanılan hücrelerden fazlası dondurularak -80°'e tekrar bırakılmıştır.

### 3.3.5 Hücrelerin Dondurulması

Hücrelerin tekrarlı olarak pasajlanması hücrede bazı değişikliklere neden olabilir bu nedenle, uzun süre ekimi yapılan hücreler ilk hücrelerden farklı karakterlerde olabilirler. Bu durumun engellemek için fazla hücreler için dondurma işlemi yapılmıştır. Hücreler tüplerde 1 ml'de bir milyon olacak şekilde planlanıp, FBS ve DMSO içerisinde 9:1 oranında tüplere aktarılmışlardır. Tüpler önce 2-3 saat – 20°'de tutulmuş, daha sonra -80°'e aktarılmıştır.

### 3.3.6 Deneyin Planması ve Deney Grupları

Deneylerimiz için;

- Negatif kontrol
- Pozitif kontrol
- 5 farklı etken maddeli diyabet tabletlerin ayrı ayrı hücre ile maruziyeti

- Polen propolis ve Anzer Balı'nın ayrı ayrı hücre ile maruziyeti
- 5 farklı etken maddede ayrı ayrı polen, propolis ve Anzer Balı tedavisi yapmak üzere 22 farklı grupta çalışmalarımızı gerçekleştirdik.
- MTT testinde pozitif kontrol hariç bütün gruplar 24,48 ve 72 saatlik maruziyette çalışılmıştır.
- Flow sitometri testinde ise bütün gruplar MTT testinde belirlenen IC50 değerlerine göre tek konsantrasyon olarak 48 saatlik maruziyet süresi çalışılmıştır.

### **3.3.6.1 Negatif Kontrol Grubu**

Herhangi bir etkinin beklenmediği gruptur. Negatif kontrol grubundaki hücreler yalnızca besiyeri içerir. Beş farklı etken maddeli diyabet tabletin hücreler üzerinde oluşturdukları olası sitotoksik etkilerin ve bu etkilerin polen, propolis ve Anzer balı ile iyileştirilmesi işleminin karşılaştırılması için kontroldeki hücreler diyabet tabletlerin çözücüsü olan saf su ile muamele edilmiştir.

### **3.3.6.2 Pozitif Kontrol Grubu**

Hücrelerin DNA'da oluşturdukları hasarın tespit edilmesi ve diğer gruplar ile karşılaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. Bu gruptaki hücreler bir oksitadif ajan olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 µM) ile 30 dakika maruz edilmiştir.

### **3.3.6.3 Beş Farklı Etken Maddeli Diyabet Tablet, Polen, Propolis ve Anzer Balı Grubları**

- Polen + hTERT-HPNE
- Propolis + hTERT-HPNE
- Anzer Balı + hTERT-HPNE
- Vildagliptin/Metformin etken maddeli diyabet tablet + hTERT-HPNE
- Pioglitazon etken maddeli diyabet tableti + hTERT-HPNE
- Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet + hTERT-HPNE
- Nateglinid etken maddeli diyabet tablet + hTERT-HPNE
- Gliklazid etken maddeli diyabet tablet + hTERT-HPNE
- Vildagliptin/Metformin etken maddeli diyabet tablet + polen + propolis + Anzer Balı

- Pioglizaton etken maddeli diyabet tableti + polen + propolis + Anzer Balı
- Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet + polen + propolis + Anzer Balı
- Nateglinid etken maddeli diyabet tablet+ polen + propolis + Anzer Balı
- Gliklazid etken maddeli diyabet tablet+ polen + propolis + Anzer Balı

### 3.4 Hücre Canlılığı Ve Sitotoksisite

#### 3.4.1 MTT Testi

96 kuyucuklu kültür kaplarındaki her bir kuyucuğa 200 µl besiyeri içerisinde  $1 \times 10^4$  hücrenin ekimi gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin normal hallerini almaları için 1 gün  $37^\circ\text{C}$ 'de  $\text{CO}_2$  inkübatöründe bekletilmiştir. Süre sonunda hücrelerin besiyerleri değiştirilmiştir. Hücreler deney gruplarında belirtildiği şekilde saf su (negatif kontrol) ve ilk olarak beş farklı etken madde içeren diyabet tablet konsantrasyonlarını ve polen, propolis ve Anzer Balı'nı hücreye uyguladıktan sonra ise polen, propolis ve anzer balını etken madde içeren hücre ile maruz edilmiş ve  $37^\circ\text{C}$ 'de  $\text{CO}_2$  inkübatörüne kaldırılmıştır. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda, kuyucuklara PBS içerisinde hazırlanmış %5'lik MTT solüsyonundan 20 µl eklenmiştir. Kültür kabındaki hücreler 3 saat  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübatörde bekletilmiştir. Süre sonunda içerisinde MTT bulunan besiyeri aspire edilerek formazan kristallerinin çözülmesi için 100 µl DMSO eklenmiş ve 10 dk bekletilmiştir. Kuyucuklardaki mor renkli solüsyonun absorbansı 570 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Negatif kontrol ve farklı etken maddeler içeren diyabet tabletler ve diğer deney gruplarına ait tüm maruziyet sürelerinin hücre canlılığı ve sitotoksisitesi de aşağıdaki formüller ile hesaplanmıştır.

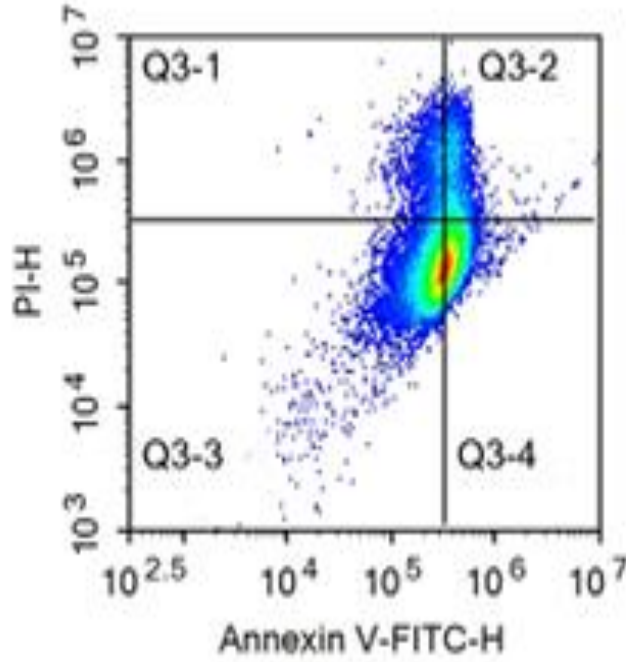
**Hücre canlılığı** = (Ortalama doğrulanmış mualeme kuyucuğunun absorbans değeri/Ortalama doğrulanmış kontrol kuyucuğunun absorbans değeri) x100.

**Sitotoksisite (%İnhibisyon)** =  $100 - (\text{Ortalama doğrulanmış mualeme kuyucuğunun absorbans değeri} / \text{Ortalama doğrulanmış kontrol kuyucuğunun absorbans değeri}) \times 100$ .

### 3.5. Apoptoz Ve Nekroz Hücre Testi

#### 3.5.1 Flow Sitometri

MTT testinde belirlenen IC50 değerlerine göre tek konsantrasyon ve 48 saat maruziyet süresi çalışmak için her biri  $1 \times 10^6$  hücre içeren 25 cm<sup>2</sup>'lik flakslara belirlenen gruplarda belirlenen konsantrasyonlarda ekim gerçekleştirildi. Kültür ortamına uyum sağlamak için 37°C'de %5 CO<sub>2</sub> içinde 24 saat inkübe edildi. Daha sonra hücreler 2 kez 2 ml soğuk PBS ile yıkandı ve her bir kuyucuğa 500 uL tripsin-EDTA solüsyonu eklendi. Daha sonra hTERT-HPNE hücrelerine 50 uL Annexin V ve 70 uL propidyum iyodür ilave edildi, ardından karanlıkta oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. hTERT-HPNE hücreleri, akış sitometrisi (BD FACSCalibur) ile analiz edildi.



**Şekil 3.1** Flow Sitometri Testinin Canlı, Nekrotik ve Total Apoptotik Hücre Sayıları (Q3-1 Nekrotik Hücre Sayısı, Q3-2 ve Q3-4 Total Apoptoz Hücre Sayısı, Q3-3 Canlı Hücre Sayısı)

### **3.6 Gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GC/MS) analizi**

Anzer balı, polen ve propolis bileşenleri GC-MS (GC/MS-QP2010 Ultra Shimadzu marka) cihazı yardımıyla belirlendi. Hedef bileşiklerin ayrılması için 0,25 m kalınlık, 30,0 m uzunluk ve 0,25 µm çapında Restek- RTX-5MS kolonu kullanıldı. Sütun ve enjeksiyon portunun sıcaklığı 60 °C'dir; 320 °C bölünmüş enjeksiyon kabul edildi. Numuneler, alete beslenmeden önce 1/10 oranında seyreltildi. Örneklerin değerlendirilmesi niteliksel olarak % alan dağılımına göre yapılmıştır. Kimlik bolluğu, W9N11 kütüphanesi tarafından kullanıldı.



#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

5 farklı etken madde içeren diyabet tabletlerinin pankreas hücre kültüründe sitotoksik ve apoptoz etkilerinin bulunup bulunmadığı ve bulunan sitotoksik etkinin polen, propolis ve Anzer balı ile iyileştirme yapmayı amaçlamak amacıyla uygulanan MTT Testi ve Flow Sitometri Testi'nin sonuçları aşağıda verilmiştir. Bu testlerden elde edilen sonuçlar detaylı bir şekilde grafiklendirilip tabloları oluşturulmuş istatistiksel olarak hesaplanmış ve yorumlanmıştır.

##### 4.1. MTT Testi

MTT Testi ile bütün deney gruplarının maruziyet süreleri sonunda, kuyucuklardaki canlı hücrelerin oranını nasıl etkilediği belirlenmiştir. 96 kuyucuklu kültür kaplarına her bir kuyucukta  $10^4$  hücre olacak şekilde hTERT-HPNE hücreleri ekilmiştir. Hazırlanan deney grupları 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerinde hücrelere uygulanmış ve uygulamadan sonra MTT testi protokolündeki işlemler gerçekleştirilmiştir. Son olarak 570 nm'de mikropilaka okuyucu ile absorbans değerleri okunmuştur.

##### 4.1.1 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresindeki Etkisinin MTT Testi

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.1, 4.2, 4.3).

**Çizelge 4.1** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.121	-
0	0.878	0.757
0.156	0.803	0.682
0.312	0.714	0.593
0.625	0.705	0.584
1.25	0.648	0.527
2.5	0.538	0.417
5	0.407	0.286
10	0.388	0.267
20	0.297	0.176

**Çizelge 4.2** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletın Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.120	-
0	0.551	0.431
0.156	0.535	0.415
0.312	0.461	0.341
0.625	0.447	0.327
1.25	0.381	0.261
2.5	0.373	0.253
5	0.301	0.181
10	0.235	0.115
20	0.214	0.094

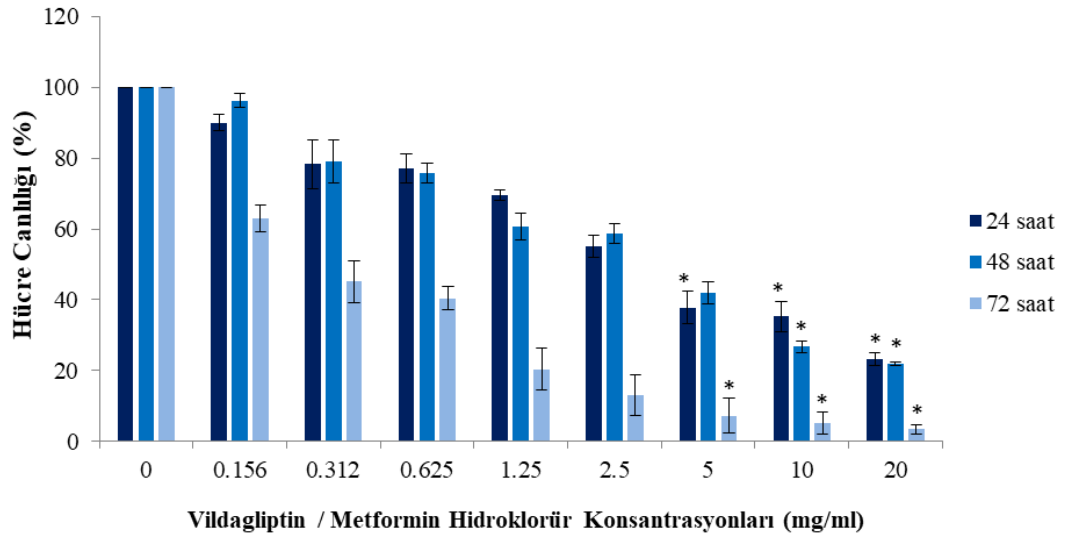
**Çizelge 4.3** 72 saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletın Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.095	-
0	0.634	0.539
0.156	0.435	0.340
0.312	0.338	0.243
0.625	0.313	0.218
1.25	0.205	0.110
2.5	0.165	0.070
5	0.134	0.039
10	0.123	0.028
20	0.113	0.018

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafikleştirilmiştir (Şekil 4.1).

**Çizelge 4.4** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0	100	100	100
0.156	90.09	76.18	63.08
0.312	78.34	74.08	45.08
0.625	77.15	70.94	40.45
1.25	69.62	65.97	20.41
2.5	55.09	62.30	12.99
5	37.78	41.10	7.24
10	35.27	21.47	5.19
20	23.25	18.59	3.34



**Şekil 4.1** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (p<0.05)

Yapılan MTT testinde Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet'in hTERT-HPNE hücrelerine 24 saatlik maruziyeti sonucu hücre canlılık değerlerinin belirlenen konsantrasyon artışına bağlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Hücre canlılığındaki bu azalma en yüksek üç konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığında gözlenen bu düşüşlerden en yüksek üç konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.1).

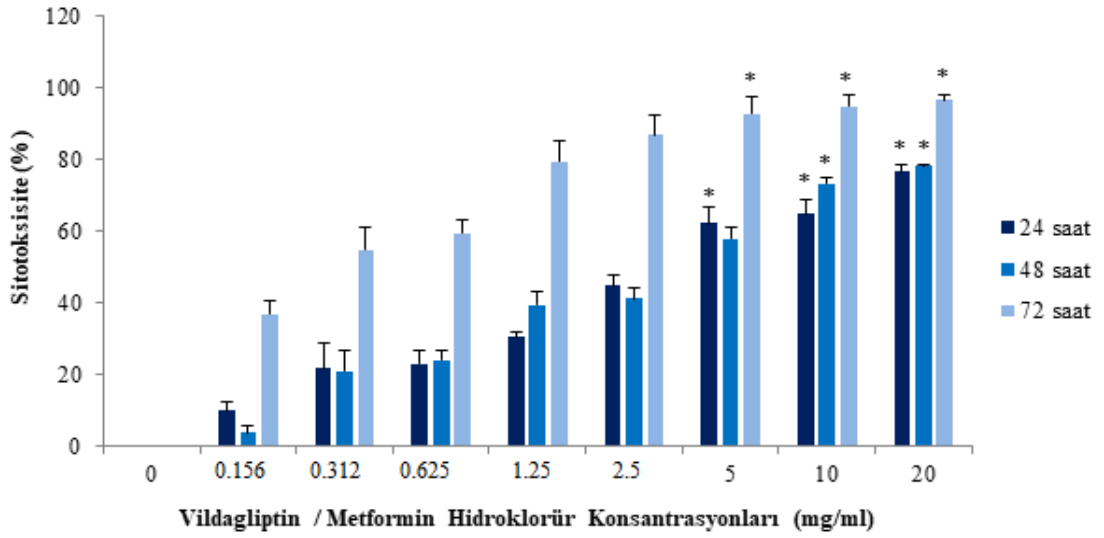
48 saatlik maruziyet süresinde ise yine aynı şekilde konsantrasyon artışına bağlı olarak hücre canlılığında düşüşler tespit edilmiştir. En yüksek üç konsantrasyonda hücre canlılığı %50' nin altına düşmüştür. Test edilen bu düşüşlerden en yüksek iki konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.1).

72 saatlik MTT analizinde ise diğer muamele süreleri gibi konsantrasyon artışına bağlı hücre canlılığının azaldığı görülmektedir. Hücre canlılığı 24 ve 48 saat maruziyet sürelerine göre hücre canlılığında ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir. Hücre canlılığı en küçük yedi konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşlerden en yüksek üç konsantrasyon negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.1).

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etkin Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.5). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.2).

**Çizelge 4.5** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etkin Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

<b>Konsantrasyonlar (mg/ml)</b>	<b>24 saat Sitotoksosite (%)</b>	<b>48 saat Sitotoksosite (%)</b>	<b>72 saat Sitotoksosite (%)</b>
0	0	0	0
0.156	9.91	3.71	36.92
0.312	21.66	20.88	54.92
0.625	22.85	24.13	59.55
1.25	30.38	39.44	79.59
2.5	44.91	41.30	87.01
5	62.22	58.00	92.76
10	64.73	73.32	94.81
20	76.75	78.19	96.66



**Şekil 4.2** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Elde Edilen Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet'in hTERT-HPNE hücresi ile 24 saat maruziyeti sonucunda sitotoksosite değerlerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Negatif kontrol ile kıyaslandığında sitotoksosite değerlerinde bu artış en yüksek üç konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur(p<0.05) (Şekil 4.2).

48 saat maruziyet sonunda ise hesaplanan sitotoksosite değerlerinde 24 saat ile aynı şekilde konsantrasyon artışına bağlı olarak artış vardır. Bu uygulama süresinde en yüksek iki konsantrasyondaki sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.2).

Son olarak 72 saat maruziyet süresinde ise diğer maruziyet sürelerine oranla önemli sitotoksik artışlar gözlemlenmiştir. Bu artışlardan en yüksek üç konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur(p<0.05) (Şekil 4.2).

#### 4.1.2 Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tablet'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.6, 4.7, 4.8).

**Çizelge 4.6** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tabletinin Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.090	-
0	0.460	0.370
0.187	0.385	0.295
0.375	0.364	0.274
0.75	0.350	0.260
1.5	0.338	0.248
3	0.330	0.240
6	0.283	0.193
12	0.280	0.190
24	0.156	0.066

**Çizelge 4.7** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tabletinin Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.064	-
0	0.446	0.382
0.187	0.355	0.291
0.375	0.347	0.283
0.75	0.335	0.271
1.5	0.316	0.252
3	0.302	0.238
6	0.221	0.157
12	0.146	0.082
24	0.135	0.071

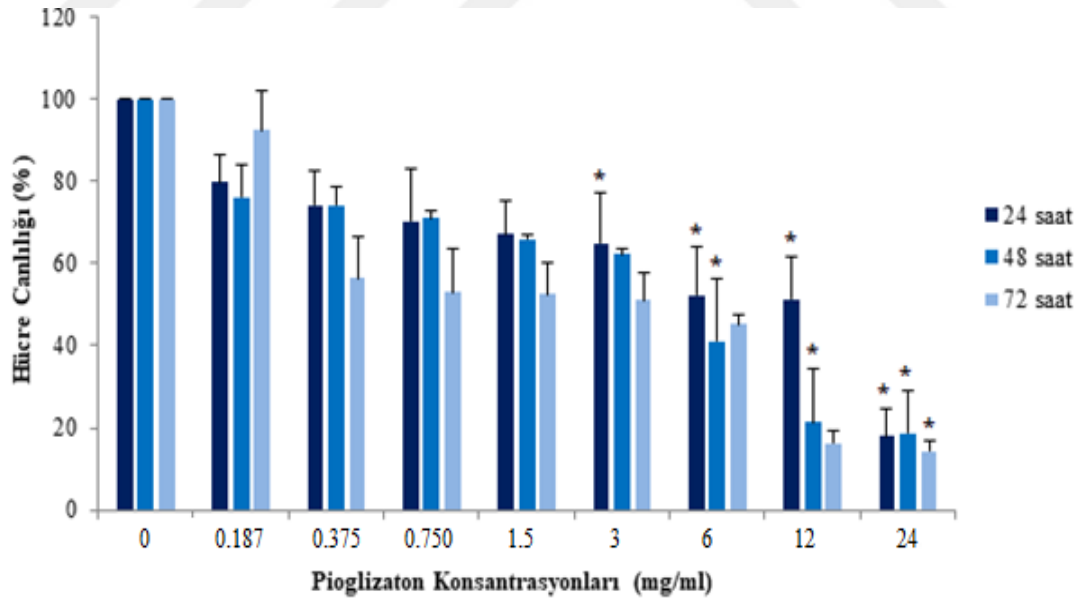
**Çizelge 4.8** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon Etken Madde İçeren Diyabet Tabletinin Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.058	-
0	0.365	0.307
0.187	0.342	0.284
0.375	0.231	0.173
0.75	0.221	0.163
1.5	0.219	0.161
3	0.215	0.157
6	0.197	0.139
12	0.108	0.050
24	0.102	0.044

Pioglizaton Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.9'da gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.3).

**Çizelge 4.9** Pioglizaton Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre Canlılığı (%)	48 saat Hücre Canlılığı (%)	72 saat Hücre Canlılığı (%)
0	100	100	100
0.187	79.72	76.18	92.51
0.375	74.05	74.08	56.35
0.75	70.27	70.94	53.09
1.5	67.02	65.97	52.44
3	64.86	62.30	51.14
6	52.16	41.10	45.28
12	51.35	21.47	16.29
24	17.83	18.59	14.33



**Şekil 4.3** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton'un Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi [\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24 saatlik maruziyet sonra hTERT-HPNE + Pioglizaton Etken Madde İçeren Diyabet Tablet deney grubunda konsantrasyon artışına bağlı olarak hücre canlılığında düşüşler gözlemlenmiştir. Hücre canlılığı sadece en yüksek konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşlerden en yüksek dört konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.3).

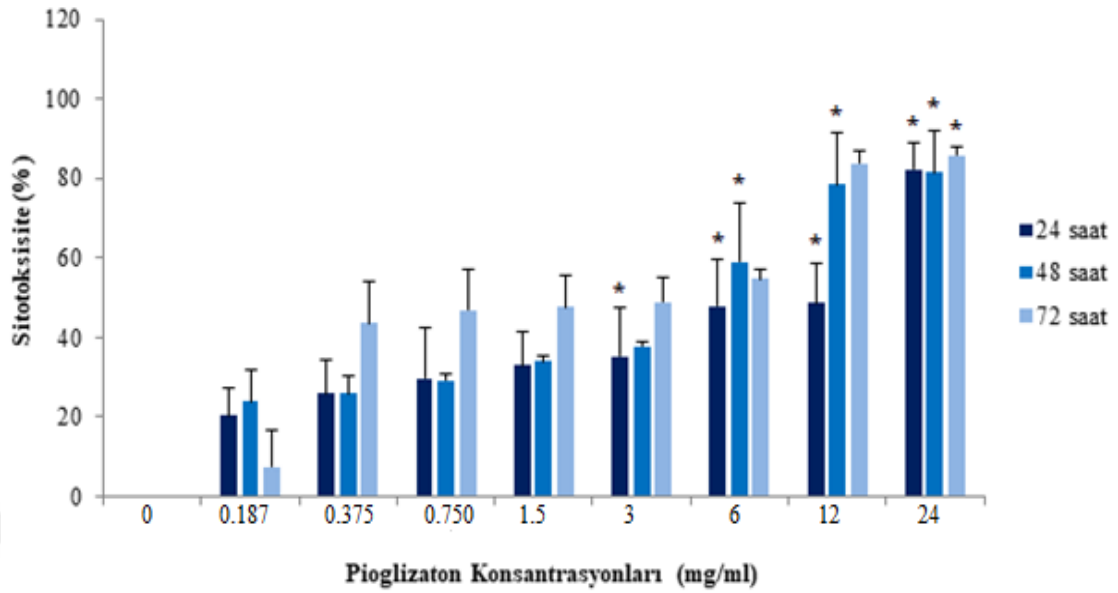
48 saatlik maruziyet süresinde ise 24 saatlik maruziyet süresindeki gibi doz artışına bağlı olarak hücre canlılığında düşüşler olmuştur. Hücre canlılığı en yüksek üç konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşlerden en yüksek üç konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.3).

72 saatlik maruziyet süresinde ise diğer maruziyet süreleri gibi doz artışına bağlı olarak hücre canlılığında düşüşler gözlemlenmiştir. Hücre canlılığı en yüksek üç konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılık değeri, negatif kontrol ile kıyaslandığında sadece en yüksek konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.3).

Pioglizaton Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.10). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.4).

**Çizelge 4.10** Pioglizaton Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0	0	0	0
0.187	20.27	23.82	7.49
0.375	25.95	25.92	43.65
0.75	29.73	29.06	46.91
1.5	32.97	34.03	47.56
3	35.14	37.70	48.86
6	47.84	58.90	54.72
12	48.65	78.53	83.71
24	82.16	81.41	85.67



**Şekil 4.4** 24, 48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Elde Edilen Pioglitazon'un Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi

[\*] kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir ( $p < 0.05$ ).

24 saatlik maruziyet sonunda hesaplanan sitotoksosite değerlerinin doz artışına bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Negatif kontrol ile kıyaslandığında artış gözlemlenen bu sitotoksosite değerlerinden en yüksek dört konsantrasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.4).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda en yüksek iki konsantrasyonda diğer konsantrasyonlara göre ciddi bir sitotoksosite artışı gözlemlenirken en yüksek üç konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.4).

72 saatlik maruziyet süresinde ise hesaplanan sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.4).

#### 4.1.3 Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.11, 4.12, 4.13).

**Çizelge 4.11** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.082	-
0	0.605	0.523
0.187	0.554	0.472
0.375	0.521	0.439
0.75	0.495	0.413
1.5	0.473	0.391
3	0.420	0.338
6	0.415	0.333
12	0.379	0.297
24	0.320	0.238

**Çizelge 4.12** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.090	-
0	0.589	0.499
0.187	0.507	0.417
0.375	0.419	0.329
0.75	0.420	0.330
1.5	0.413	0.323
3	0.402	0.312
6	0.320	0.230
12	0.219	0.129
24	0.107	0.017

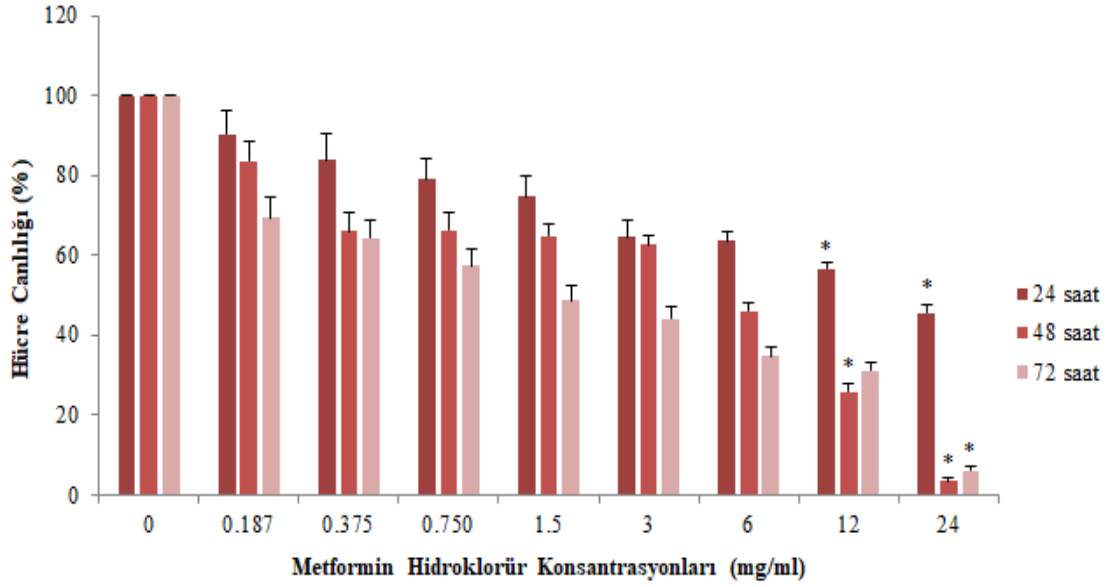
**Çizelge 4.13** 72 saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücre Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0	0.554	0.494
0.187	0.403	0.343
0.375	0.378	0.318
0.75	0.343	0.283
1.5	0.300	0.240
3	0.278	0.218
6	0.231	0.171
12	0.214	0.154
24	0.090	0.030

Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler Çizelge 4.14'de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.5).

**Çizelge 4.14** Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre Canlılığı (%)	48 saat Hücre Canlılığı (%)	72 saat Hücre Canlılığı (%)
0	100	100	100
0.187	90.25	83.57	69.43
0.375	83.84	65.93	64.37
0.75	78.97	66.13	57.29
1.5	74.67	64.73	48.58
3	64.63	62.53	44.13
6	63.67	46.09	34.62
12	56.69	25.85	31.17
24	45.51	3.41	6.07



**Şekil 4.5** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin/Hidroklorür'ün Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi  
[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Metformin hidroklorür etken madde içeren diyabet tablet ile hTERT-HPNE hücrelerinin 24 saat maruziyet süresi sonunda doz artışına bağlı olarak hücre canlılığında kayıplar görülmüştür. Hücre canlılığı sadece en yüksek olan konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki kayıplar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.5).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda hesaplanan canlılık değerlerinde ise en yüksek üç konsantrasyonda hücre canlılığının %50'nin altına düştüğü görülmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.5).

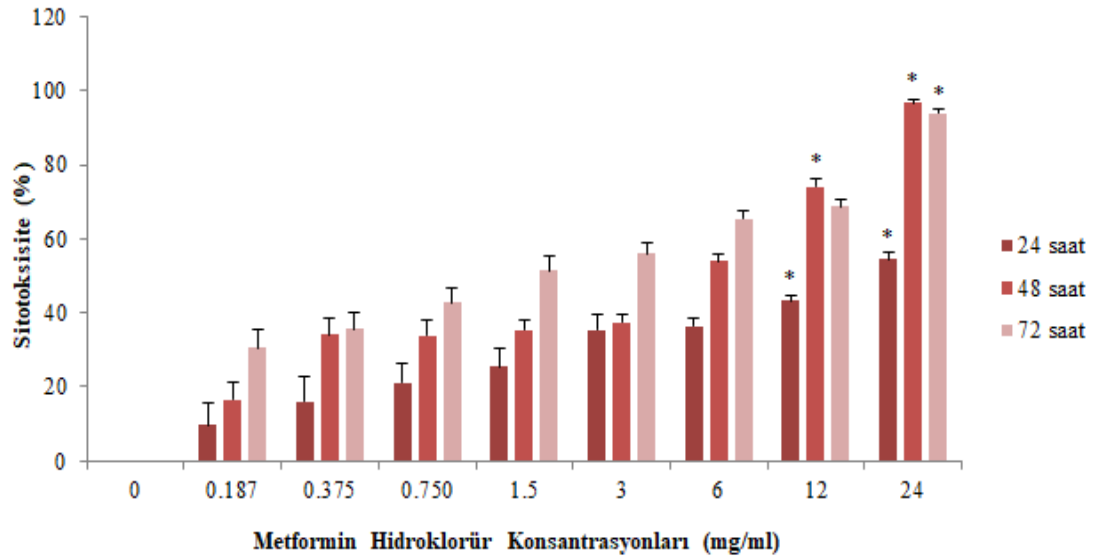
72 saatlik maruziyet süresi sonunda ise gözlemlenen hücre canlılık değerlerinin diğer 24 ve 48 saat maruziyet sürelerine kıyasla daha fazla kayıp görülmüştür. Hücre canlılığı en yüksek beş konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Bütün konsantrasyonlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.5).

Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda

sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.15). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (şekil 4.6).

**Çizelge 4.15** Metformin Hidroklorür Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0	0	0	0
0.187	9.75	16.43	30.57
0.375	16.16	34.07	35.63
0.75	21.03	33.87	42.71
1.5	25.33	35.27	51.42
3	35.37	37.47	55.87
6	36.33	53.91	65.38
12	43.31	74.15	68.83
24	54.49	96.59	93.93



**şekil 4.6** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksels Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05)

24 saat maruziyet süresinde hesaplanan sitotoksosite değerlerine göre doz artışına bağlı olarak sitotoksitenin arttığı görülüyor. Sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyonun istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (şekil 4.6).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda hesaplanan sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyonun istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6).

72 saatlik maruziyet süresinde ise elde edilen sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında sadece en yüksek konsantrasyon 24 mg/ml istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6).

#### 4.1.4 Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Üzerindeki Etkisinin MTT Testi

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan Nateglinid konsantrasyonlarının ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.16, 4.17, 4.18).

**Çizelge 4.16** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.084	-
0	0.564	0.480
0.187	0.551	0.467
0.375	0.490	0.406
0.75	0.481	0.397
1.5	0.437	0.353
3	0.420	0.336
6	0.416	0.332
12	0.346	0.262
24	0.299	0.215

**Çizelge 4.17** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.059	-
0	0.598	0.539
0.187	0.584	0.525
0.375	0.445	0.386
0.75	0.426	0.367
1.5	0.405	0.346
3	0.354	0.295
6	0.347	0.288
12	0.325	0.266
24	0.258	0.199

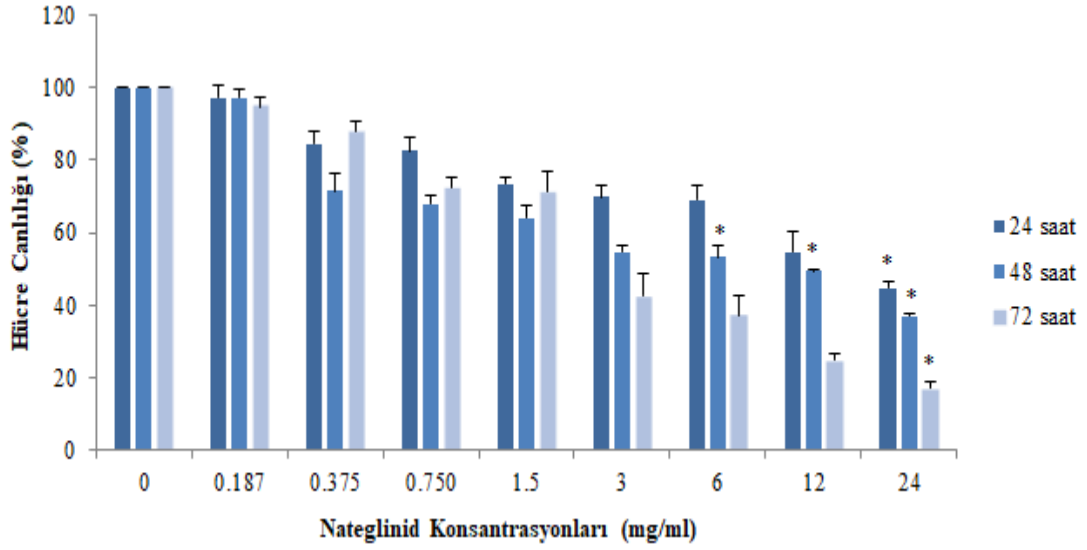
**Çizelge 4.18** 72 saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.070	-
0	0.405	0.335
0.187	0.388	0.318
0.375	0.364	0.294
0.75	0.313	0.243
1.5	0.309	0.239
3	0.213	0.143
6	0.195	0.125
12	0.153	0.083
24	0.127	0.057

Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 19’da gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.7)

**Çizelge 4.19** Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre Canlılığı (%)	48 saat Hücre Canlılığı (%)	72 saat Hücre Canlılığı (%)
0	100	100	100
0.187	97.29	97.40	94.93
0.375	84.58	71.60	87.76
0.75	82.71	68.07	72.54
1.5	73.54	64.18	71.34
3	70.00	54.71	42.69
6	69.17	53.41	37.31
12	54.58	49.33	24.78
24	44.79	36.89	17.01



**Şekil 4.7** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi [\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05)

Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin maruziyet sürelerinden sonra hesaplanan ve elde edilen canlılık değerlerinde doza bağlı olarak kayıplar gözlemlenmiştir.

24 saat maruziyet süresinde en yüksek konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.7).

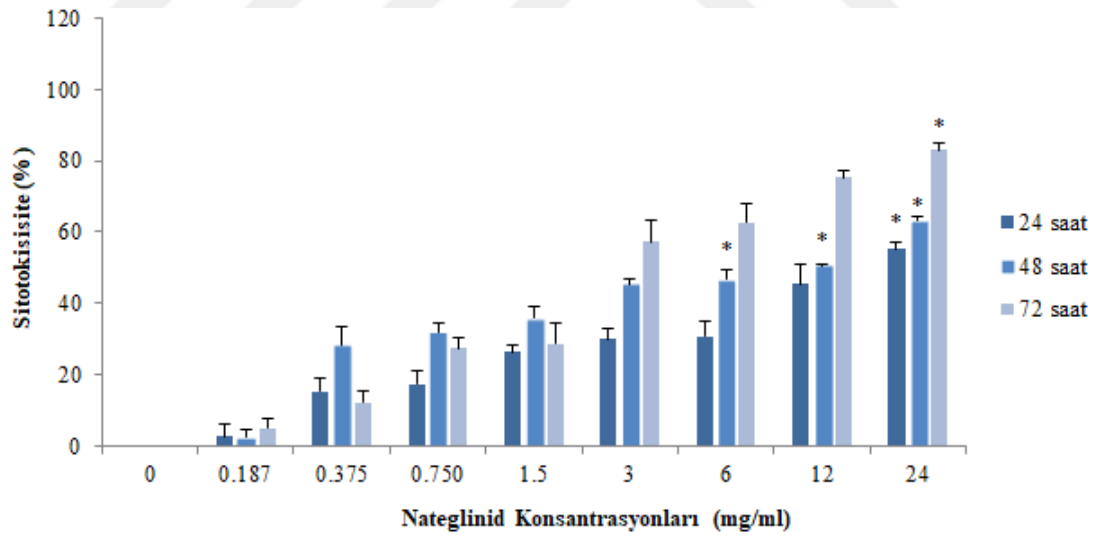
48 saat maruziyet süresinde hesaplanan hücre canlılığı ve elde verilen doğrultusunda en yüksek iki konsantrasyon hücre canlılığının %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığında bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek üç konsantrasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.7).

Son olarak 72 saatlik maruziyet süresine bakıldığında diğer iki maruziyet süresine göre daha fazla hücre kaybı gözlemleniyor. Hücre canlılığı en yüksek dört konsantrasyonda %50'nin altında düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil4.7).

Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.20). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.8).

**Çizelge 4.20** Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0	0	0	0
0.187	2.71	2.60	5.07
0.375	15.42	28.40	12.24
0.75	17.29	31.93	27.46
1.5	26.46	35.82	28.66
3	30.00	45.29	57.31
6	30.83	46.59	62.69
12	45.42	50.67	75.22
24	55.21	63.11	82.99



**Şekil 4.8** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyette Nateglinid'in Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksel Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24 saat maruziyet süresi sonunda hesaplanan sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyon anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.8).

48 saatlik maruziyet sonrası elde verilen sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8).

72 saatlik maruziyet süresi sonunda bakıldığında ise elde edilen sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8).

#### 4.1.5 Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisinin MTT Testi

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.21, 4.22, 4.23).

**Çizelge 4.21** 24 saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.092	-
0	0.390	0.298
0.187	0.335	0.243
0.375	0.323	0.231
0.75	0.303	0.211
1.5	0.286	0.194
3	0.234	0.142
6	0.197	0.105
12	0.192	0.100
24	0.171	0.079

**Çizelge 4.22** 48 saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletini Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.058	-
0	0.468	0.410
0.187	0.357	0.299
0.375	0.349	0.291
0.75	0.325	0.267
1.5	0.315	0.257
3	0.286	0.228
6	0.268	0.210
12	0.214	0.156
24	0.162	0.104

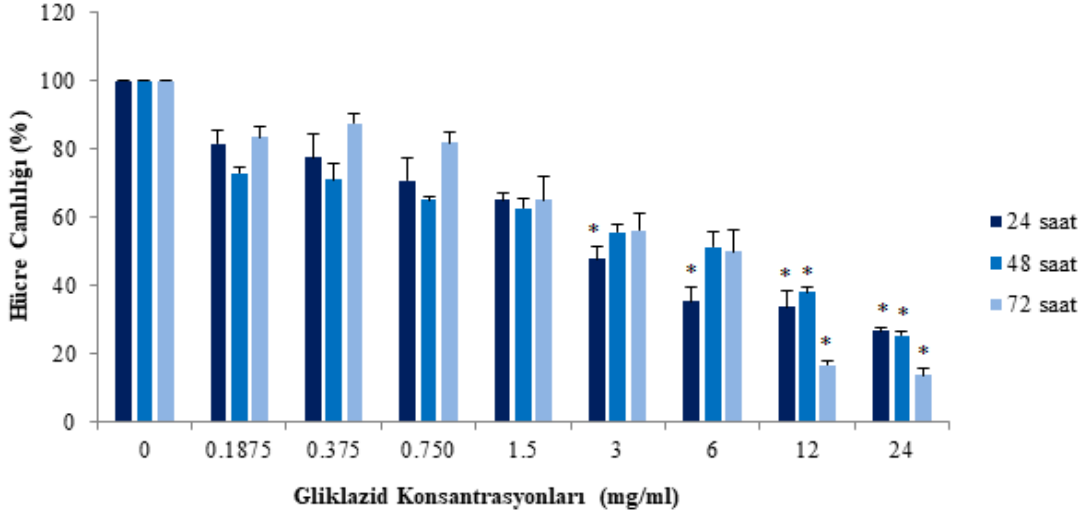
**Çizelge 4.23** 72 saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tabletinin Konsantrasyonlarına Göre hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.070	-
0	0.400	0.330
0.187	0.345	0.275
0.375	0.359	0.289
0.75	0.340	0.270
1.5	0.285	0.215
3	0.255	0.185
6	0.235	0.165
12	0.125	0.055
24	0.115	0.045

Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler Çizelge 4.24’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.9).

**Çizelge 4.24** Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre Canlılığı (%)	48 saat Hücre Canlılığı (%)	72 saat Hücre Canlılığı (%)
0	100.00	100.00	100.00
0.187	81.54	72.93	83.33
0.375	77.52	70.98	87.58
0.75	70.81	65.12	81.82
1.5	65.10	62.68	65.15
3	47.65	55.61	56.06
6	35.23	51.22	50.00
12	33.56	38.05	16.67
24	26.51	25.37	13.64



**Şekil 4.9** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyette Gliklazid'in Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin maruziyet sürelerinden sonra hesaplanan ve elde edilen canlılık değerlerinde doza bağlı olarak kayıplar gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet sonunda hesaplanan hücre canlılığı en küçük dört konsantrasyonda %50'nin düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.9).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda hesaplanan hücre canlılığı en yüksek iki konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.9).

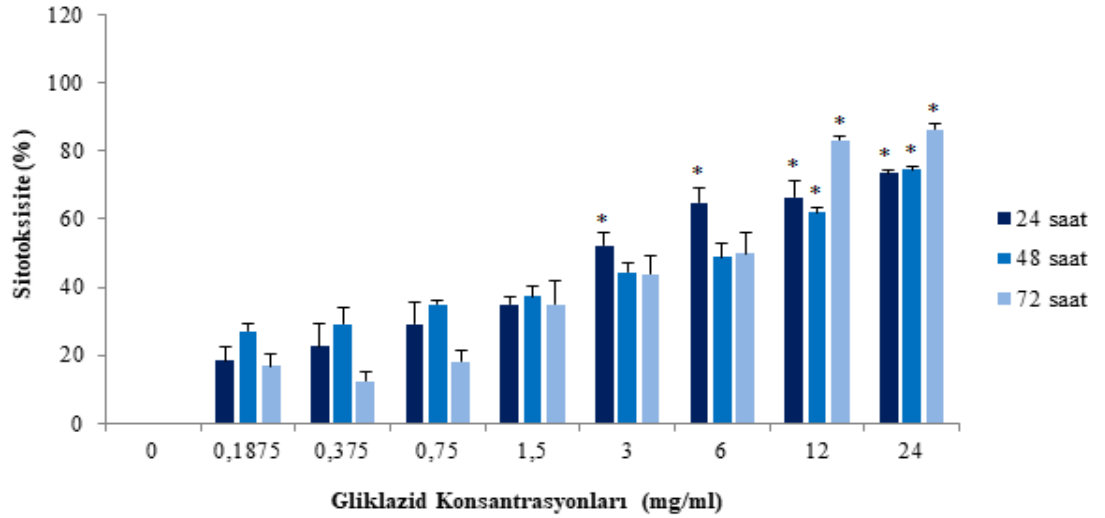
72 saatlik maruziyet süresi sonunda hesaplanan hücre canlılığı 6 mg/ml'den sonra ciddi bir düşüş gözlemlenerek hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.9).

Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite

değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.25). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.10).

**Çizelge 4.25** Nateglinid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0	0	0	0
0.187	18.46	27.07	16.67
0.375	22.48	29.02	12.42
0.75	29.19	34.88	18.18
1.5	34.90	37.32	34.85
3	52.35	44.39	43.94
6	64.77	48.78	50.00
12	66.44	61.95	83.33
24	73.49	74.63	86.36



**Şekil 4.10** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrasında Gliklazid'in Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Gliklazid Etken Madde İçeren Diyabet Tablet ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin maruziyet sürelerinden sonra hesaplanan ve elde edilen sitotoksisite değerlerinde doza bağlı olarak artışlar gözlemlenmiştir (p<0.05) (Şekil 4.10).

24 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.10).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur( $p<0.05$ ) (Şekil 4.10).

72 saatlik maruziyet süresi sonunda doz miktarına bağlı olarak sitotoksik etkinin arttığını gözlemledik. Bütün konsantrasyonlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.10).

#### 4.1.6 Polenin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi

hTERT-HPNE hücrelerine polen uygulaması yapıldı. 24, 48 ve 72 saatlik süre sonunda hücre canlılığı ve sitotoksisite değerleri hesaplanmıştır. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.26, 4.27, 4.28).

**Çizelge 4.26** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Polen Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonlarda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.093	-
0	0.549	0.456
0.156	0.296	0.203
0.312	0.357	0.264
0.625	0.363	0.270
1.25	0.366	0.273
2.5	0.372	0.279
5	0.390	0.297
10	0.436	0.343
20	0.519	0.426

**Çizelge 4.27** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Polen Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.108	-
0	0.471	0.363
0.156	0.258	0.150
0.312	0.264	0.156
0.625	0.275	0.167
1.25	0.298	0.190
2.5	0.331	0.223
5	0.344	0.236
10	0.364	0.256
20	0.466	0.358

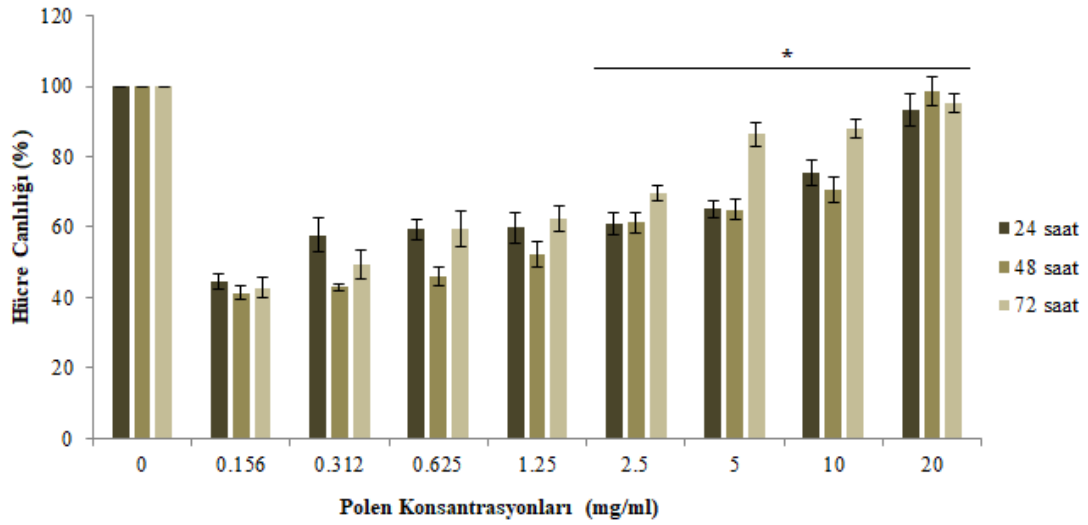
**Çizelge 4.28** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Polen Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.163	-
0	0.471	0.308
0.156	0.295	0.132
0.312	0.315	0.152
0.625	0.346	0.183
1.25	0.355	0.192
2.5	0.378	0.215
5	0.429	0.266
10	0.434	0.271
20	0.456	0.293

Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler Çizelge 29’da gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.11).

**Çizelge 4.29** Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre Canlılığı (%)	48 saat Hücre Canlılığı (%)	72 saat Hücre Canlılığı (%)
0	100	100	100
0.156	44.52	41.32	42.86
0.312	57.82	42.98	49.35
0.625	59.28	46.01	59.42
1.25	59.80	52.34	62.34
2.5	61.11	61.43	69.81
5	65.20	65.01	86.36
10	75.31	70.52	87.99
20	93.35	98.62	95.13



**Şekil 4.11** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrasında Polenin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi [\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin doz miktarına bağlı olarak hücre canlılığında kayıplar gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet süresi sonunda hücre canlılığı yalnızca en düşük konsantrasyonda %50 nin altına düşmüştür. Hücre canlılığında görülen bu düşüşlerden en yüksek dört konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.11).

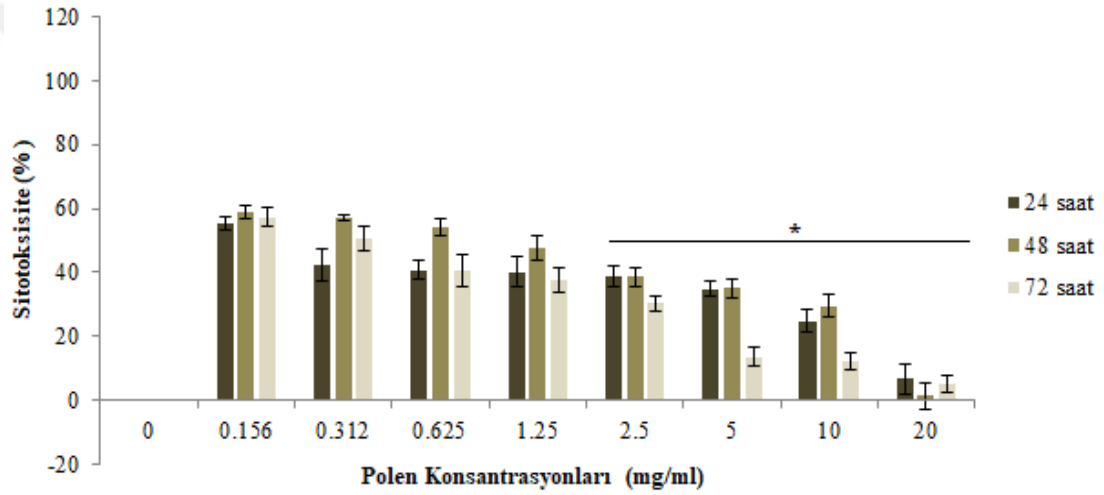
48 saatlik maruziyet süresi sonunda ise, en düşük üç konsantrasyonda (0.156, 0.312 ve 0.625 mg/ml) hücre canlılığı %50 'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığında gözlenen bu düşüşlerden en yüksek dört konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.11).

72 saatlik maruziyet süresinde ise en düşük iki konsantrasyondaki (0.156 ve 0.312 mg/ml) hücre canlılığı %50 'nin altına düşmüştür. Diğer iki maruziyet süresi gibi en yüksek dört konsantrasyondaki hücre canlılığı düşüşleri negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.11).

Polen ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin sitotoksikite değerleri formüle uygun hesaplanarak çizelge 4.30'da gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (p<0.05) (Şekil 4.12)

**Çizelge 4.30** Polen ile Muamele Edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Verilerin Sitotoksiste Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksiste (%)	48 saat Sitotoksiste (%)	72 saat Sitotoksiste (%)
0	0	0	0
0.156	55.48	58.68	57.14
0.312	42.18	57.02	50.65
0.625	40.72	53.99	40.58
1.25	40.20	47.66	37.66
2.5	38.89	38.57	30.19
5	34.80	34.99	13.64
10	24.69	29.48	12.01
20	6.65	1.38	4.87



**Şekil 4.12** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrasında Polenin Elde Edilen Ortalama Sitotoksiste Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir ( $p<0.05$ ).

Polen'in 24 saatlik maruziyet süresi sonunda hTERT-HPNE hücrelerinin hesaplanan sitotoksiste değerlerinin konsantrasyon azalışına bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Konsantrasyonlar düştükçe sitotoksiste değerlerinde ciddi artışlar görülmektedir. Bu sitotoksiste değerleri negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek dört konsantrasyondaki sitotoksiste artışı anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.12).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda ise en yüksek konsantrasyondan itibaren ciddi anlamda sitotoksiste artışı olmuştur. Bu sitotoksiste değerleri negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek dört konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.12).

72 saatlik maruziyet süresinde ise diğer maruziyet süreleri gibi konsantrasyon azalışına bağlı olarak artışlar olmuştur. Artan sitotoksosite değerleri yine aynı şekilde negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek dört konsantrasyon anlamlı bulunmuştur( $p<0.05$ ) (Şekil 4.12).

#### 4.1.7 Propolisin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi

hTERT-HPNE hücrelerine propolis uygulaması yapıldı. 24, 48 ve 72 saatlik süre sonunda hücre canlılığı ve sitotoksosite değerleri hesaplanmıştır. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.31, 4.32, 4.33).

**Çizelge 4.31** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolis Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonlarda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0	0.650	0.590
0.156	0.213	0.153
0.312	0.324	0.264
0.625	0.339	0.279
1.25	0.384	0.324
2.5	0.465	0.405
5	0.510	0.450
10	0.520	0.460
20	0.641	0.581

**Çizelge 4.32** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolis Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.070	-
0	0.435	0.365
0.156	0.230	0.160
0.312	0.250	0.180
0.625	0.280	0.210
1.25	0.300	0.230
2.5	0.310	0.240
5	0.315	0.245
10	0.320	0.250
20	0.350	0.280

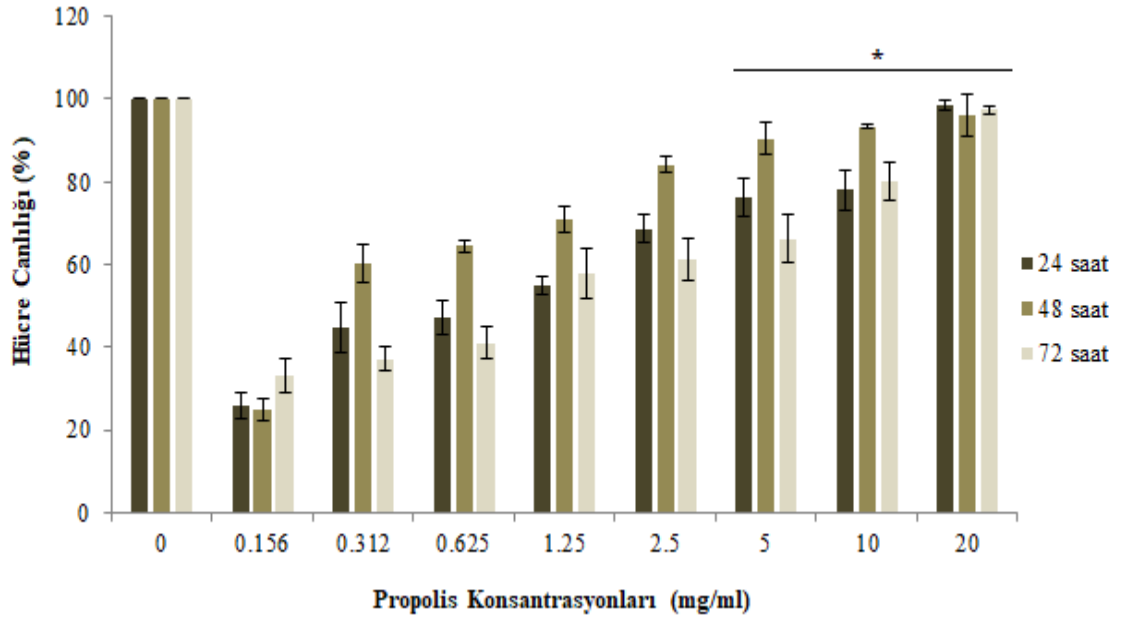
**Çizelge 4.33** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolis Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.065	-
0	0.550	0.486
0.156	0.225	0.161
0.312	0.245	0.181
0.625	0.264	0.200
1.25	0.346	0.282
2.5	0.362	0.298
5	0.386	0.322
10	0.454	0.390
20	0.537	0.473

Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.32’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.13).

**Çizelge 4.34** Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre Canlılığı (%)	48 saat Hücre Canlılığı (%)	72 saat Hücre Canlılığı (%)
0	100	100	100
0.156	25.90	43.87	33.06
0.312	44.72	49.35	37.18
0.625	47.27	57.57	41.09
1.25	54.90	63.06	57.98
2.5	68.63	65.80	61.28
5	76.26	67.17	66.22
10	77.96	68.54	80.23
20	98.47	76.76	97.32



**Şekil 4.13** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Propolisin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi [\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin doz miktarına bağlı olarak hücre canlılığında kayıplar gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet süresi sonunda en düşük üç konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.13).

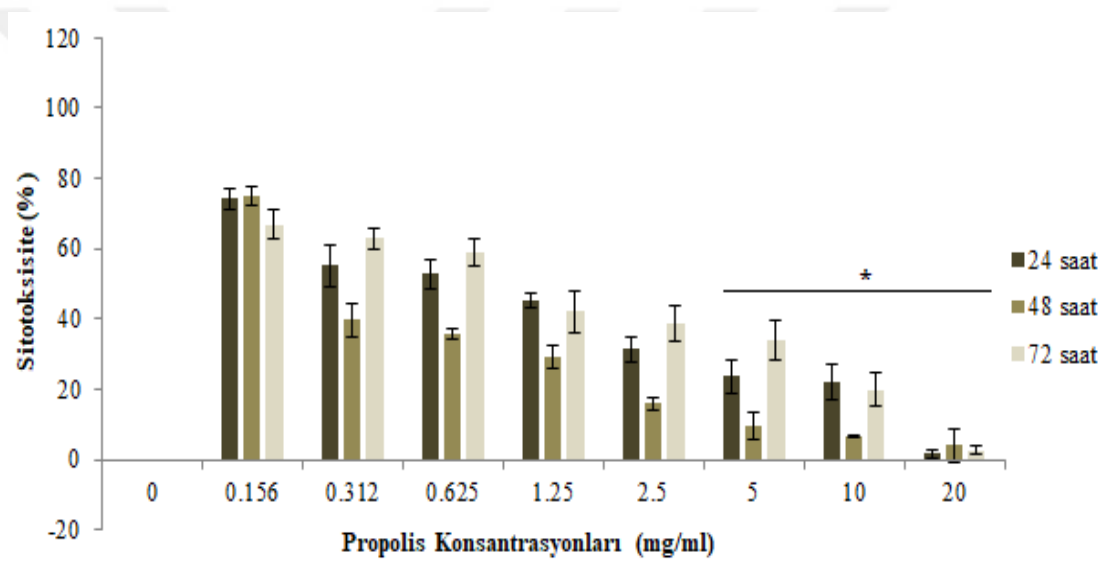
48 saatlik maruziyet süresinde ise hücre canlılığı en düşük iki konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Bu düşüşlerden en yüksek üç konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.13).

72 saatlik maruziyet süresi sonunda ise en düşük üç konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Bu düşüşlerden en yüksek üç konsantrasyon negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.13).

Propolis ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin sitotoksikite değerleri formüle uygun hesaplanarak çizelge 4.33'de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.14).

**Çizelge 4.35** Propolis ile Muamele Edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0	0	0	0
0.156	74.10	56.13	66.94
0.312	55.28	50.65	62.82
0.625	52.73	42.43	58.91
1.25	45.10	36.94	42.02
2.5	31.37	34.20	38.72
5	23.74	32.83	33.78
10	22.04	31.46	19.77
20	1.53	23.24	2.68



**Şekil 4.14** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Propolisin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksitenin doz miktarı azaldıkça arttığı gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen verilere bakıldığında en yüksek konsantrasyondan sonra dozun azaldıkça sitotoksitenin ciddi anlamda arttığı gözlemlenmiştir. Artan sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile

kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur( $p<0.05$ ) (Şekil 4.14).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen verilere göre sitotoksisitenin doz azalışına bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. En yüksek üç konsantrasyondaki sitotoksik değer negatif kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.14).

72 saatlik maruziyet süresi sonunda ise 24 saatlik maruziyet süresi ile benzer şekilde en yüksek konsantrasyon hariç diğer konsantrasyonlarda ciddi sitotoksisite artışı gözlemlenmiştir. Yine bu konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.14).

#### 4.1.8 Anzer Balı'nın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin MTT Testi

hTERT-HPNE hücrelerine Anzer Balı uygulaması yapıldı. 24, 48 ve 72 saatlik süre sonunda hücre canlılığı ve sitotoksisite değerleri hesaplanmıştır. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.36, 4.37, 4.38).

**Çizelge 4.36** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.075	-
0	0.400	0.325
0.156	0.193	0.118
0.312	0.210	0.135
0.625	0.228	0.153
1.25	0.251	0.176
2.5	0.267	0.192
5	0.280	0.205
10	0.330	0.255
20	0.351	0.276

**Çizelge 4.37** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0	0.435	0.375
0.156	0.200	0.140
0.312	0.230	0.170
0.625	0.246	0.186
1.25	0.275	0.215
2.5	0.295	0.235
5	0.307	0.247
10	0.330	0.270
20	0.343	0.283

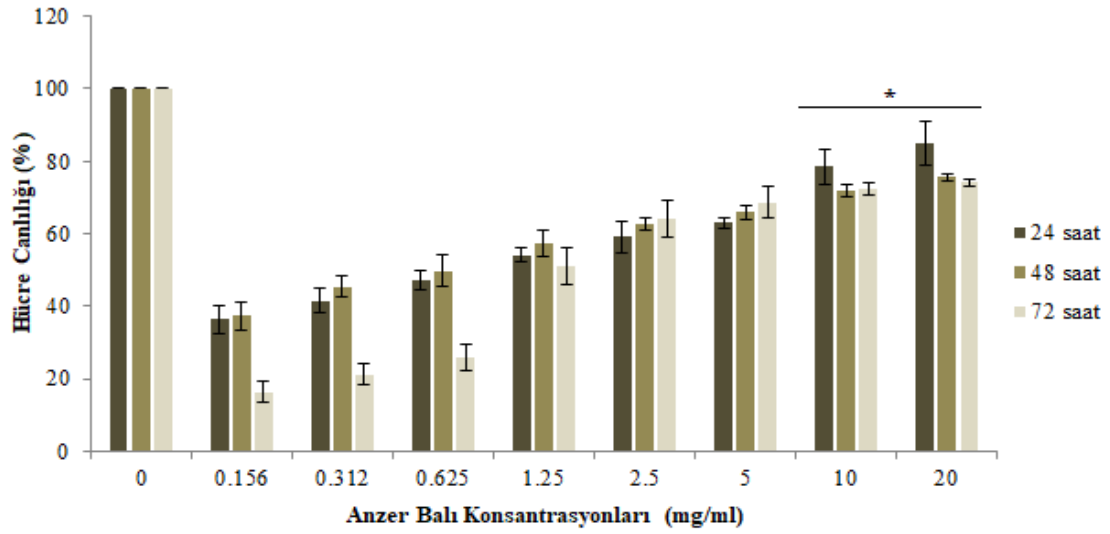
**Çizelge 4.38** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı Uygulamasının Belirlenen Konsantrasyonda Hesaplanan Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.065	-
0	0.355	0.291
0.156	0.112	0.048
0.312	0.126	0.062
0.625	0.139	0.075
1.25	0.213	0.149
2.5	0.251	0.187
5	0.264	0.200
10	0.275	0.211
20	0.280	0.216

Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler Çizelge 4.39'de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.15).

**Çizelge 4.39** Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre Canlılığı (%)	48 saat Hücre Canlılığı (%)	72 saat Hücre Canlılığı (%)
0	100	100	100
0.156	36.31	37.36	16.35
0.312	41.54	45.36	21.17
0.625	47.08	49.63	25.65
1.25	54.15	57.37	51.12
2.5	59.08	62.71	64.20
5	63.08	65.91	68.67
10	78.46	72.05	72.46
20	84.92	75.52	74.18



**Şekil 4.15** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Anzer Balı'nın Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Gösterimi [\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Anzer Balı'nın hücre ile 24 saatlik maruziyet süresinde doz miktarına bağlı olarak hücre canlılığında düşüşler meydana gelmiştir. Doz miktarı azaldıkça hücre canlılığı da azalmıştır. En düşük üç konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.15).

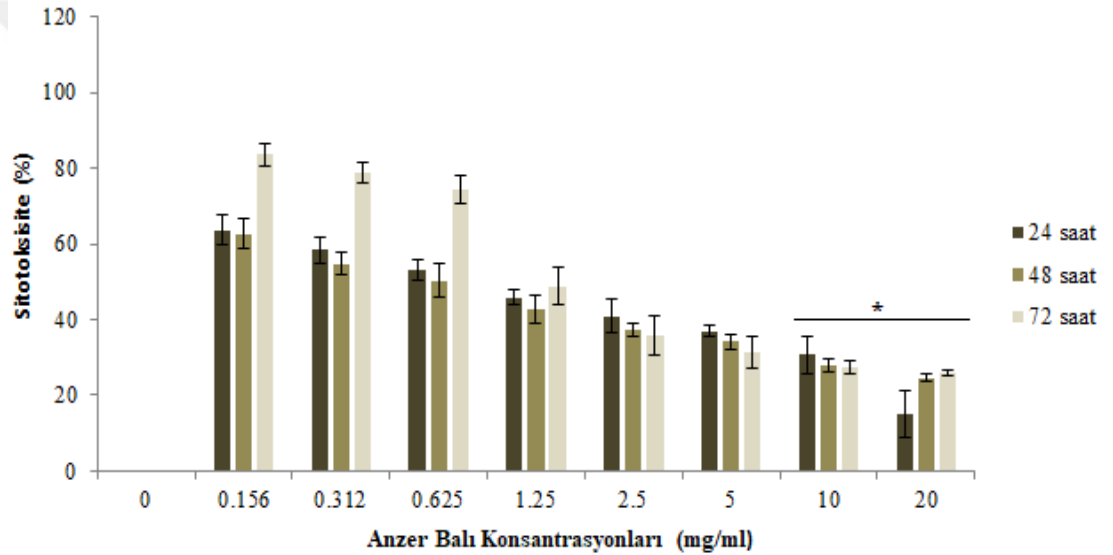
48 saatlik maruziyet süresinde ise 24 saatlik maruziyet süresindeki gibi en düşük üç konsantrasyondaki hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Bütün konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında yine aynı şekilde en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur(p<0.05) (Şekil 4.15).

72 saatlik maruziyet süresi sonrasında ise Anzer balı'nın hücreler üzerindeki etkisine bakıldığında diğer iki maruziyet süresi ile aynı şekilde en düşük konsantrasyondaki hücre canlılığı %50'nin altına düştüğü gözlemlenmiş olup en yüksek iki konsantrasyondaki hücre canlılığı düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.05) (Şekil 4.15).

Anzer Balı ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin sitotoksikite değerleri formüle uygun hesaplanarak çizelge 4.40'da gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.16).

**Çizelge 4.40** Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0	0	0	0
0.156	63.69	62.64	83.65
0.312	58.46	54.64	78.83
0.625	52.92	50.37	74.35
1.25	45.85	42.63	48.88
2.5	40.92	37.29	35.80
5	36.92	34.09	31.33
10	21.54	27.95	27.54
20	15.08	24.48	25.82



**Şekil 4.16** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Anzer Balı'nın Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksitenin doz miktarı azaldıkça arttığı gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet süresi sonunda hesaplanan sitotoksosite değerleri hesaplanmıştır. Negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.16).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda hesaplanan sitotoksosite değerleride hesaplanmıştır. Negatif kontrol ile kıyaslandığında 24 saatlik maruziyet süresi gibi en yüksek iki konsantrasyondaki sitotoksik artışlar anlamlı bulunmuştur( $p<0.05$ ) (Şekil 4.16). 72 saatlik maruziyet süresi sonunda ise diğer iki maruziyet süreleri ile aynı şekilde sitotoksik değerler hesaplanmış ve en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur( $p<0.05$ ) (Şekil 4.16).

#### 4.1.9 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için polen tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.41, 4.42, 4.43).

**Çizelge 4.41** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.103	-
0-0	0.600	0.497
0.156-0.156	0.350	0.247
0.312-0.312	0.435	0.332
0.625-0.625	0.450	0.347
1.25-1.25	0.469	0.366
2.5-2.5	0.495	0.392
5-5	0.513	0.410
10-10	0.534	0.431
20-20	0.555	0.452

**Çizelge 4.42** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.110	-
0-0	0.630	0.520
0.156-0.156	0.362	0.252
0.312-0.312	0.375	0.265
0.625-0.625	0.387	0.277
1.25-1.25	0.401	0.291
2.5-2.5	0.415	0.305
5-5	0.424	0.314
10-10	0.438	0.328
20-20	0.530	0.420

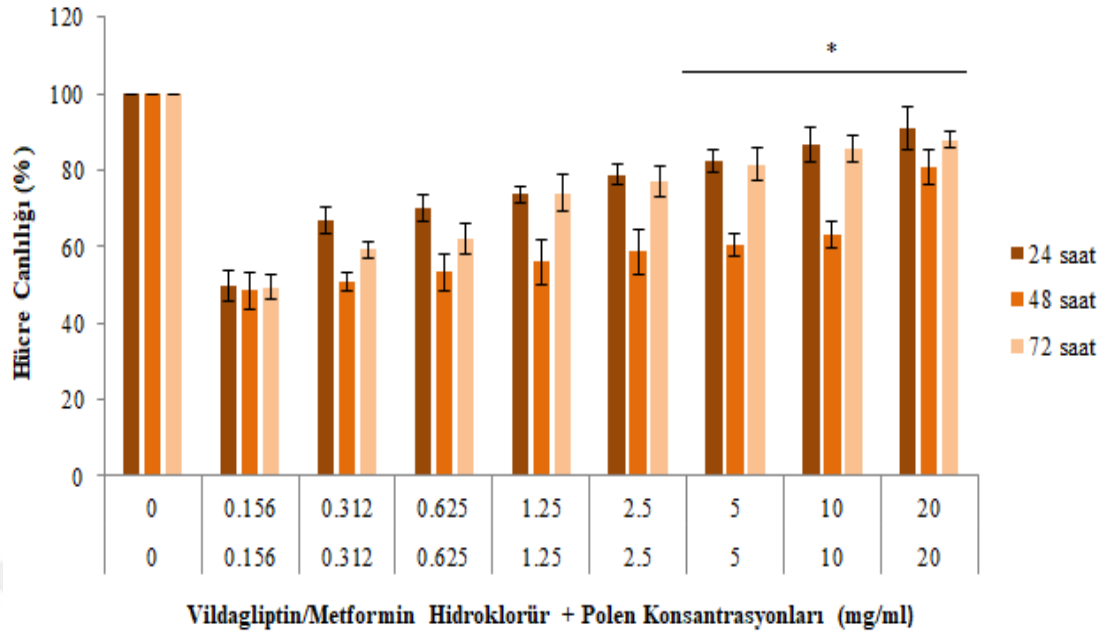
**Çizelge 4.43** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.125	-
0-0	0.580	0.455
0.156-0.156	0.350	0.225
0.312-0.312	0.394	0.269
0.625-0.625	0.408	0.283
1.25-1.25	0.462	0.337
2.5-2.5	0.475	0.350
5-5	0.496	0.371
10-10	0.515	0.390
20-20	0.525	0.400

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler Çizelge 4.44’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir(Şekil 4.17).

**Çizelge 4.44** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.156-0.156	49.70	48.46	49.45
0.312-0.312	66.80	50.96	59.12
0.625-0.625	69.82	53.27	62.20
1.25-1.25	73.64	55.96	74.07
2.5-2.5	78.87	58.65	76.92
5-5	82.49	60.38	81.54
10-10	86.72	63.08	85.71
20-20	90.95	80.77	87.91



**Şekil 4.17** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Polen ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

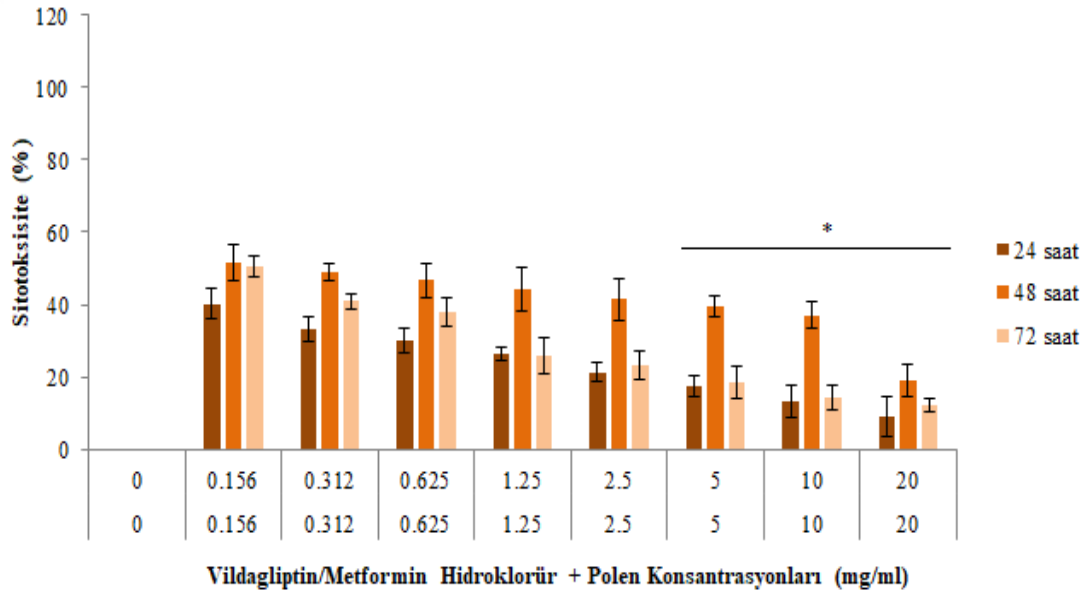
Vildagliptin/Metformin Hidroklorür etken maddenin hTERT-HPNE hücresinde meydana getirdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla polen tedavisi yapıldığında 24 saatlik maruziyet süresi sonunda polen konsantrasyonlarına göre ilacın verdiği etkinin azaltıldığı gözlemlenmiştir. Hücre canlılığı sadece en düşük konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Hücre canlılığındaki meydana çok az düşüşler negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.17).

48 saatlik ve 72 saatlik maruziyet süresinde ise 24 saatlik maruziyet süresi ile benzer şekilde sadece en düşük konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığında yine aynı şekilde meydana gelen çok az düşüşler negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.17).

Vildagliptin Ve Metformin Hidroklorür ve Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksisite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.45). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.18).

**Çizelge 4.45** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0-0	0	0	0
0.156-0.156	50.30	51.54	50.55
0.312-0.312	33.20	49.04	40.88
0.625-0.625	30.18	46.73	37.80
1.25-1.25	26.36	44.04	25.93
2.5-2.5	21.13	41.35	23.08
5-5	17.51	39.62	18.46
10-10	13.28	36.92	14.29
20-20	9.05	19.23	12.09



**Şekil 4.18** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Polen ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda ciddi bir sitotoksik etki görülmemiştir.

Bütün maruziyet sürelerinde sitotoksik değerler negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyondaki sitotoksisite değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p <0.05) (Şekil 4.18).

#### 4.1.10 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için propolis tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.46, 4.47, 4.48).

**Çizelge 4.46** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0-0	0.550	0.490
0.156-0.156	0.221	0.161
0.312-0.312	0.334	0.274
0.625-0.625	0.423	0.363
1.25-1.25	0.420	0.360
2.5-2.5	0.430	0.370
5-5	0.440	0.380
10-10	0.460	0.400
20-20	0.470	0.410

**Çizelge 4.47** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.058	-
0-0	0.590	0.532
0.156-0.156	0.241	0.183
0.312-0.312	0.251	0.193
0.625-0.625	0.340	0.282
1.25-1.25	0.379	0.321
2.5-2.5	0.422	0.364
5-5	0.462	0.404
10-10	0.467	0.409
20-20	0.512	0.454

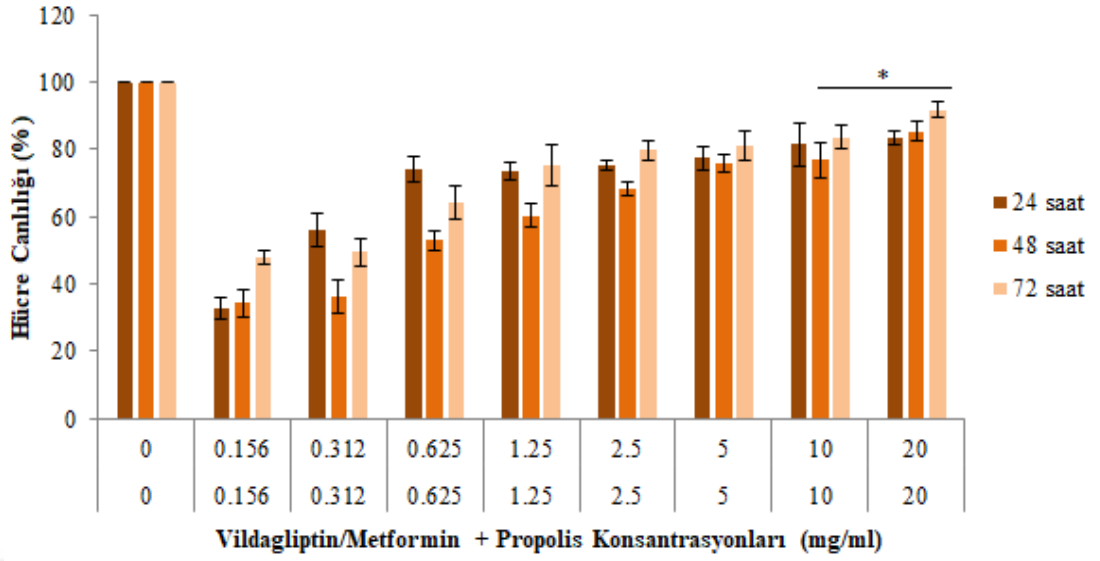
**Çizelge 4.48** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.065	-
0-0	0.430	0.366
0.156-0.156	0.240	0.176
0.312-0.312	0.245	0.181
0.625-0.625	0.300	0.236
1.25-1.25	0.340	0.276
2.5-2.5	0.356	0.292
5-5	0.361	0.297
10-10	0.370	0.306
20-20	0.400	0.336

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.49’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.19).

**Çizelge 4.49** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.156-0.156	32.82	34.37	48.02
0.312-0.312	55.88	36.25	49.38
0.625-0.625	74.07	52.99	64.43
1.25-1.25	73.46	60.32	75.38
2.5-2.5	75.50	68.41	79.75
5-5	77.54	75.93	81.12
10-10	81.62	76.87	83.58
20-20	83.67	85.33	91.79



**Şekil 4.19** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi [\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür etken maddenin hTERT-HPNE hücresinde meydana getirdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla bir diğer tedavi olarak propolis tedavisi yapıldı ve 24 saatlik maruziyet süresi sonunda propolis konsantrasyonlarına göre ilacın verdiği sitotoksik etkinin azaltıldığı gözlemlenmiştir. Bu tedavi grubunda sadece en düşük konsantrasyondaki hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığında ciddi olmayan bu düşüşler negatif kontrol ile kıyaslandığında sadece en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.19).

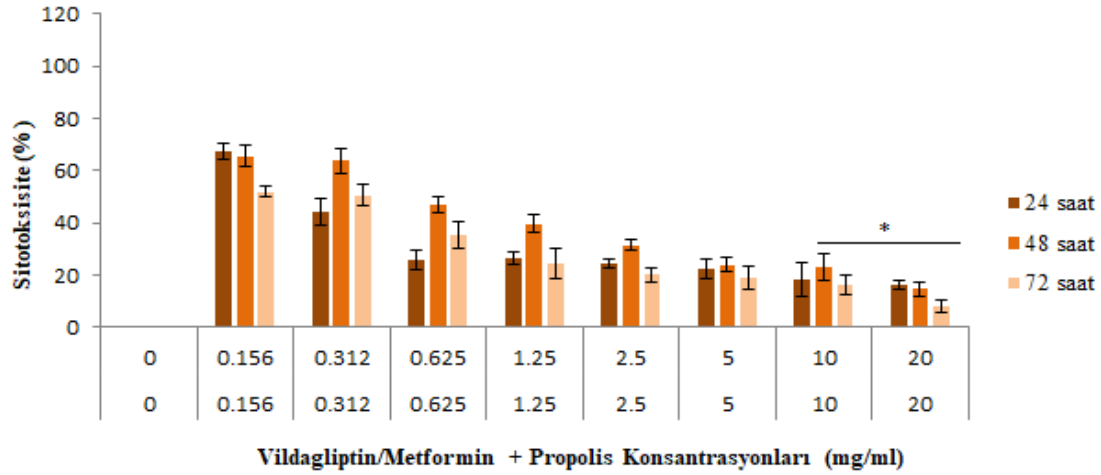
48 saatlik maruziyet süresinde ise en düşük iki konsantrasyonki hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüş negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p <0.05) (Şekil 4.19).

72 saatlik maruziyet süresi sonunda ise 48 saatlik maruziyet süresi ile benzer şekilde en düşük iki konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altında kalmıştır. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p <0.05) (Şekil 4.19).

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.50). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.20).

**Çizelge 4.50** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0-0	0	0	0
0.156-0.156	67.18	65.63	51.98
0.312-0.312	44.12	63.75	50.62
0.625-0.625	25.93	47.01	35.57
1.25-1.25	26.54	39.68	24.62
2.5-2.5	24.50	31.59	20.25
5-5	22.46	24.07	18.88
10-10	18.38	23.13	16.42
20-20	16.33	14.67	8.21



**Şekil 4.20** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi [\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Propolis ile tedavi edilen etken maddeli hücrelerimizde ciddi olmayan sitotoksik etki meydana gelmiştir. 24 saatlik maruziyet süresi sonunda meydana gelen sitotoksik etki negatif kontrol ile karşılaştırıldığında sadece en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.20).

48 saatlik ve 72 saatlik maruziyet sürelerinde meydana gelen sitotoksik etkiler negatif kontrol ile kıyaslandığında ise en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.20).

#### 4.1.11 Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Anzer Bal'ı İle Tedavisinin MTT Testi

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için son olarak Anzer Balı tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.51, 4.52, 4.53).

**Çizelge 4.51** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.085	-
0-0	0.680	0.595
0.156-0.156	0.295	0.210
0.312-0.312	0.327	0.242
0.625-0.625	0.430	0.345
1.25-1.25	0.456	0.371
2.5-2.5	0.512	0.427
5-5	0.530	0.445
10-10	0.540	0.455
20-20	0.550	0.465

**Çizelge 4.52** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.090	-
0-0	0.560	0.470
0.156-0.156	0.280	0.190
0.312-0.312	0.290	0.200
0.625-0.625	0.330	0.240
1.25-1.25	0.345	0.255
2.5-2.5	0.360	0.270
5-5	0.415	0.325
10-10	0.420	0.330
20-20	0.430	0.340

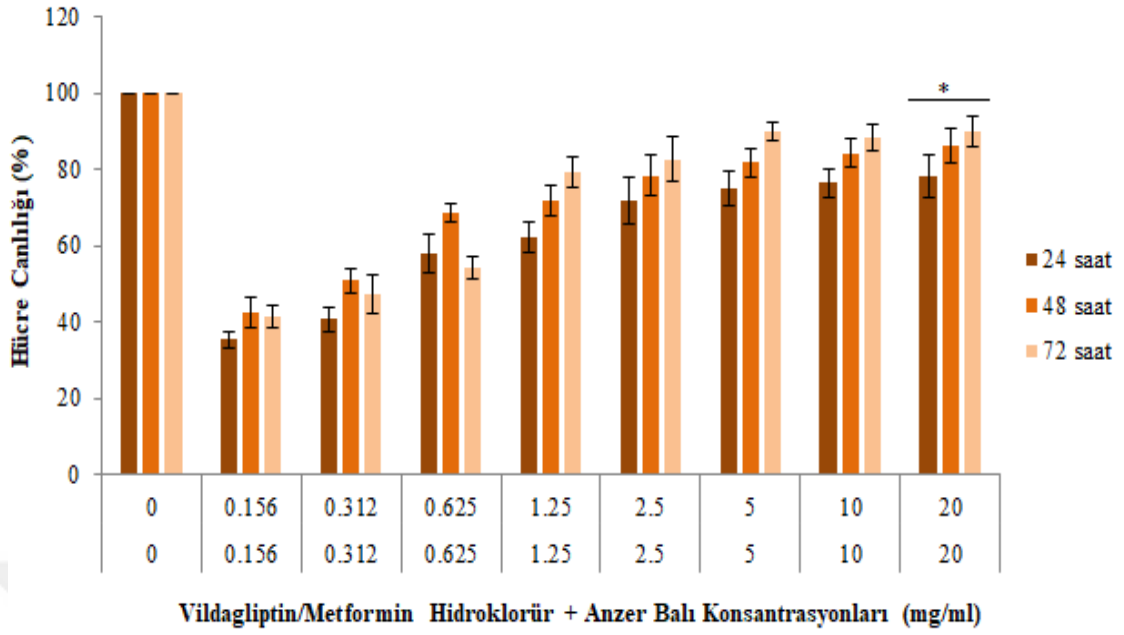
**Çizelge 4.53** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.065	-
0-0	0.660	0.596
0.156-0.156	0.310	0.246
0.312-0.312	0.346	0.282
0.625-0.625	0.387	0.323
1.25-1.25	0.537	0.473
2.5-2.5	0.557	0.493
5-5	0.600	0.536
10-10	0.590	0.526
20-20	0.600	0.536

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.54’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.21).

**Çizelge 4.54** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	10	100	100
0.156-0.156	35.29	40.43	41.23
0.312-0.312	40.67	42.55	47.27
0.625-0.625	57.98	51.06	54.16
1.25-1.25	62.35	54.26	79.35
2.5-2.5	71.76	57.45	82.70
5-5	74.79	69.15	89.92
10-10	76.47	70.21	88.25
20-20	78.15	72.34	89.92



**Şekil 4.21** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi [\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

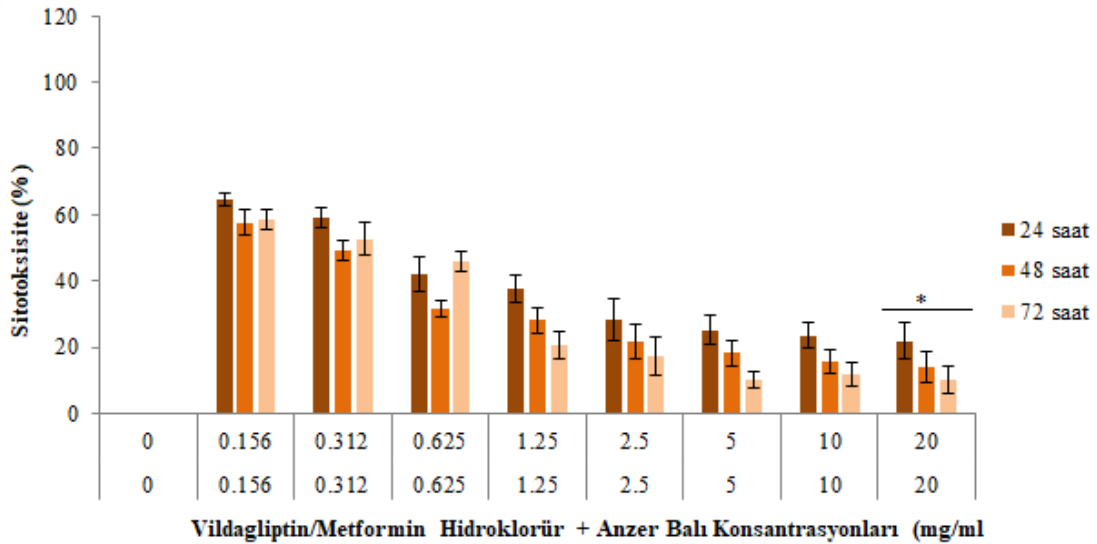
Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin son olarak Anzer Balı ile iyileştirme tedavisi yapıldı ve elde edilen sonuçlarda çok az hücre kayıpları ile birlikte yüksek oranda hücre canlılığı elde edildi.

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda hücre canlılığının en düşük iki konsantrasyonda %50'nin altına düştüğü görülmüştür. Bütün konsantrasyonlardaki ve tüm maruziyet sürelerinde hücre canlılığı düşüşleri ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslandığında sadece en yüksek konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.21).

Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksikite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.55). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.21).

**Çizelge 4.55** Vildagliptin/Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0-0	0	0	0
0.156-0.156	64.71	59.57	58.77
0.312-0.312	59.33	57.45	52.73
0.625-0.625	42.02	48.94	45.84
1.25-1.25	37.65	45.74	20.65
2.5-2.5	28.24	42.55	17.30
5-5	25.21	30.85	10.08
10-10	23.53	29.79	11.75
20-20	21.85	27.66	10.08



**Şekil 4.22** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Vildagliptin/Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı ile Tedavisinin Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Anzer Balı ile tedavi edilen hücrelerde çok ciddi olmamakla birlikte sitotoksik etkilerde elde edilmiştir. Bu sitotoksik etkiler bütün maruziyet sürelerinde ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslandığında sadece en yüksek konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.22).

#### 4.1.12 Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisi

Pioglizaton etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için polen tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.56, 4.57, 4.58).

**Çizelge 4.56** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.051	-
0-0	0.402	0.351
0.187-0.156	0.201	0.150
0.375-0.312	0.257	0.206
0.750-0.625	0.280	0.229
1.5-1.25	0.306	0.255
3-2.5	0.316	0.265
6-5	0.324	0.273
12-10	0.354	0.303
24-20	0.358	0.307

**Çizelge 4.57** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.069	-
0-0	0.507	0.438
0.187-0.156	0.186	0.117
0.375-0.312	0.215	0.146
0.750-0.625	0.224	0.155
1.5-1.25	0.301	0.232
3-2.5	0.324	0.255
6-5	0.330	0.261
12-10	0.401	0.332
24-20	0.420	0.351

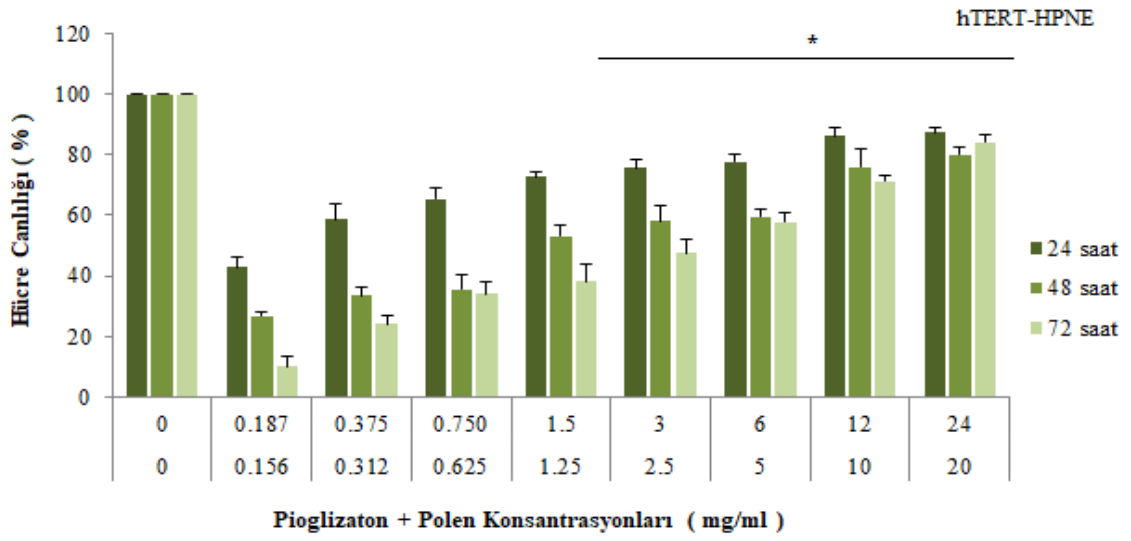
**Çizelge 4.58** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

<b>Konsantrasyonlar (mg/ml)</b>	<b>OD 570 nm</b>	<b>Normalizasyon</b>
Blank	0.064	-
0-0	0.430	0.366
0.187-0.156	0.101	0.037
0.375-0.312	0.152	0.088
0.750-0.625	0.189	0.125
1.5-1.25	0.204	0.140
3-2.5	0.238	0.174
6-5	0.275	0.211
12-10	0.325	0.261
24-20	0.372	0.308

Pioglizaton etken maddeli diyabet tablet ve Polen konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.57'de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.23).

**Çizelge 4.59** Pioglizaton ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

<b>Konsantrasyonlar (mg/ml)</b>	<b>24 saat Hücre canlılığı (%)</b>	<b>48 saat Hücre canlılığı (%)</b>	<b>72 saat Hücre canlılığı (%)</b>
0-0	100	100	100
0.187-0.156	42.74	26.71	10.11
0.375-0.312	58.69	33.33	24.04
0.750-0.625	65.24	35.39	34.15
1.5-1.25	72.65	52.97	38.25
3-2.5	75.50	58.11	47.54
6-5	77.78	59.61	57.65
12-10	86.32	75.80	71.31
24-20	87.46	80.14	84.15



**Şekil 4.23** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon'un Polen ile Tedavisi Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Pioglitazon etken maddenin hTERT-HPNE hücresinde meydana getirdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla polen tedavisi yapıldığında 24 saatlik maruziyet süresi sonunda polen konsantrasyonlarının artışına göre ilacın verdiği sitotoksik etkinin azaltıldığı gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet süresinde yalnızca en düşük konsantrasyonda hücre canlılığının %50'nin altına düştüğü görülmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek dört konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.23).

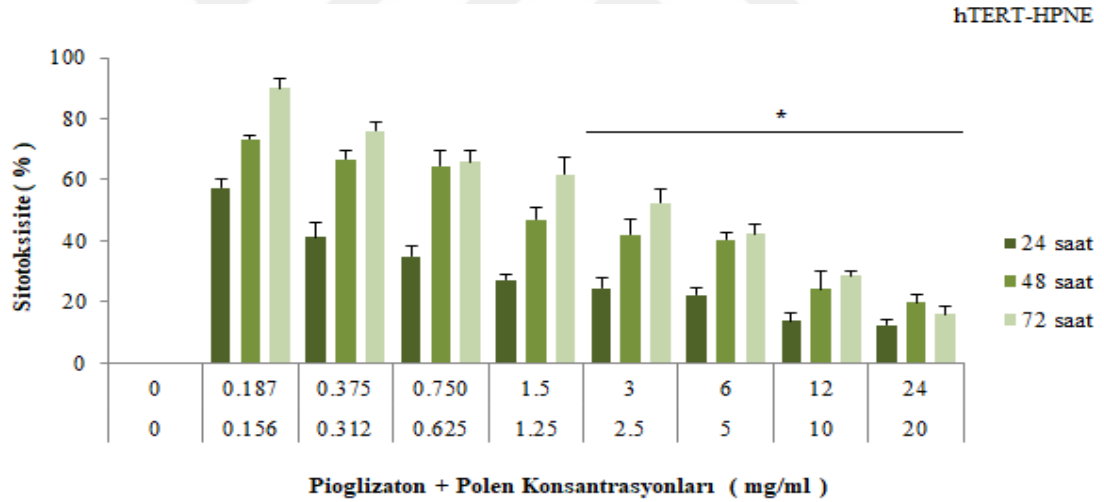
48 saatlik maruziyet süresinde ise en düşük üç konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu kayıplar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek dört konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.23).

Son maruziyet süresi olan 72 saatlik maruziyet süresinde ise en düşük beş konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığında bu canlılık kayıpları 24 ve 48 saatlik maruziyet süresi gibi sadece en yüksek dört konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.23).

Pioglizaton etken maddeli diyabet tablet ve Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.60). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.24).

**Çizelge 4.60** Pioglizaton ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	57.26	73.29	89.89
0.375-0.312	41.31	66.67	75.96
0.750-0.625	34.76	64.61	65.85
1.5-1.25	27.35	47.03	61.75
3-2.5	24.50	41.89	52.46
6-5	22.22	40.39	42.35
12-10	13.68	24.20	28.69
24-20	12.54	19.86	15.85



**Şekil 4.24** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Pioglizaton'un Polen ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24 saatlik maruziyet süresi sonunda ciddi bir sitotoksik etki görülmemiştir. Ortaya çıkan sitotoksik etki negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek dört konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.24).

48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerinde sitotoksik etki düşük konsantrasyonlarda 24 saatlik maruziyet süresine göre artmış olarak gözlemlenmiştir. Bu iki maruziyet süresindeki sitotoksik artışlar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek dört konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.24)

#### 4.1.13 Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi

Pioglizaton etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için propolis tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.61, 4.62, 4.63).

**Çizelge 4.61** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0-0	0.708	0.648
0.187-0.156	0.311	0.251
0.375-0.312	0.358	0.298
0.750-0.625	0.371	0.311
1.5-1.25	0.390	0.330
3-2.5	0.445	0.385
6-5	0.464	0.404
12-10	0.594	0.534
24-20	0.639	0.579

**Çizelge 4.62** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.065	-
0-0	0.518	0.453
0.187-0.156	0.290	0.226
0.375-0.312	0.354	0.290
0.750-0.625	0.407	0.343
1.5-1.25	0.413	0.349
3-2.5	0.421	0.357
6-5	0.450	0.386
12-10	0.461	0.397
24-20	0.480	0.416

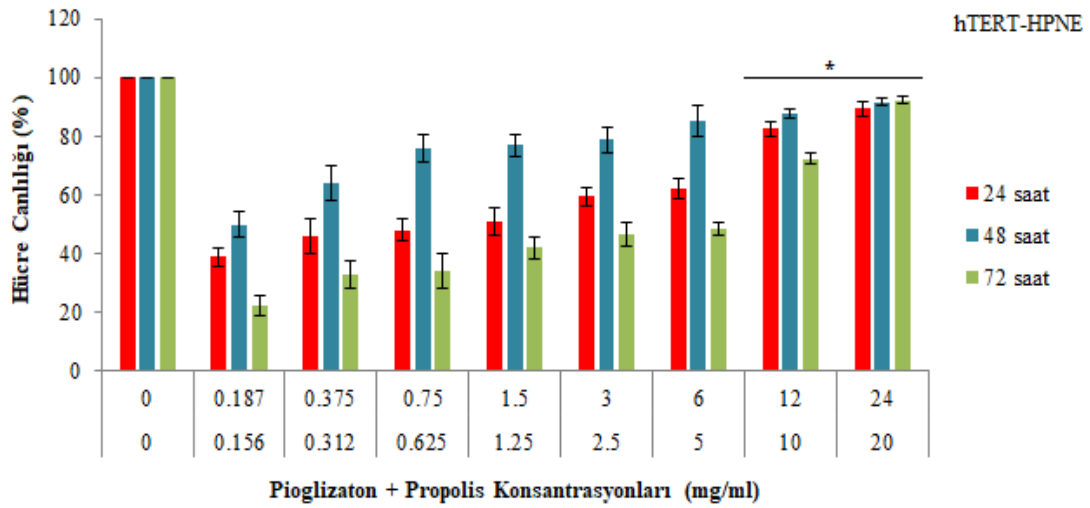
**Çizelge 4.63** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.070	-
0-0	0.600	0.530
0.187-0.156	0.186	0.116
0.375-0.312	0.244	0.174
0.750-0.625	0.250	0.180
1.5-1.25	0.292	0.222
3-2.5	0.316	0.246
6-5	0.325	0.255
12-10	0.453	0.383
24-20	0.559	0.489

Pioglizaton etken maddeli diyabet tablet ve Propolis Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.64'de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.25).

**Çizelge 4.64** Pioglizaton ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	38.73	49.75	21.89
0.375-0.312	45.99	63.87	32.83
0.750-0.625	47.92	75.57	33.96
1.5-1.25	50.85	76.89	41.89
3-2.5	59.41	78.65	46.42
6-5	62.35	85.05	48.11
12-10	82.41	87.48	72.26
24-20	89.35	91.67	92.26



**Şekil 4.25** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon'un Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Pioglitazon etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla propolis tedavisi yaptığımız deney grubumuzda 24 saatlik maruziyet süresinde son üç konsantrasyonda hücre canlılığının %50 nin altına düştüğü gözlemlenmiştir. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.25).

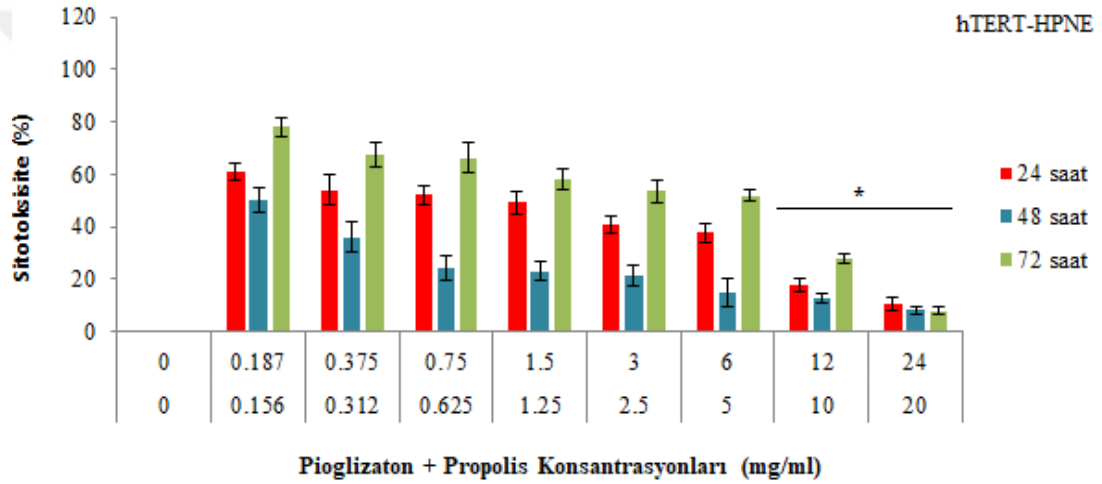
48 saatlik maruziyet süresinde en düşük iki konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.25).

Son olarak 72 saatlik maruziyet süresinde ise hücre canlılığı en düşük altı konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Hücre canlılığındaki bu düşüşler negatif kontrol ile karşılaştırıldığında sadece en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.25)

Pioglitazon etken maddeli diyabet tablet ve Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksikite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.65). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.26).

**Çizelge 4.65** Pioglizaton ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	61.27	50.25	78.11
0.375-0.312	54.01	36.13	67.17
0.750-0.625	52.08	24.43	66.04
1.5-1.25	49.15	23.11	58.11
3-2.5	40.59	21.35	53.58
6-5	37.65	14.95	51.89
12-10	17.59	12.52	27.74
24-20	10.65	8.3	7.4



**Şekil 4.26** 24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Pioglizaton'un Propolis ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerindeki sitotoksik etkilerine bakıldığında yapılan propolis tedavisinin konsantrasyonları azaldıkça sitotoksik etkinin arttığını gözlemliyoruz. Bütün maruziyet sürelerindeki tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında sadece en yüksek iki konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p <0.005) (Şekil 4.26).

#### 4.1.14 Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Anzer Bal'ı İle Tedavisinin MTT Testi

Pioglizaton etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için Anzer balı tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.66, 4.67, 4.68).

**Çizelge 4.66** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.071	-
0-0	0.500	0.429
0.187-0.156	0.205	0.134
0.375-0.312	0.240	0.169
0.750-0.625	0.280	0.209
1.5-1.25	0.350	0.279
3-2.5	0.410	0.339
6-5	0.420	0.349
12-10	0.437	0.366
24-20	0.450	0.379

**Çizelge 4.67** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.076	-
0-0	0.430	0.354
0.187-0.156	0.190	0.114
0.375-0.312	0.210	0.134
0.750-0.625	0.240	0.164
1.5-1.25	0.349	0.273
3-2.5	0.363	0.287
6-5	0.370	0.294
12-10	0.383	0.307
24-20	0.398	0.322

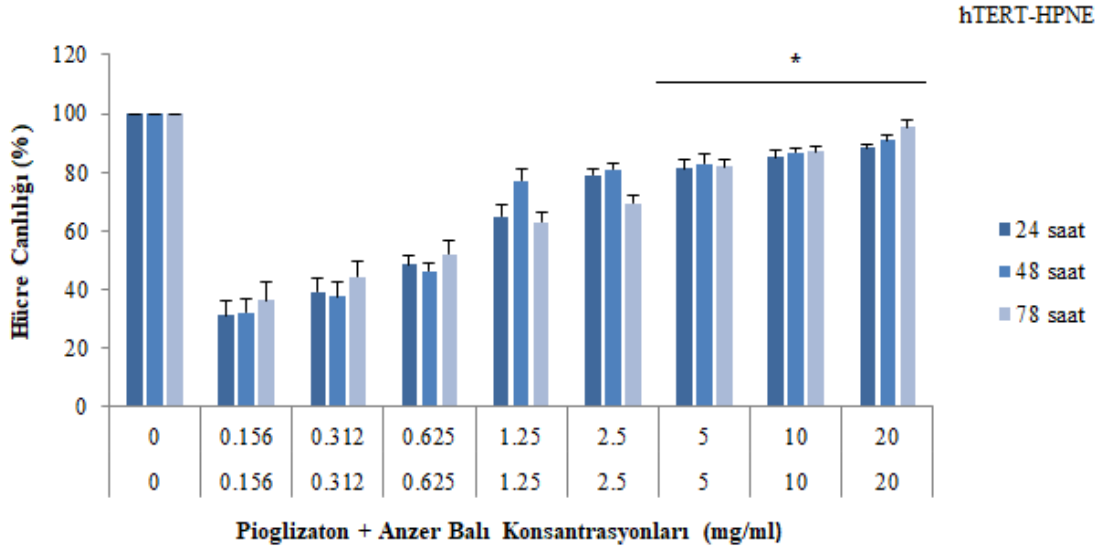
**Çizelge 4.68** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglizaton ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.064	-
0-0	0.518	0.454
0.187-0.156	0.230	0.166
0.375-0.312	0.265	0.201
0.750-0.625	0.300	0.236
1.5-1.25	0.350	0.286
3-2.5	0.380	0.316
6-5	0.436	0.372
12-10	0.460	0.396
24-20	0.498	0.434

Pioglizaton etken maddeli diyabet tablet ve Anzer Balı Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.69'da gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.26).

**Çizelge 4.69** Pioglizaton ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat	48 saat	72 saat
	Hücre canlılığı (%)	Hücre canlılığı (%)	Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	31.24	32.20	36.56
0.375-0.312	39.39	37.85	44.27
0.750-0.625	48.72	46.33	51.98
1.5-1.25	65.03	77.12	63.00
3-2.5	79.02	81.07	69.60
6-5	81.35	83.05	81.94
12-10	85.31	86.72	87.22
24-20	88.34	90.96	95.59



**Şekil 4.27** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Pioglitazon'un Anzer Balı ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Pioglitazon etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla Anzer Balı tedavisi yaptığımız deney grubumuzda 24 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük üç konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.005) (Şekil 4.27).

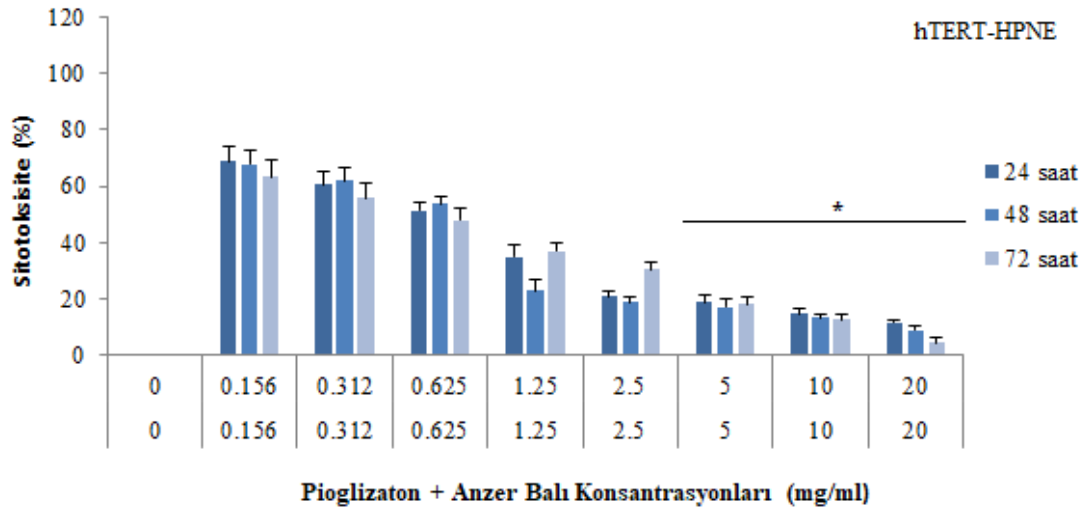
48 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.005) (Şekil 4.27).

Son maruziyet süresi 72 saatte ise sadece en küçük iki konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.005) (Şekil 4.27).

Pioglitazon etken maddeli diyabet tablet ve Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksikite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.70). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.28).

**Çizelge 4.70** Pioglizaton ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	68.76	67.80	63.44
0.375-0.312	60.61	62.15	55.73
0.750-0.625	51.28	53.67	48.02
1.5-1.25	34.97	22.88	37.00
3-2.5	20.98	18.93	30.40
6-5	18.65	16.95	18.06
12-10	14.69	13.28	12.78
24-20	11.66	9.4	4.1



**Şekil 4.28** 24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Olarak Gösterimi [\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (p<0.05).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süresinde Anzer Balı tedavisi sonucunda en küçük üç konsantrasyonda diğer konsantrasyonlara oranla biraz daha fazla olduğunu gözlemledik. Tüm maruziyet sürelerindeki konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.005) (Şekil 4.28).

#### 4.1.15 Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi

Metformin Hidroklorür etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için polen tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda

elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (izelge 4.71, 4.72, 4.73).

**Çizelge 4.71** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.080	-
0-0	0.450	0.370
0.187-0.156	0.218	0.138
0.375-0.312	0.247	0.167
0.750-0.625	0.279	0.199
1.5-1.25	0.326	0.246
3-2.5	0.338	0.258
6-5	0.361	0.281
12-10	0.379	0.299
24-20	0.422	0.342

**izelge 4.72** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.058	-
0-0	0.485	0.427
0.187-0.156	0.186	0.128
0.375-0.312	0.215	0.157
0.750-0.625	0.254	0.196
1.5-1.25	0.281	0.223
3-2.5	0.316	0.258
6-5	0.375	0.317
12-10	0.403	0.345
24-20	0.421	0.363

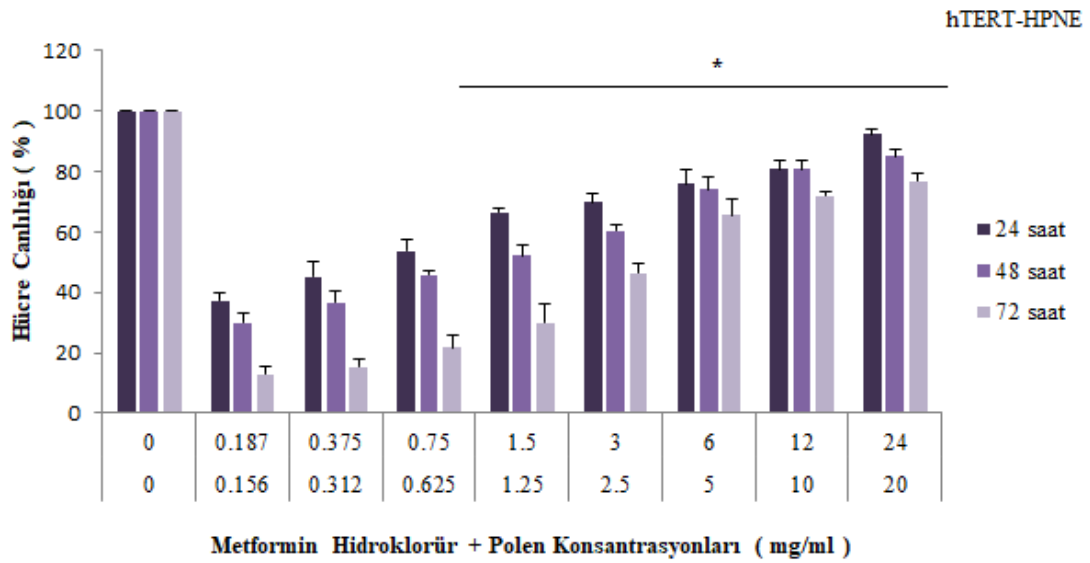
**Çizelge 4.73** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.074	-
0-0	0.400	0.326
0.187-0.156	0.116	0.042
0.375-0.312	0.124	0.050
0.750-0.625	0.145	0.071
1.5-1.25	0.172	0.098
3-2.5	0.225	0.151
6-5	0.288	0.214
12-10	0.308	0.234
24-20	0.325	0.251

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet ve Polen Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.74’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.29).

**Çizelge 4.74** Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	37.30	29.94	12.88
0.375-0.312	45.14	36.73	15.34
0.750-0.625	53.78	45.87	21.78
1.5-1.25	66.49	52.20	30.06
3-2.5	69.73	60.40	46.32
6-5	75.95	74.22	65.64
12-10	80.81	80.79	71.88
24-20	92.43	85.00	76.99



**Şekil 4.29** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür’ün Polen ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiks gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir(P<0.05).

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücrelerine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla polen uygulaması yapılan deney grubumuzun 24 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük iki konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek beş konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.29).

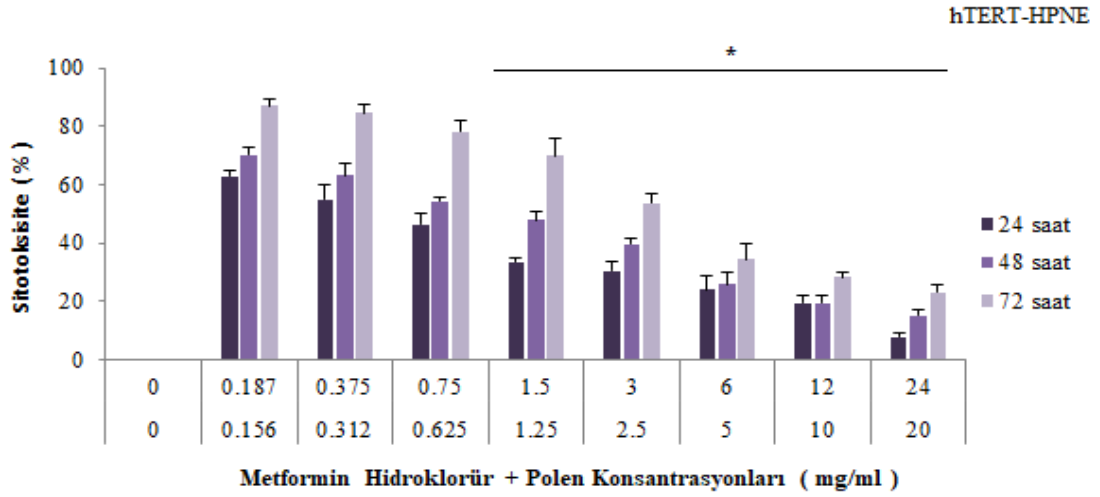
48 saatlik maruziyet süresinde ise en küçük dört konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek beş konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.29).

72 saatlik maruziyet süresinde de en küçük beş konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek beş konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.29).

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet ve Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksisite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.75). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.30).

**Çizelge 4.75** Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	62.70	70.06	87.12
0.375-0.312	54.86	63.27	84.66
0.750-0.625	46.22	54.13	78.22
1.5-1.25	33.51	47.80	69.94
3-2.5	30.27	39.60	53.68
6-5	24.05	25.78	34.36
12-10	19.19	19.21	28.12
24-20	7.7	15.00	23.01



**Şekil 4.30** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Polen ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir ( $p < 0.05$ ).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerinde küçük konsantrasyonlara bakıldığında sitotoksik etkinin biraz arttığı gözlemlenmiştir. Tüm maruziyet sürelerindeki konsantrasyonlar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek beş konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.30).

#### 4.1.16 Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi

Metformin Hidroklorür etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için propolis tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.76, 4.77, 4.78).

**Çizelge 4.76** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0-0	0.490	0.430
0.187-0.156	0.261	0.201
0.375-0.312	0.270	0.210
0.750-0.625	0.295	0.235
1.5-1.25	0.316	0.256
3-2.5	0.325	0.265
6-5	0.330	0.270
12-10	0.360	0.300
24-20	0.400	0.340

**Çizelge 4.77** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.080	-
0-0	0.460	0.380
0.187-0.156	0.185	0.105
0.375-0.312	0.198	0.118
0.750-0.625	0.248	0.168
1.5-1.25	0.295	0.215
3-2.5	0.333	0.253
6-5	0.342	0.262
12-10	0.358	0.278
24-20	0.448	0.368

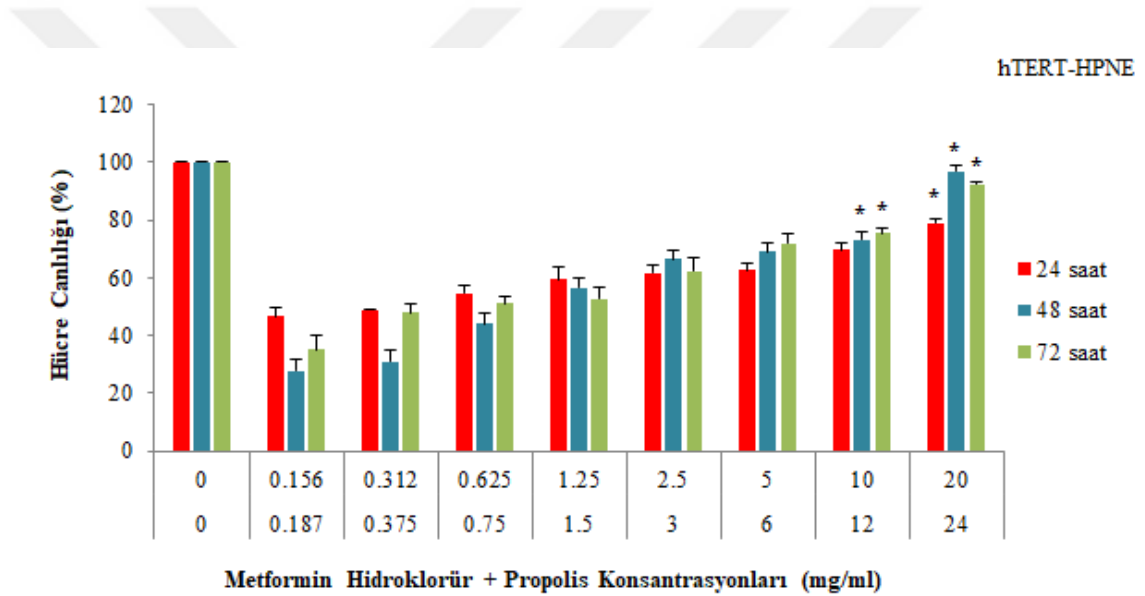
**Çizelge 4.78** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.070	-
0-0	0.530	0.460
0.187-0.156	0.232	0.162
0.375-0.312	0.291	0.221
0.750-0.625	0.306	0.236
1.5-1.25	0.313	0.243
3-2.5	0.357	0.287
6-5	0.401	0.331
12-10	0.417	0.347
24-20	0.495	0.425

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet ve Propolis Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.79'de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.31).

**Çizelge 4.79** Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	46.71	27.63	35.22
0.375-0.312	48.81	31.05	48.04
0.750-0.625	54.62	44.21	51.30
1.5-1.25	59.51	56.58	52.83
3-2.5	61.61	66.58	62.39
6-5	62.77	68.95	71.96
12-10	69.75	73.16	75.43
24-20	79.06	96.84	92.39



**Şekil 4.31** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselleştirilmesi

[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

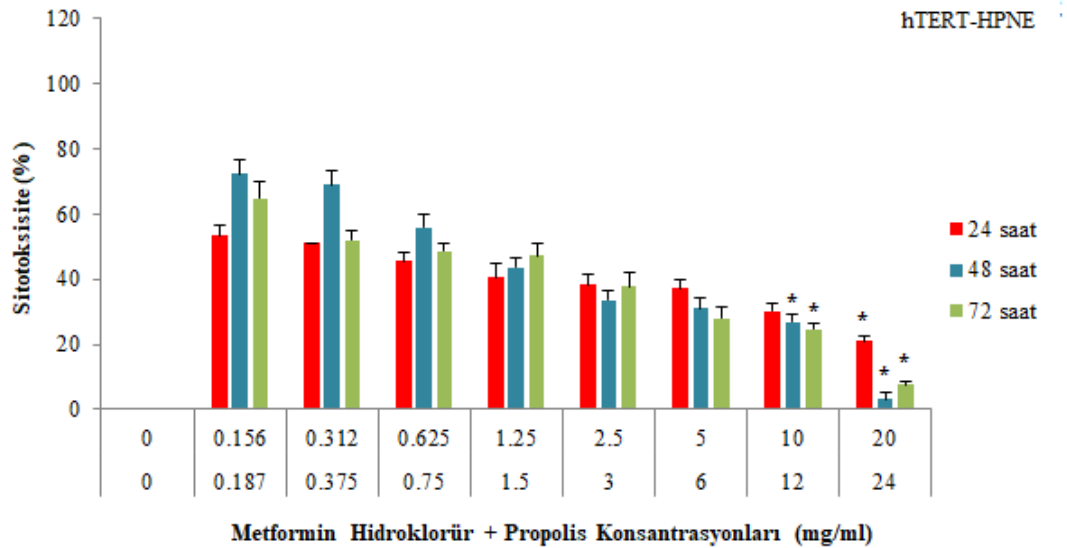
Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla propolis uygulaması yapılan deney grubumuzun 24 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük iki konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında sadece en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.31).

48 saatlik maruziyet süresinde ise en küçük üç konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.30). 72 saatlik maruziyet süresinde de en iki beş konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.31).

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet ve Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.80). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.32).

**Çizelge 4.80** Metformin Hidroklorür ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	53.29	72.37	64.78
0.375-0.312	51.19	68.95	51.96
0.750-0.625	45.38	55.79	48.70
1.5-1.25	40.49	43.42	47.17
3-2.5	38.39	33.42	37.61
6-5	37.23	31.05	28.04
12-10	30.25	26.84	24.57
24-20	20.94	3.6	7.1



**Şekil 4.32** 24,48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Propolis ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi [\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir ( $P < 0.05$ ).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerine bakıldığında ciddi bir sitotoksik etkinin olmadığı gözlemlenmiştir.

Tüm konsantrasyonlardaki maruziyet sürelerinde sitotoksik etkiler negatif kontrol ile kıyaslandığında; 24 saatlik maruziyet süresinde sadece en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur. 48 saatlik maruziyet süresinde ise en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur. Son maruziyet süresi olan 72 saatlik maruziyet süresinde ise en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.332).

#### 4.1.17 Metformin Hidroklorür'ün hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Anzer Balı İle Tedavisinin MTT Testi

Metformin Hidroklorür etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için Anzer Balı tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.81, 4.82, 4.83).

**Çizelge 4.81** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.079	-
0-0	0.550	0.471
0.187-0.156	0.250	0.171
0.375-0.312	0.290	0.211
0.750-0.625	0.314	0.235
1.5-1.25	0.350	0.271
3-2.5	0.400	0.321
6-5	0.430	0.351
12-10	0.450	0.371
24-20	0.492	0.413

**Çizelge 4.82** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.058	-
0-0	0.500	0.442
0.187-0.156	0.275	0.217
0.375-0.312	0.330	0.272
0.750-0.625	0.349	0.291
1.5-1.25	0.368	0.310
3-2.5	0.391	0.333
6-5	0.423	0.365
12-10	0.443	0.385
24-20	0.469	0.411

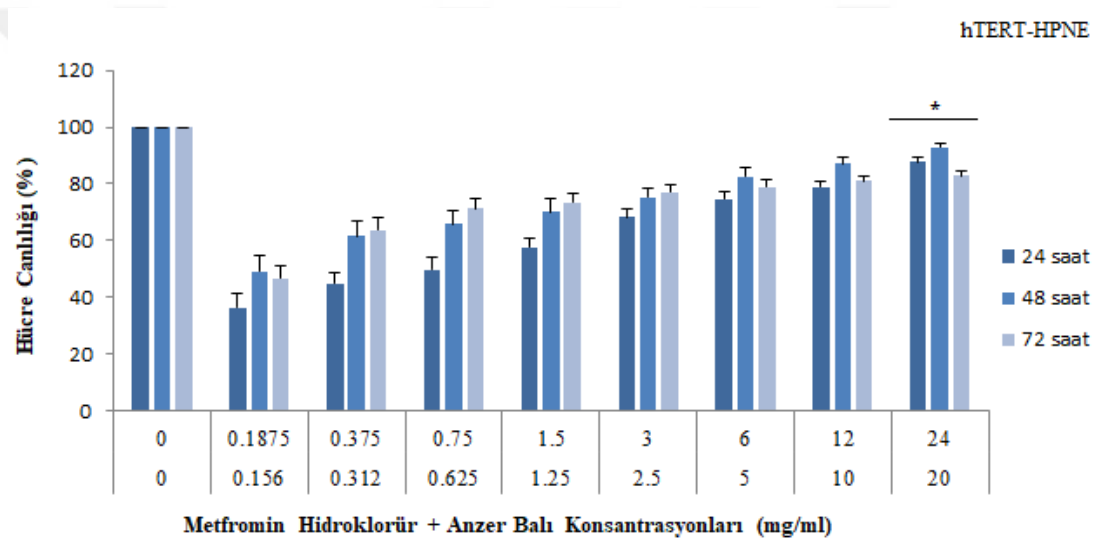
**Çizelge 4.83** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.065	-
0-0	0.590	0.526
0.187-0.156	0.310	0.246
0.375-0.312	0.400	0.336
0.750-0.625	0.440	0.376
1.5-1.25	0.450	0.386
3-2.5	0.470	0.406
6-5	0.480	0.416
12-10	0.490	0.426
24-20	0.500	0.436

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet ve Anzer Balı Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.84’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.33).

**Çizelge 4.84** Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	36.31	49.07	46.72
0.375-0.312	44.80	61.52	63.84
0.750-0.625	49.89	65.82	71.46
1.5-1.25	57.54	70.12	73.36
3-2.5	68.15	75.33	77.16
6-5	74.52	82.57	79.07
12-10	78.77	87.10	80.97
24-20	87.69	92.98	82.87



**Şekil 4.33** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Gösterimi

[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla Anzer Balı uygulaması yapılan deney grubumuzun 24 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük üç konsantrasyonda %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında sadece en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.33).

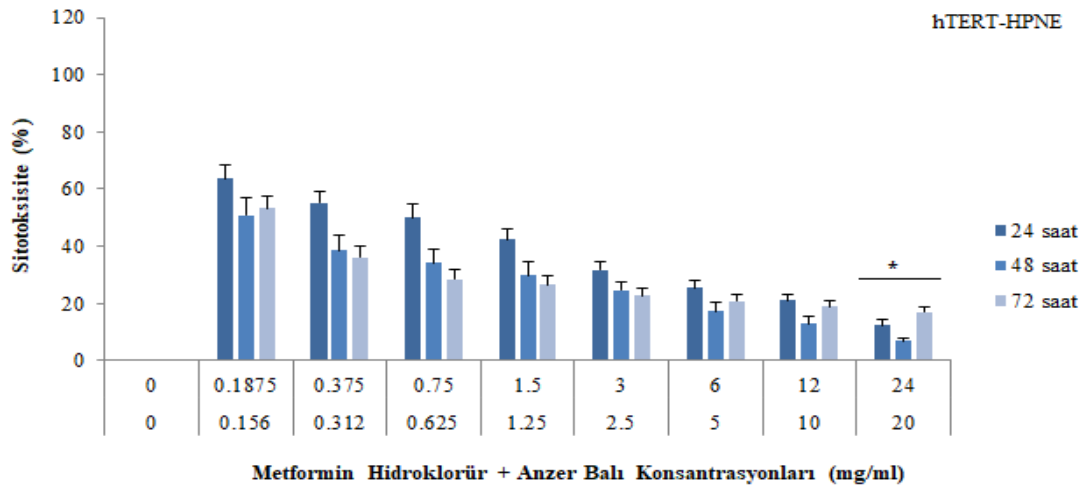
48 saatlik maruziyet süresinde ise en küçük konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.33).

72 saatlik maruziyet süresinde de en yüksek konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.33).

Metformin Hidroklorür etken maddeli diyabet tablet ve Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.85). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.34).

**Çizelge 4.85** Metformin Hidroklorür ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	63.69	50.93	53.28
0.375-0.312	55.20	38.48	36.16
0.750-0.625	50.11	34.18	28.54
1.5-1.25	42.46	29.88	26.64
3-2.5	31.85	24.67	22.84
6-5	25.48	17.43	20.93
12-10	21.23	12.90	19.03
24-20	1.31	7.02	17.13



**Şekil 4.34** 24, 48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Metformin Hidroklorür'ün Anzer Balı ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir ( $P < 0.05$ ).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerine bakıldığında ciddi bir sitotoksik etkinin olmadığı gözlemlenmiştir. Tüm konsantrasyonlardaki maruziyet sürelerinde sitotoksik etkiler negatif kontrol ile kıyaslandığında; 24 ,48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerinin hepsinde en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p <0.05) (Şekil 4.34).

#### 4.1.18 Nateglinid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi

Nateglinid etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için polen tedavisi uygulandı.24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.86, 4.87, 4.88).

**Çizelge 4.86** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.103	-
0-0	0.455	0.352
0.187-0.156	0.275	0.172
0.375-0.312	0.312	0.209
0.750-0.625	0.327	0.224
1.5-1.25	0.335	0.232
3-2.5	0.348	0.245
6-5	0.365	0.262
12-10	0.394	0.291
24-20	0.405	0.302

**Çizelge 4.87** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.120	-
0-0	0.450	0.330
0.187-0.156	0.253	0.133
0.375-0.312	0.295	0.175
0.750-0.625	0.315	0.195
1.5-1.25	0.335	0.215
3-2.5	0.340	0.220
6-5	0.345	0.225
12-10	0.356	0.236
24-20	0.430	0.310

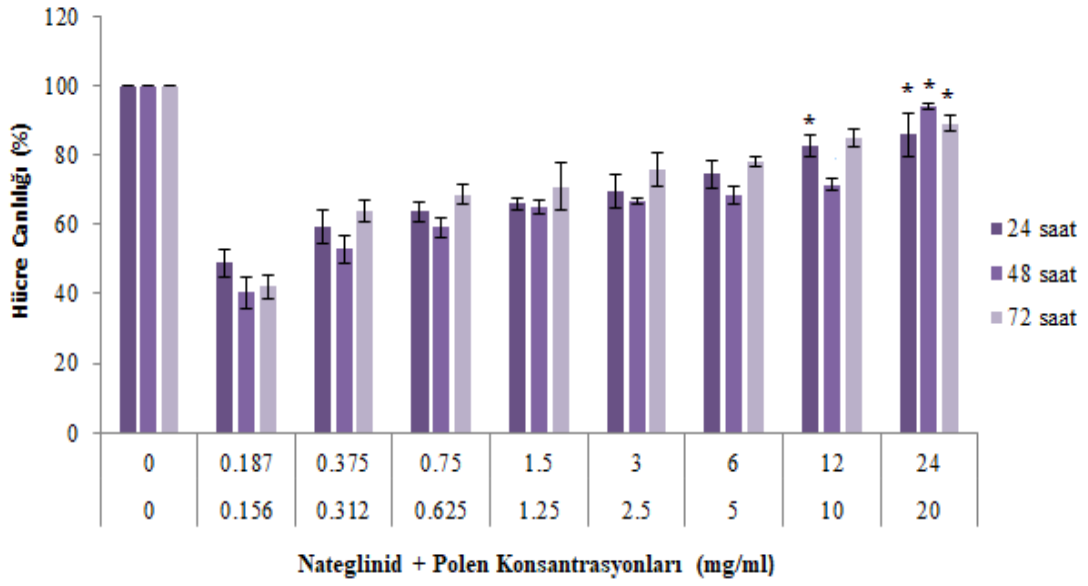
**Çizelge 4.88** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.120	-
0-0	0.450	0.330
0.187-0.156	0.253	0.133
0.375-0.312	0.295	0.175
0.750-0.625	0.315	0.195
1.5-1.25	0.335	0.215
3-2.5	0.340	0.220
6-5	0.345	0.225
12-10	0.356	0.236
24-20	0.430	0.310

Nateglinid uyguladığımız hTERT-HPNE hücrelerinde meydana gelen hücre kayıplarını azaltmak için nateglinid etken maddesini içeren hücreye polen uygulandı ve meydana gelen hücre canlılığı hesaplanıp Çizelge 4.89 'de verilmiş olup Şekil 4.35'de grafiklendirilmiştir.

**Çizelge 4.89** Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100.00	100.00	100.00
0.187-0.156	48.86	40.30	41.98
0.375-0.312	59.38	53.03	63.92
0.750-0.625	63.64	59.09	68.63
1.5-1.25	65.91	65.15	70.75
3-2.5	69.60	66.67	75.94
6-5	74.43	68.18	78.07
12-10	82.67	71.52	85.14
24-20	85.80	93.94	89.15



**Şekil 4.35** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Polen ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiks gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (P<0.05)

Nateglinid etken madde içeren hücreye polen uyguladığımızda hücre canlılığının doza bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı sadece son konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük iki konsantrasyondaki hücre kayıpları anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.35).

48 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı sadece son konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.35).

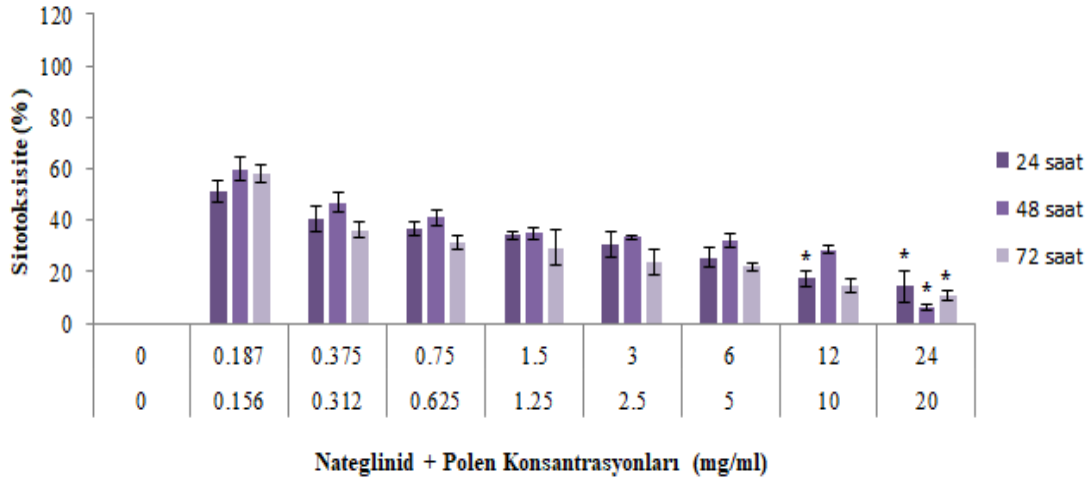
72 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı sadece son konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük konsantrasyondaki kayıplar anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.35).

Nateglinid uyguladığımız hTERT-HPNE hücresinde meydana gelen sitotoksiteyi azaltmak için nateglinid etken maddesini içeren hücreye polen

uygulandı ve meydana gelen sitotoksisite hesaplanıp Çizelge 4.90 'da verilmiş olup Şekil 4.36'da grafiklendirilmiştir.

**Çizelge 4.90** Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Sitotoksisite (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0-0	0.00	0.00	0.00
0.187-0.156	51.14	59.70	58.02
0.375-0.312	40.63	46.97	36.08
0.750-0.625	36.36	40.91	31.37
1.5-1.25	34.09	34.85	29.25
3-2.5	30.40	33.33	24.06
6-5	25.57	31.82	21.93
12-10	17.33	28.48	14.86
24-20	14.20	6.06	10.85



**Şekil 4.36** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Nateglinid'in Polen ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (p<0.05)

24 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.36).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.36).

72 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.36).

#### 4.1.19 Nateglinid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Propolis İle Tedavisinin MTT Testi

Nateglinid etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için propolis tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.91, 4.92, 4.93).

**Çizelge 4.91** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.080	-
0-0	0.600	0.520
0.187-0.156	0.289	0.209
0.375-0.312	0.346	0.266
0.750-0.625	0.405	0.325
1.5-1.25	0.424	0.344
3-2.5	0.453	0.373
6-5	0.474	0.394
12-10	0.518	0.438
24-20	0.558	0.478

**Çizelge 4.92** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.063	-
0-0	0.450	0.387
0.187-0.156	0.241	0.178
0.375-0.312	0.244	0.181
0.750-0.625	0.260	0.197
1.5-1.25	0.270	0.207
3-2.5	0.273	0.210
6-5	0.306	0.243
12-10	0.331	0.268
24-20	0.392	0.329

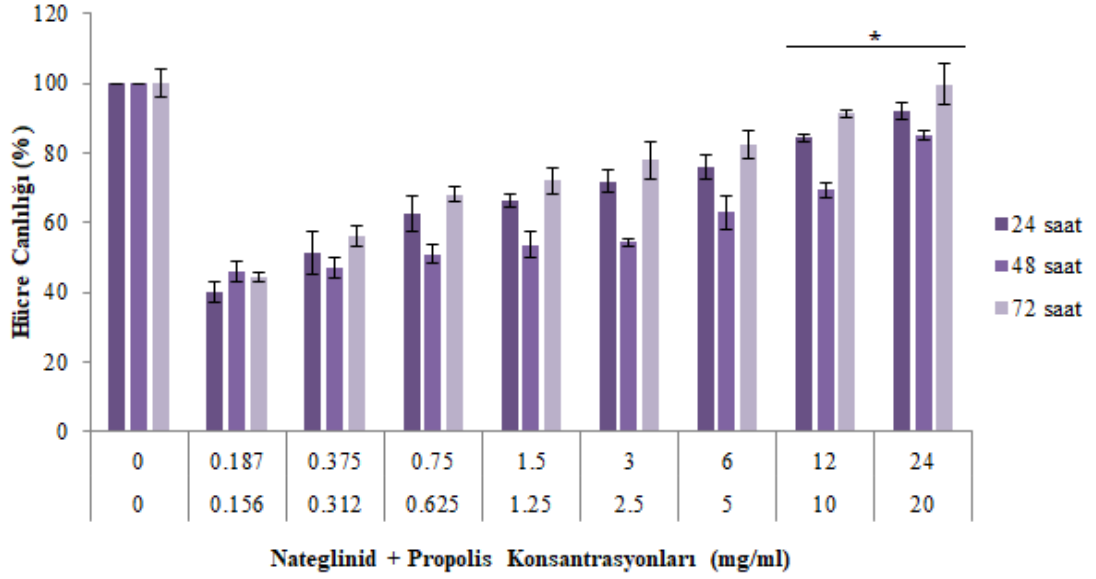
**Çizelge 4.93** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.075	-
0-0	0.560	0.485
0.187-0.156	0.289	0.214
0.375-0.312	0.346	0.271
0.750-0.625	0.405	0.330
1.5-1.25	0.424	0.349
3-2.5	0.453	0.378
6-5	0.474	0.399
12-10	0.518	0.443
24-20	0.558	0.483

Nateglinid uyguladığımız hTERT-HPNE hücresinde meydana gelen hücre kayıplarını azaltmak için nateglinid etken maddesini içeren hücreye polen uygulandı ve meydana gelen hücre canlılığı hesaplanıp Çizelge 4.94 'de verilmiş olup Şekil 4.37'de grafiklendirilmiştir.

**Çizelge 4.94** Nateglinid ve Polen Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	40.19	45.99	44.12
0.375-0.312	51.15	46.77	55.88
0.750-0.625	62.50	50.90	68.04
1.5-1.25	66.15	53.49	71.96
3-2.5	71.73	54.26	77.94
6-5	75.77	62.79	82.27
12-10	84.23	69.25	91.34
24-20	91.92	85.01	99.59



**Şekil 4.37** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Nateglinid etken madde içeren hücreye propolis uyguladığımızda hücre canlılığının doza bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı sadece son konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük iki konsantrasyondaki kayıplar anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.37).

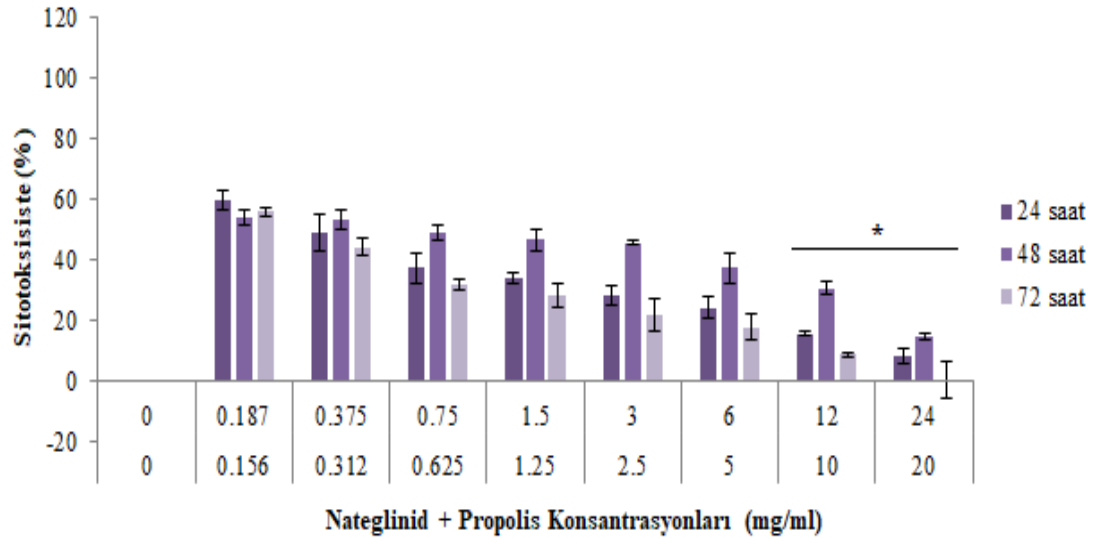
48 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı sadece son iki konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük iki konsantrasyondaki kayıplar anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.37).

72 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı sadece son iki konsantrasyon %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük iki konsantrasyondaki kayıplar anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.37).

Nateglinid uyguladığımız hTERT-HPNE hücresinde meydana gelen sitotoksisteyi azaltmak için nateglinid etken maddesini içeren hücreye propolis uygulandı ve meydana gelen sitotoksistite hesaplanıp Çizelge 4.95 'de verilmiş olup Şekil 4.38'de grafiklendirilmiştir.

**Çizelge 4.95** Nateglinid ve Propolis Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Sitotoksistite (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksistite (%)	48 saat Sitotoksistite (%)	72 saat Sitotoksistite (%)
0-0	0.00	0.00	0.00
0.187-0.156	63.69	62.64	83.65
0.375-0.312	58.46	54.64	78.83
0.750-0.625	52.92	50.37	74.35
1.5-1.25	45.85	42.63	48.88
3-2.5	40.92	37.29	35.80
6-5	36.92	34.09	31.33
12-10	21.54	27.95	27.54
24-20	15.08	24.48	25.82



**Şekil 4.38** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Nateglinid'in Propolis ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksistite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksistite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.38).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.37). 72 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksisite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.38).

#### 4.1.20 Nateglinid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Anzer Balı İle Tedavisinin MTT Testi

Nateglinid etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için Anzer Balı tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.96, 4.97, 4.98)

**Çizelge 4.96** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0-0	0.600	0.540
0.187-0.156	0.280	0.220
0.375-0.312	0.300	0.240
0.750-0.625	0.360	0.300
1.5-1.25	0.394	0.334
3-2.5	0.400	0.340
6-5	0.413	0.353
12-10	0.450	0.390
24-20	0.490	0.430

**Çizelge 4.97** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.081	-
0-0	0.550	0.469
0.187-0.156	0.300	0.219
0.375-0.312	0.310	0.229
0.750-0.625	0.360	0.279
1.5-1.25	0.380	0.299
3-2.5	0.440	0.359
6-5	0.461	0.380
12-10	0.485	0.404
24-20	0.510	0.429

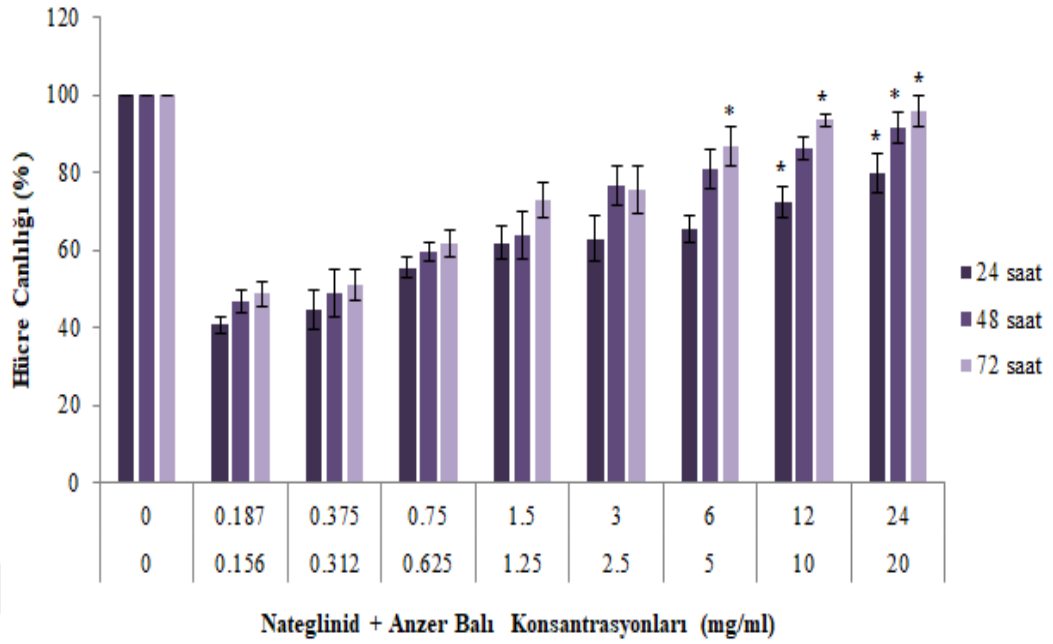
**Çizelge 4.98** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.072	-
0-0	0.520	0.448
0.187-0.156	0.290	0.218
0.375-0.312	0.300	0.228
0.750-0.625	0.349	0.277
1.5-1.25	0.398	0.326
3-2.5	0.410	0.338
6-5	0.460	0.388
12-10	0.491	0.419
24-20	0.501	0.429

Nateglinid uyguladığımız hTERT-HPNE hücresinde meydana gelen sitotoksiteyi azaltmak için nateglinid etken maddesini içeren hücreye Anzer Balı uygulandı ve meydana gelen sitotoksite hesaplanıp Çizelge 4.99 'de verilmiş olup Şekil 4.39'de grafiklendirilmiştir.

**Çizelge 4.99** Nateglinid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat	48 saat	72 saat
	Hücre canlılığı (%)	Hücre canlılığı (%)	Hücre canlılığı (%)
0-0	100.00	100.00	100.00
0.187-0.156	40.71	46.70	48.66
0.375-0.312	44.42	48.83	50.89
0.750-0.625	55.53	59.49	61.83
1.5-1.25	61.83	63.75	72.77
3-2.5	62.95	76.55	75.45
6-5	65.35	81.02	86.61
12-10	72.21	86.14	93.53
24-20	79.62	91.47	95.76



**Şekil 4.39** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Nateglinid'in Anzer Balı ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

Nateglinid etken madde içeren hücreye Anzer Balı uyguladığımızda hücre canlılığının doza bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir.

24 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı son konsantrasyonlarda %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük iki konsantrasyondaki hücre kayıpları anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.39).

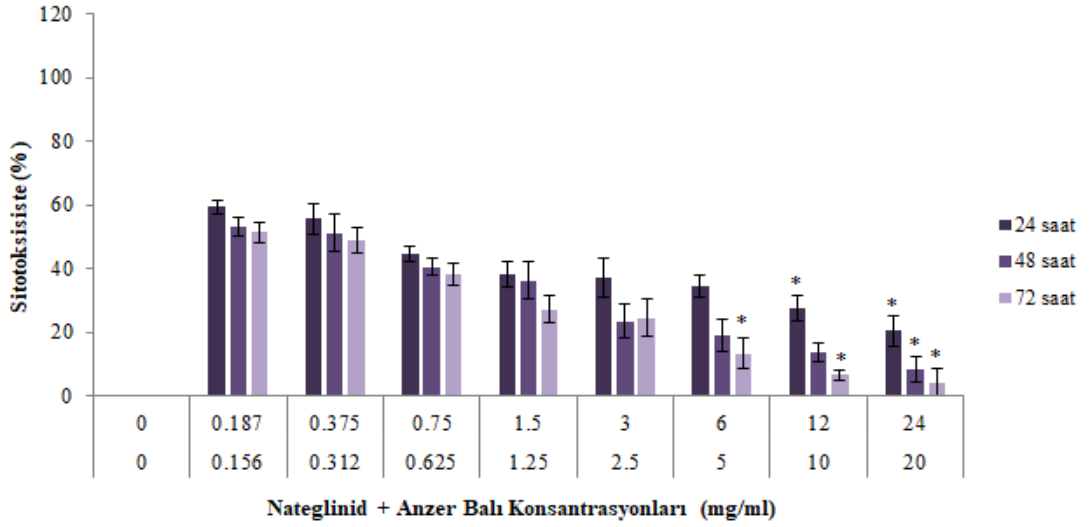
48 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı son konsantrasyonlarda %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.39).

72 saatlik maruziyet sonunda hücre canlılığı sadece son konsantrasyonlarda (0.187 mg/ml) %50'nin altında kalmıştır. Bütün konsantrasyonlardaki hücre kayıpları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük konsantrasyondaki kayıplar anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.39).

Nateglinid uyguladığımız hTERT-HPNE hücresinde meydana gelen sitotoksisteyi azaltmak için nateglinid etken maddesini içeren hücreye Anzer Balı uygulandı ve meydana gelen sitotoksistite hesaplanıp Çizelge 4.100’de verilmiş olup Şekil 4.40’da grafiklendirilmiştir.

**Çizelge 4.100** Nateglinid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Sitotoksistite (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksistite (%)	48 saat Sitotoksistite (%)	72 saat Sitotoksistite (%)
0-0	0.00	0.00	0.00
0.187-0.156	59.29	53.30	51.34
0.375-0.312	55.58	51.17	49.11
0.750-0.625	44.47	40.51	38.17
1.5-1.25	38.17	36.25	27.23
3-2.5	37.05	23.45	24.55
6-5	34.65	18.98	13.39
12-10	27.79	13.86	6.47
24-20	20.38	8.53	4.24



**Şekil 4.40** 24, 48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Nateglinid’in Anzer Balı ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksistite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol İle Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksistite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 4.40).

48 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en büyük konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.40).

72 saatlik maruziyet süresi sonunda elde edilen sitotoksosite değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında en yüksek üç konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.40).

#### 4.1.21 Gliklazid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Polen İle Tedavisinin MTT Testi

Gliklazid etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için polen tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.101, 4.102, 4.103).

**Çizelge 4.101** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.095	-
0-0	0.589	0.494
0.187-0.156	0.295	0.200
0.375-0.312	0.305	0.210
0.750-0.625	0.324	0.229
1.5-1.25	0.361	0.266
3-2.5	0.436	0.341
6-5	0.459	0.364
12-10	0.472	0.377
24-20	0.521	0.426

**Çizelge 4.102** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.058	-
0-0	0.462	0.404
0.187-0.156	0.164	0.106
0.375-0.312	0.200	0.142
0.750-0.625	0.230	0.172
1.5-1.25	0.280	0.222
3-2.5	0.310	0.252
6-5	0.347	0.289
12-10	0.380	0.322
24-20	0.403	0.345

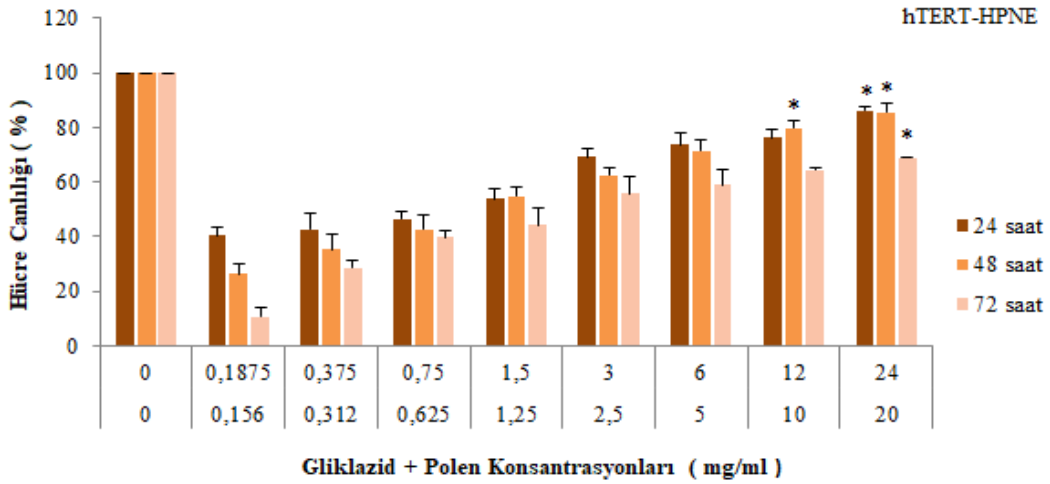
**Çizelge 4.103** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Polen Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.063	-
0-0	0.444	0.381
0.187-0.156	0.104	0.041
0.375-0.312	0.172	0.109
0.750-0.625	0.214	0.151
1.5-1.25	0.232	0.169
3-2.5	0.275	0.212
6-5	0.288	0.225
12-10	0.308	0.245
24-20	0.325	0.262

Gliklazid etken maddeli diyabet tablet ve Polen Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.104’ de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.41).

**Çizelge 4 .104** Gliklazid ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	40.49	26.19	10.76
0375-0.312	42.51	35.11	28.61
0.750-0.625	46.36	42.54	39.63
1.5-1.25	53.85	54.92	44.36
3-2.5	69.03	62.35	55.64
6-5	73.68	71.52	59.06
12-10	76.32	79.69	64.39
24-20	86.23	85.39	68.77



**Şekil 4.41** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid'in Polen ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi  
[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

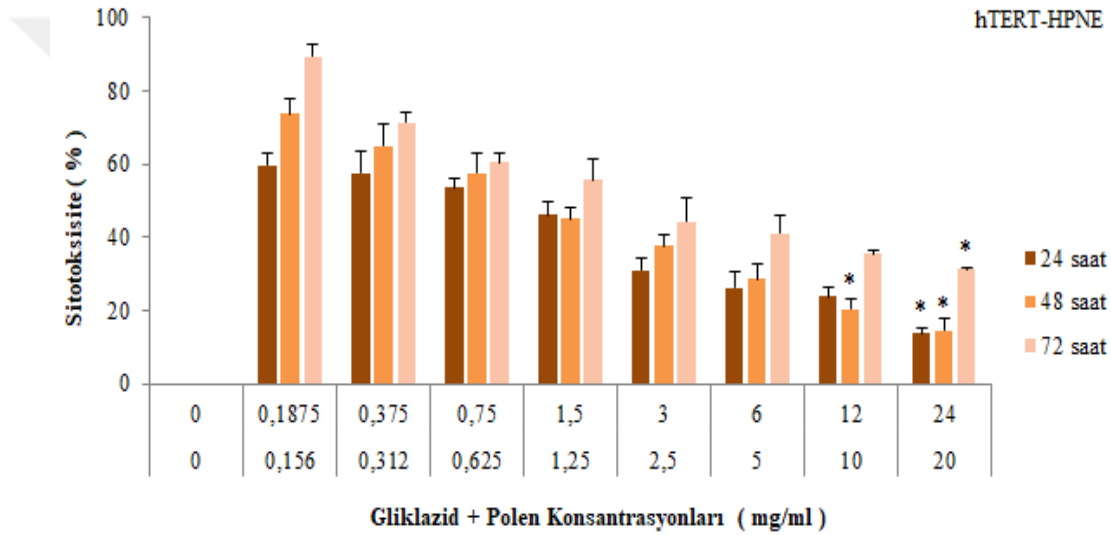
Gliklazid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla polen uygulaması yapılan deney grubumuzun 24 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük üç konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.41).

48 saatlik maruziyet süresinde ise en küçük üç konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.40). 72 saatlik maruziyet süresinde de en küçük dört konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.41).

Gliklazid etken maddeli diyabet tablet ve Polen ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.105). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.42).

**Çizelge 4.105** Metformin Hidroklorür ve Polen Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	59.51	73.81	89.24
0.375-0.312	57.49	64.89	71.39
0.750-0.625	53.64	57.46	60.37
1.5-1.25	46.15	45.08	55.64
3-2.5	30.97	37.65	44.36
6-5	26.32	28.48	40.94
12-10	23.68	20.31	35.61
24-20	13.77	14.61	31.23



**Şekil 4.42** 24,48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Gliklazid'in Polen ile Tedavisinin Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24 ve 48 saatlik maruziyet sürelerinde ciddi bir sitotoksik etki gözlemlenmemiştir ama 72 saatlik maruziyet süresi bu iki maruziyet süresine göre artmıştır. Tüm maruziyet sürelerindeki bu artışlar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslandığında; 24 saatlik maruziyet süresinde sadece en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur. 48 saatlik maruziyet süresinde ise en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur. Son maruziyet süresi 72 saatlik maruziyet süresinde ise sadece en yüksek konsantrasyonda anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) (Şekil 4.42).

#### 4.1.22 Gliklazid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Propolis ile Tedavisinin MTT Testi

Gliklazid etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için propolis tedavisi uygulandı. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.106, 4.107, 4.108).

**Çizelge 4.106** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0-0	0.550	0.490
0.187-0.156	0.299	0.239
0.375-0.312	0.323	0.263
0.750-0.625	0.354	0.294
1.5-1.25	0.381	0.321
3-2.5	0.399	0.339
6-5	0.483	0.423
12-10	0.493	0.433
24-20	0.527	0.467

**Çizelge 4.107** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0-0	0.500	0.440
0.187-0.156	0.250	0.190
0.375-0.312	0.294	0.234
0.750-0.625	0.299	0.239
1.5-1.25	0.313	0.253
3-2.5	0.336	0.276
6-5	0.362	0.302
12-10	0.398	0.338
24-20	0.455	0.395

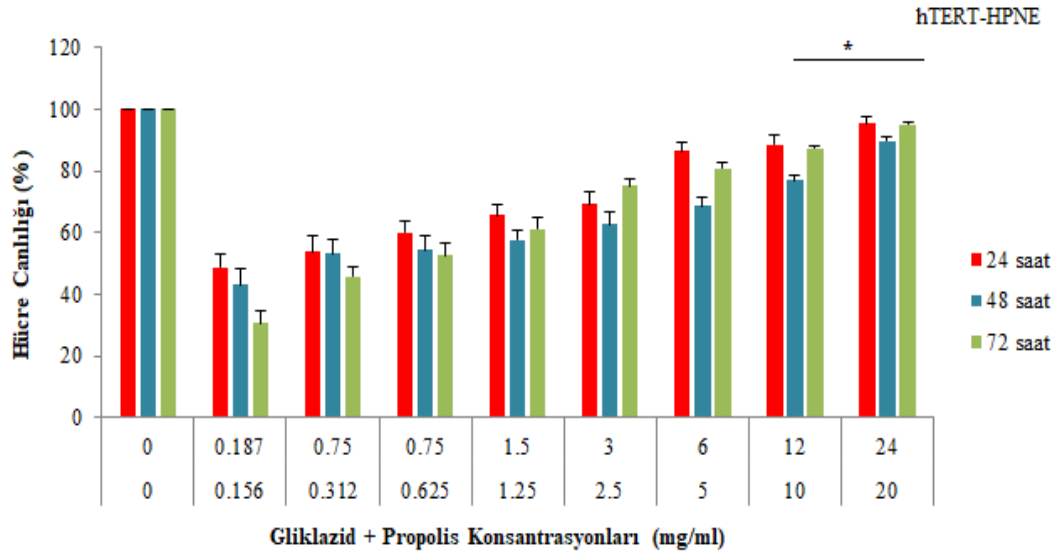
**Çizelge 4.108** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Propolis Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

<b>Konsantrasyonlar (mg/ml)</b>	<b>OD 570 nm</b>	<b>Normalizasyon</b>
Blank	0.065	-
0-0	0.540	0.476
0.187-0.156	0.210	0.146
0.375-0.312	0.282	0.218
0.750-0.625	0.315	0.251
1.5-1.25	0.355	0.291
3-2.5	0.422	0.358
6-5	0.448	0.384
12-10	0.479	0.415
24-20	0.516	0.452

Gliklazid etken maddeli diyabet tablet ve Propolis Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.109'da gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.43).

**Çizelge 4.109** Gliklazid ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

<b>Konsantrasyonlar (mg/ml)</b>	<b>24 saat Hücre canlılığı (%)</b>	<b>48 saat Hücre canlılığı (%)</b>	<b>72 saat Hücre canlılığı (%)</b>
0-0	100	100	100
0.187-0.156	48.75	43.18	30.60
0.375-0.312	53.65	53.18	45.74
0.750-0.625	59.98	54.32	52.68
1.5-1.25	65.49	57.50	61.09
3-2.5	69.17	62.73	75.18
6-5	86.32	68.64	80.65
12-10	88.36	76.82	87.17
24-20	95.30	89.77	94.95



**Şekil 4.43** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid'in Propolis ile Tedavisinin Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiks gösterimi  
[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir ( $P < 0.05$ ).

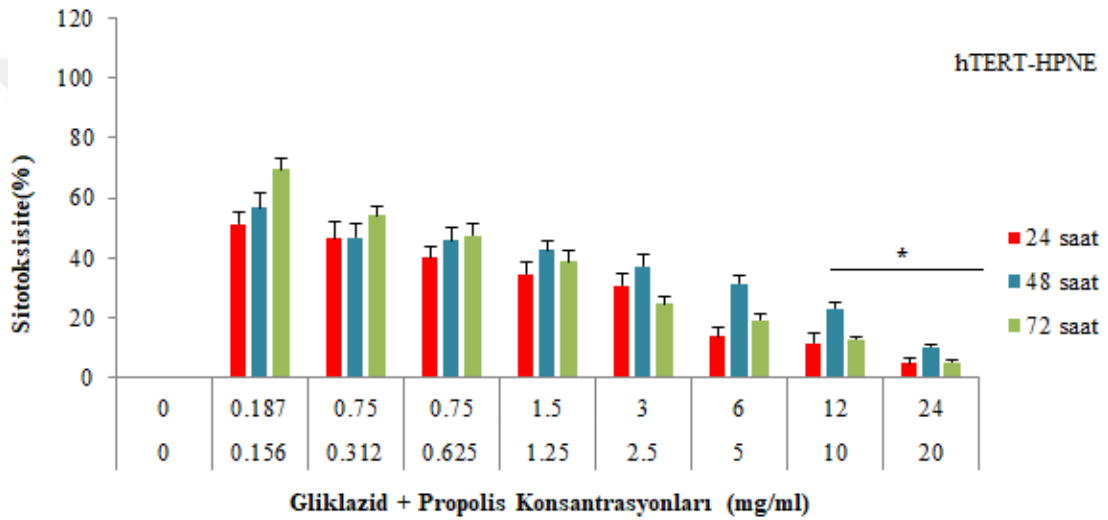
Gliklazid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücrelerine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla propolis uygulaması yapılan deney grubumuzun 24 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.43).

48 saatlik maruziyet süresinde ise en küçük konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.42). 72 saatlik maruziyet süresinde de en küçük iki konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek iki konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.43).

Gliklazid etken maddeli diyabet tablet ve Propolis ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksikite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.110). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.44).

**Çizelge 4.110** Gliklazid ve Propolis Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksisite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksisite (%)	48 saat Sitotoksisite (%)	72 saat Sitotoksisite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	51.25	56.82	69.40
0.375-0.312	46.35	46.82	54.26
0.750-0.625	40.02	45.68	47.32
1.5-1.25	34.51	42.50	38.91
3-2.5	30.83	37.27	24.82
6-5	13.68	31.36	19.35
12-10	11.64	23.18	12.83
24-20	4.0	10.23	5.5



**Şekil 4.44** 24,48 ve Saatlik Uygulama Sonrası Gliklazid'in Propolis ile Tedavisinde Elde Edilen Ortalama Sitotoksisite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi

[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerine bakıldığında ciddi bir sitotoksik etkinin olmadığı gözlemlenmiştir. Üç maruziyet sürelerinde sitotoksik etkiler ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslandığında üçünde de en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur (p <0.05) (Şekil 4.44).

#### 4.1.23 Gliklazid'in hTERT-HPNE Hücresi Üzerine Sitotoksik Etkisinin Anzer Bal'ı İle Tedavisinin MTT Testi

Gliklazid etken maddeyi hücre ile muamele ettiğimizde elde edilen sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla etken madde içeren hücrede iyileştirme yapmak için Anzer Balı tedavisi uygulandı.24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda elde edilen verilere göre tekrarlı olarak uygulanan konsantrasyonların ortalama değerleri blank

değerinden çıkarılarak normalizasyon değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.111, 4.112, 4.113).

**Çizelge 4.111** 24 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.060	-
0-0	0.450	0.900
0.187-0.156	0.199	0.390
0.375-0.312	0.204	0.440
0.750-0.625	0.210	0.500
1.5-1.25	0.219	0.159
3-2.5	0.268	0.208
6-5	0.389	0.329
12-10	0.396	0.336
24-20	0.400	0.340

**Çizelge 4.112** 48 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.058	-
0-0	0.500	0.442
0.187-0.156	0.266	0.208
0.375-0.312	0.300	0.242
0.750-0.625	0.314	0.256
1.5-1.25	0.330	0.272
3-2.5	0.402	0.344
6-5	0.439	0.381
12-10	0.444	0.386
24-20	0.450	0.392

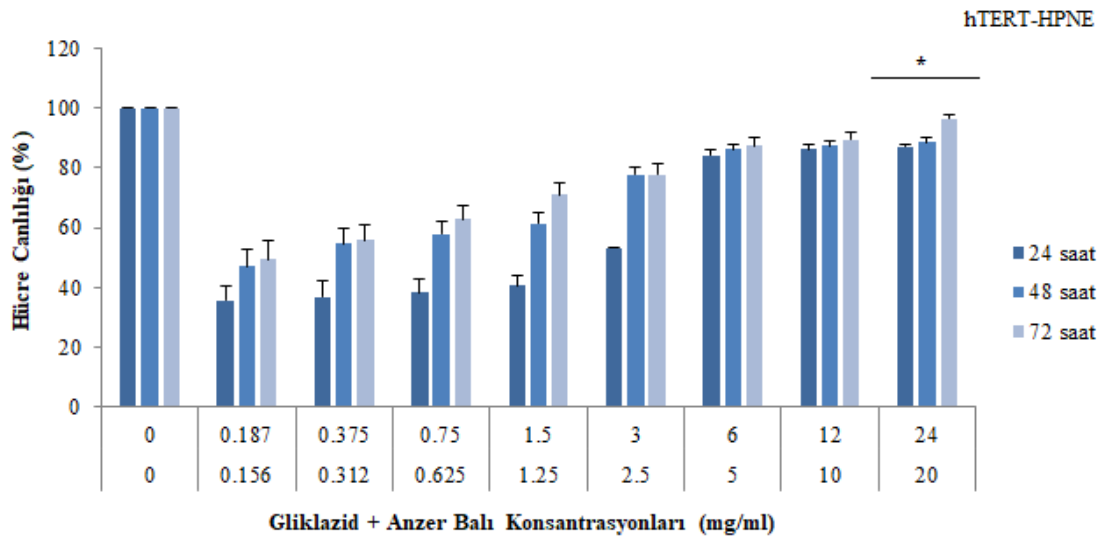
**Çizelge 4.113** 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid Ve Anzer Balı Konsantrasyonlarına Göre Normalizasyon Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	OD 570 nm	Normalizasyon
Blank	0.065	-
0-0	0.540	0.476
0.187-0.156	0.300	0.236
0.375-0.312	0.330	0.266
0.750-0.625	0.364	0.300
1.5-1.25	0.402	0.338
3-2.5	0.435	0.371
6-5	0.480	0.416
12-10	0.490	0.426
24-20	0.524	0.460

Gliklazid etken maddeli diyabet tablet ve Anzer Balı Konsantrasyonları ile muamele edilen hTERT-HPNE hücresi 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda formüle göre hücre canlılıkları hesaplanmış ve elde edilen veriler çizelge 4.114’de gösterilmiştir. Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.45).

**Çizelge 4.114** Gliklazid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 Saat Maruziyet Süreleri Sonunda Elde Edilen Hücre Canlılık (%) Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Hücre canlılığı (%)	48 saat Hücre canlılığı (%)	72 saat Hücre canlılığı (%)
0-0	100	100	100
0.187-0.156	35.60	47.03	49.53
0.375-0.312	36.88	54.73	55.84
0.750-0.625	38.42	57.89	62.99
1.5-1.25	40.73	61.52	70.98
3-2.5	53.30	77.82	77.92
6-5	84.35	86.19	87.38
12-10	86.14	87.32	89.48
24-20	87.17	88.68	96.64



**Şekil 4.45** 24, 48 ve 72 Saatlik Maruziyet Sonrası Gliklazid’in Anzer Balı ile Tedavisinde Ortalama Hücre Canlılık Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafiks gösterimi

[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05)

Gliklazid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresine verdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla Anzer Balı uygulaması yapılan deney grubumuzun 24 saatlik maruziyet süresinde hücre canlılığı en küçük dört

konsantrasyonda %50'nin altında kalmıştır. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.45).

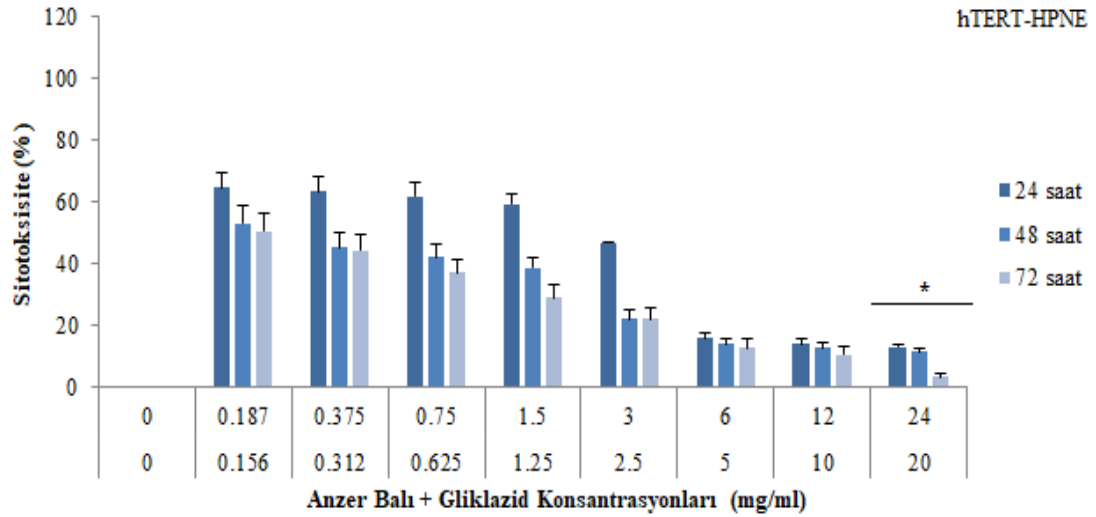
48 saatlik maruziyet süresinde ise en küçük konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.45).

72 saatlik maruziyet süresinde de en küçük konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmüştür. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyon anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.45).

Gliklazid etken maddeli diyabet tablet ve Anzer Balı ile muamele edilen hTERT-HPNE hücrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik maruziyet süreleri sonunda sitotoksosite değerleri formülle hesaplanmıştır (Çizelge 4.115). Bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılarak grafiklendirilmiştir (Şekil 4.46).

**Çizelge 4.115** Gliklazid ve Anzer Balı Konsantrasyonlarının 24, 48 Ve 72 Saatlik Maruziyet Sonucu Elde Edilen Verilerin Sitotoksosite Değerleri

Konsantrasyonlar (mg/ml)	24 saat Sitotoksosite (%)	48 saat Sitotoksosite (%)	72 saat Sitotoksosite (%)
0-0	0	0	0
0.187-0.156	64.40	52.97	50.47
0.375-0.312	63.12	45.27	44.16
0.750-0.625	61.58	42.11	37.01
1.5-1.25	59.27	38.48	29.02
3-2.5	46.70	22.18	22.08
6-5	15.65	13.81	12.62
12-10	13.86	12.68	10.52
24-20	12.83	11.32	3.6



**Şekil 4.46** 24,48 ve 72 Saatlik Uygulama Sonrası Gliklazid'in Anzer Balı ile Tedavisinde Elde Edilen Ortalama Sitotoksosite Verileri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile Karşılaştırıldığında Farklılığı Gösterir (P<0.05).

24, 48 ve 72 saatlik maruziyet sürelerimizde ciddi bir sitotoksik etki görülmemiştir. Tüm konsantrasyonlar negatif kontrol ile kıyaslandığında en yüksek konsantrasyondaki sitotoksik etki anlamlı bulunmuştur (p <0.05) (Şekil 4.46).

#### 4.24 IC50 Değerlerine Göre DeneYlerde Kullanılacak Dozların Belirlenmesi

Mtt testinde elde edilen IC50 değerlerine göre beş farklı etken madde içeren diyabet tabletlerin, polen, propolis ve Anzer Balı'nın diğer deneylerde kullanılmak üzere dozları belirlenmiştir (Çizelge 4.116). IC50 dozları kontrole göre %50 oranla sitotoksosite gösteren konsantrasyon olarak kabul edilmiştir. İNHİBİTÖR KONSANTRASYON = IC50 değeri 'dir.

**Çizelge 4.116** IC50 Değerlerine Göre DeneYlerde Kullanılacak Dozların Belirlenmesi

	48 saat
Vildagliptin/Metformin	3.5 mg/ml
Pioglitazon	4.6 mg/ml
Metformin Hidroklorür	3.7 mg/ml
Nateglinid	8 mg/ml
Gliklazid	6 mg/ml
Polen	1.5 mg/ml
Propolis	3.1 mg/ml
Anzer Balı	1.9 mg/ml

## 4.2 Flow Sitometri Testi

Beş farklı etken maddeli diyabet tabletin ve bu tabletlerin hTERT-HPNE hücrelerinde meydana getirdiği sitotoksik etkiyi azaltmak amacıyla ayrı ayrı uygulanan polen, propolis ve Anzer Balı tedavi gruplarında belirlenen konsantrasyonlar sonucunda 48 saatlik maruziyet süresi sonunda toplam canlı hücre sayısını, toplam apoptoz hücre sayısını ve nekrotik hücre sayısı yüzde olarak belirlenmiştir.

### 4.2.1 Polen, Propolis Ve Anzer Balı'nın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Flow Sitometri Testi

hTERT-HPNE hücrelerinin ve bu hücreye uygulanan polen, propolis ve Anzer Balı'nın 48 saatlik maruziyet süresi sonunda hücredeki toplam canlı hücre sayısının, nekrotik hücre sayısının ve total apoptosis hücre sayıları yüzde olarak tespit edilip bu sayısal veriler Şekil 3.1'de verilmiştir.

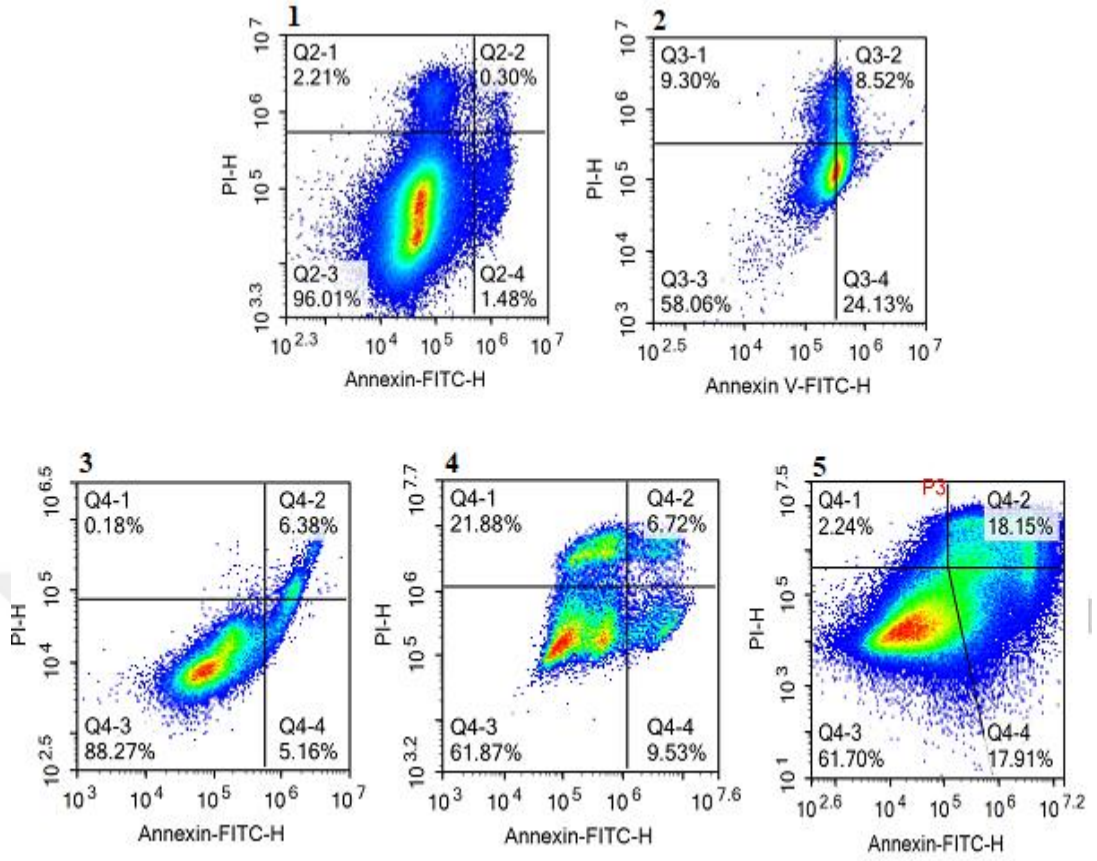
Negatif kontrolde canlı hücre sayısı %96.01 iken total apoptoz hücre sayısı %1.78'dir. Nekrotik hücre sayısı ise %2.21'dir (Şekil 4.47 (1)).

Pozitif kontrolde ( $H_2O_2$ ) ise canlı hücre sayısı %58.56 iken total apoptoz hücre sayısı %32.65'dir. Nekrotik hücre sayısı ise %9.30'dur (Şekil 4.47 (2)).

Polen uygulanan hTERT-HPNE hücrelerinde ise canlı hücre sayısı %88.27 iken total apoptoz hücre sayısı %11.54'dür. Nekrotik hücre sayısı ise %0.18'dir (Şekil 4.47 (3)).

Propolis uygulanan hTERT-HPNE hücrelerinde ise canlı hücre sayısı %61.87 iken total apoptoz hücre sayısı %16.25'dür. Nekrotik hücre sayısı ise %21.88'dir (Şekil 4.47 (4)).

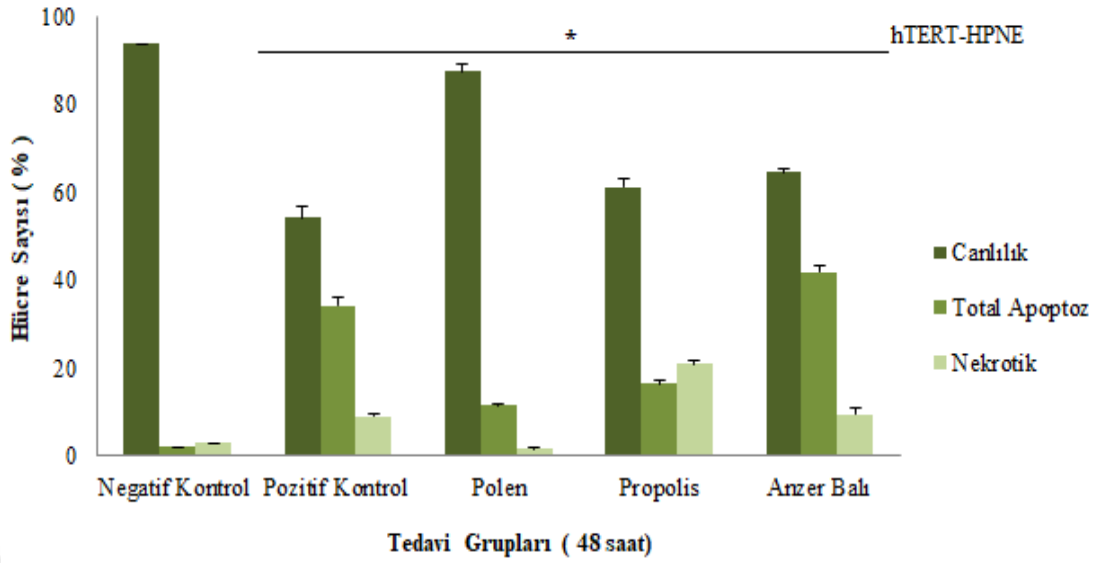
Anzer Balı uygulanan hTERT-HPNE hücrelerinde ise canlı hücre sayısı %61.70 iken total apoptoz hücre sayısı %36.06'dür. Nekrotik hücre sayısı ise %2.24'dir (Şekil 4.47 (5)).



**Şekil 4.47** Polen, Propolis Ve Anzer Balı'nın hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisinin Flow Sitometri Sonuçları  
Negatif Kontrol (1), Pozitif Kontrol (2), hTERT-HPNE + Polen (3), hTERT-HPNE + Propolis (4), hTERT-HPNE + Anzer Balı (5)

Sonuç olarak Polen, Propolis ve Anzer Balı negatif kontrol ile kıyaslandığında hücredeki canlı hücre sayısını yüksek tuttuğu total apoptozdaki hücre sayısını azalttığı belirlenmiştir.

Tüm gruplar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslanıp aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.48).



**Şekil 4.48** hTERT-HPNE Hücresinin, Pozitif Kontrol, Polen, Propolis Ve Anzer Balı'nın 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlılık, Total Apoptosis Ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde Ve Standart Hata Değerlerinin Grafıksel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir ( $p < 0.05$ )

#### 4.2.2 Vildagliptin/Metformin Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi

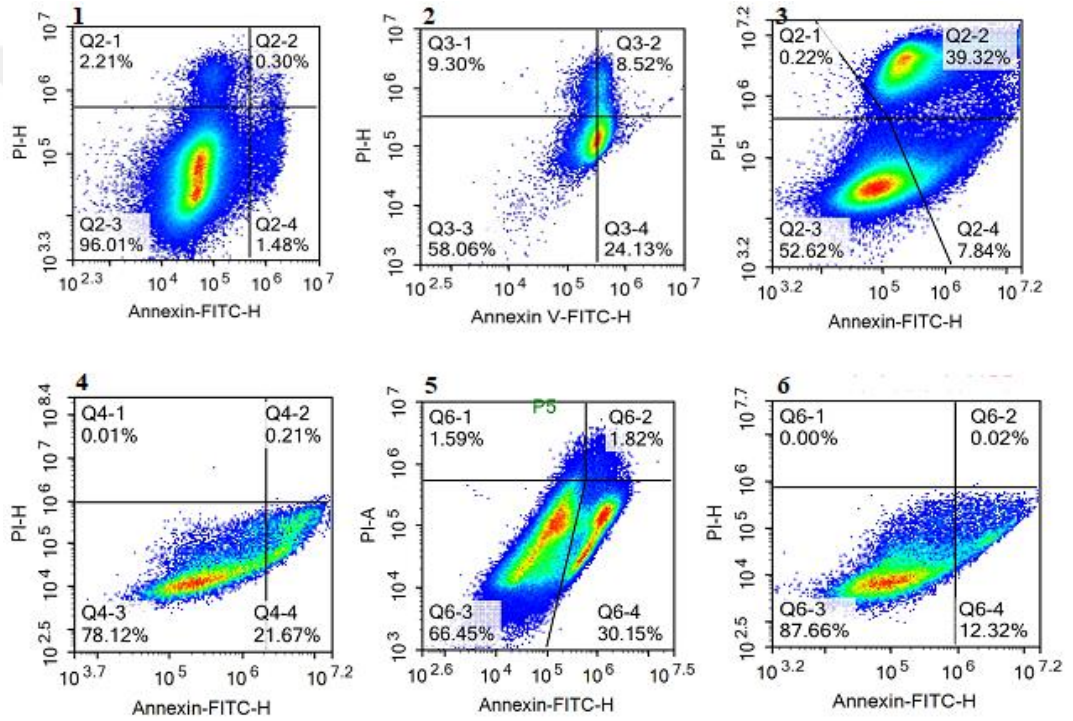
hTERT-HPNE hücresine Vildagliptin/Metformin Etken Maddeli Diyabet Tabletini uyguladığımızda canlı hücresinin negatif kontrole göre düştüğü gözlemlendi. Total apoptozdaki hücre sayısının ise arttığını gözlemledik bu nedenle etken maddeli tabletin apoptozu artırdığı için nekroz alandaki hücre sayısı negatif kontrole göre daha az gözlemlendi (Şekil 4.49 (1,3)).

Canlı hücre sayısındaki bu düşüşleri ve total apoptoz sayısındaki artışları azaltmak amacıyla iyileştirme yapmak için etken maddeli tablet içeren hücreye ayrı ayrı polen, propolis ve Anzer Balı tedavisi uygulandı ve yine 48 saatlik maruziyet süresine bırakıldı.

Polen tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %78.12 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %21.88 nekroz alandaki hücre sayısının ise % 0.01 olduğu belirlenmiştir. Polen tedavisinin Vildagliptin/Metformin etken maddeli diyabet tabletini hTERT-HPNE hücresindeki sitotoksik etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.49 (4)).

Propolis tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %66.45 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %31.97 nekroz alandaki hücre sayısının ise % 1.59 olduğu belirlenmiştir. Propolis tedavisinin Vildagliptin/Metformin etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.49 (5)).

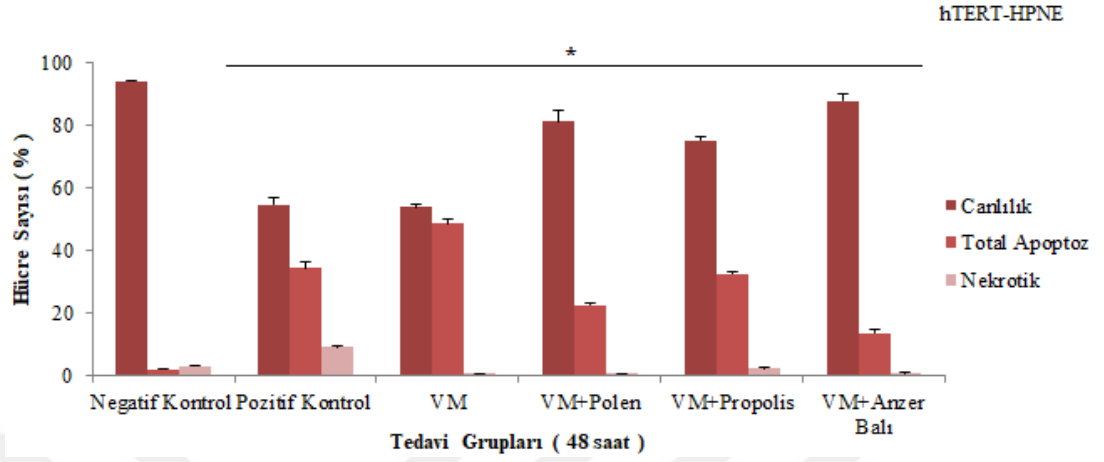
Anzer Balı ile tedavide ise canlı hücre sayısı %87.66 iken total apoptoz %12.34, nekroz alandaki hücre sayısı %0.00'dır. Anzer Balı'da polen ve propolis tedavileri gibi Vildagliptin/Metformin etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.49 (6)).



**Şekil 4.49** VM Etken Maddeli Diyabet Tabletin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları

Negatif Kontrol (1), Pozitif Kontrol (2), hTERT-HPNE + VM (3), hTERT-HPNE + VM + Polen (4), hTERT-HPNE + VM + Propolis (5), hTERT-HPNE + VM +Anzer Balı (6)

Tüm gruplar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslanıp aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Şekil 2 .50).



**Şekil 4.50** VM Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir ( $p < 0.05$ )

#### 4.2.3 Pioglitazon Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi

hTERT-HPNE hücrelerine Pioglitazon Etken Maddeli Diyabet Tabletini uyguladığımızda canlı hücrelerinin negatif kontrole göre düştüğünü gözlemledik. Total apoptozdaki hücre sayısının ise arttığını gözlemledik bu nedenle etken maddeli tabletin apoptozu artırdığı için nekroz alandaki hücre sayısı negatif kontrole göre daha az gözlemlendi (Şekil 4.51 (1,3)).

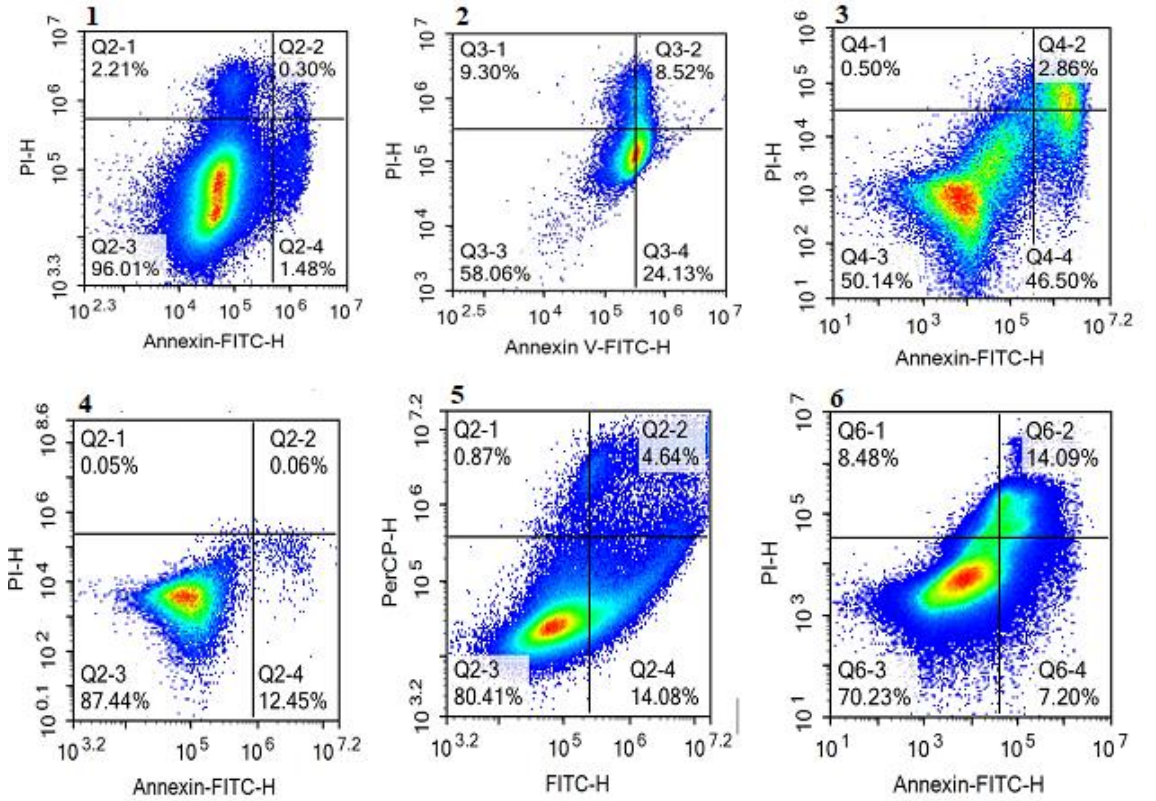
Canlı hücre sayısındaki bu düşüşleri ve total apoptoz sayısındaki artışları azaltmak amacıyla iyileştirme yapmak için etken maddeli tablet içeren hücreye ayrı ayrı polen, propolis ve Anzer Balı tedavisi uygulandı ve yine 48 saatlik maruziyet süresine bırakıldı.

Polen tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %87.44 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %12.51 nekroz alandaki hücre sayısının ise % 0.05 olduğu belirlenmiştir. Polen tedavisinin Pioglitazon etken maddeli diyabet tabletini hTERT-HPNE hücrelerindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.51 (4)).

Propolis tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %80.41 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %12.51 nekroz alandaki hücre sayısının ise % 0.05 olduğu belirlenmiştir. Propolis tedavisinin Pioglizaton etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.51 (5)).

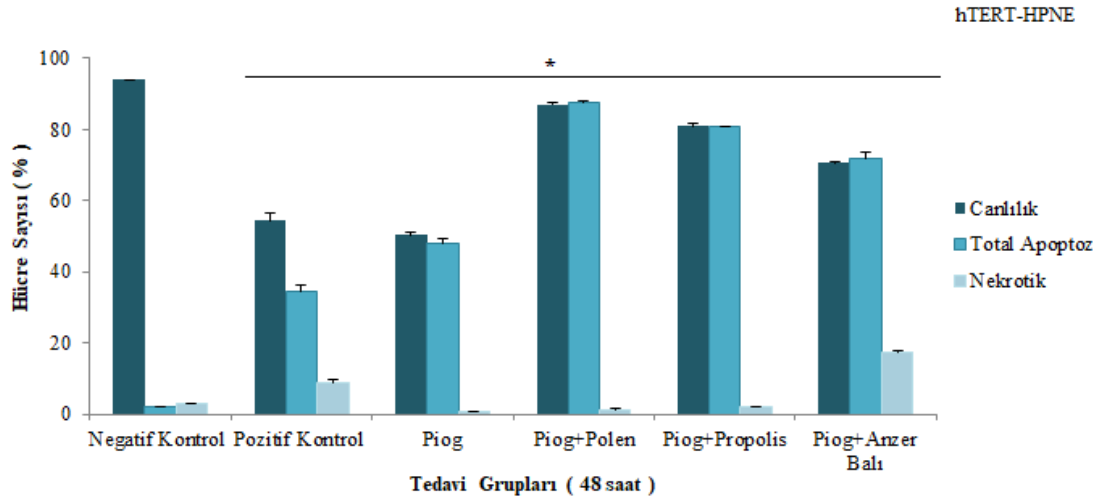
Anzer Balı ile tedavide ise canlı hücre sayısı %70.23 iken total apoptoz %21.29, nekroz alandaki hücre sayısı %8.48'dir. Anzer Balı'da polen ve propolis tedavileri gibi Vildagliptin/Metformin etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.51 (6)).

Tüm gruplar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslanıp aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.52).



**Şekil 4.51** Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları

Negatif Kontrol (1), Pozitif Kontrol (2), hTERT-HPNE+Piog (3), hTERT-HPNE+Piog+Polen (4), hTERT-HPNE+Piog+Propolis (5), hTERT-HPNE+Piog+Anzer Balı (6)



**Şekil 4.52** Pioglizaton Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (p<0.05)

#### 4.2.4 Metformin/Hidroklorür Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi

hTERT-HPNE hücrelerine Metformin/Hidroklorür Etken Maddeli Diyabet Tabletini uyguladığımızda canlı hücrelerinin negatif kontrole göre düştüğünü gözlemledik. Total apoptozdaki hücre sayısının ise arttığını gözlemledik bu nedenle etken maddeli tabletin apoptozu artırdığı için nekroz alandaki hücre sayısı negatif kontrole göre daha az gözlemlendi (Şekil 4.53 (1,3)).

Canlı hücre sayısındaki bu düşüşleri ve total apoptoz sayısındaki artışları azaltmak amacıyla iyileştirme yapmak için etken maddeli tablet içeren hücreye ayrı ayrı polen, propolis ve Anzer Balı tedavisi uygulandı ve yine 48 saatlik maruziyet süresine bırakıldı.

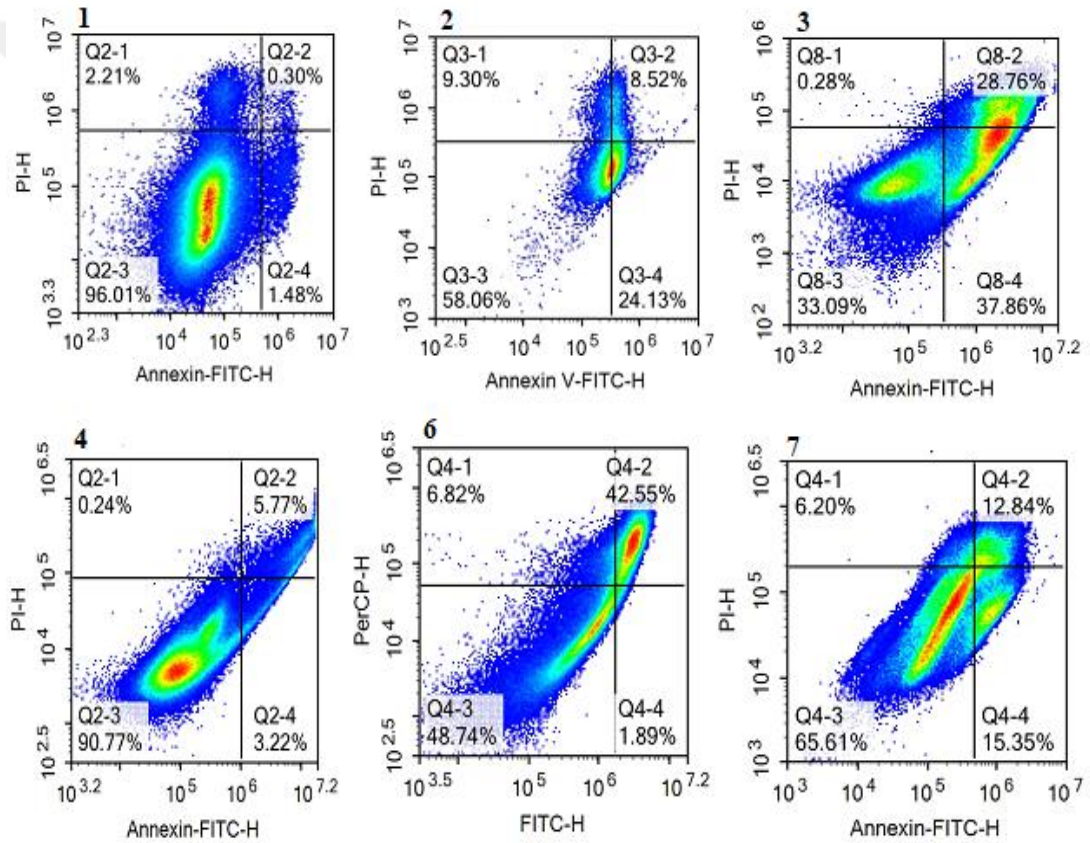
Polen tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %90.77 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %8.99 nekroz alandaki hücre sayısının ise % 0.24 olduğu belirlenmiştir. Polen tedavisinin Metformin/Hidroklorür etken maddeli diyabet tabletini hTERT-HPNE hücrelerindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.53 (4)).

Propolis tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %48.74 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %44.44 nekroz alandaki hücre sayısının ise %

6.82 olduğu belirlenmiştir. Propolis tedavisinin Metformin/Hidroklorür etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.53 (5)).

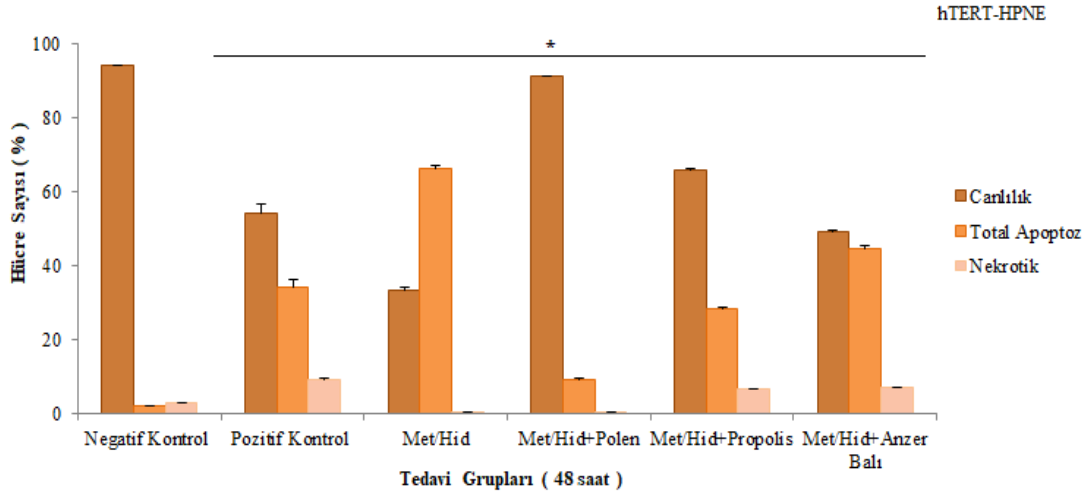
Anzer Balı ile tedavide ise canlı hücre sayısı %65.61 iken total apoptoz %28.19, nekroz alandaki hücre sayısı %6.20'dir. Anzer Balı'da polen ve propolis tedavileri gibi Metformin/Hidroklorür etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.53 (6)).

Tüm gruplar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslanıp aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.54).



**Şekil 4.53** Metformin/Hidroklorür Etken Maddeli Diyabet Tabletin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları

Negatif Kontrol (1), Pozitif Kontrol (2), hTERT-HPNE+Met/Hid (3), hTERT-HPNE+ Met/Hid+Polen (4), hTERT-HPNE+Met/Hid+Propolis (5), hTERT-HPNE+ Met/Hid +Anzer Balı (6)



**Şekil 4.54** Metformin/Hidroklorür Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (p<0.05)

#### 4.2.5 Nateglinid Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi Ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi

hTERT-HPNE hücrelerine Nateglinid Etken Maddeli Diyabet Tabletini uyguladığımızda canlı hücrelerinin negatif kontrole göre düştüğünü gözlemledik. Total apoptozdaki hücre sayısının ise arttığını gözlemledik bu nedenle etken maddeli tabletin apoptozu artırdığı için nekroz alandaki hücre sayısı negatif kontrole göre daha az gözlemlendi (Şekil 4.55 (1,3)).

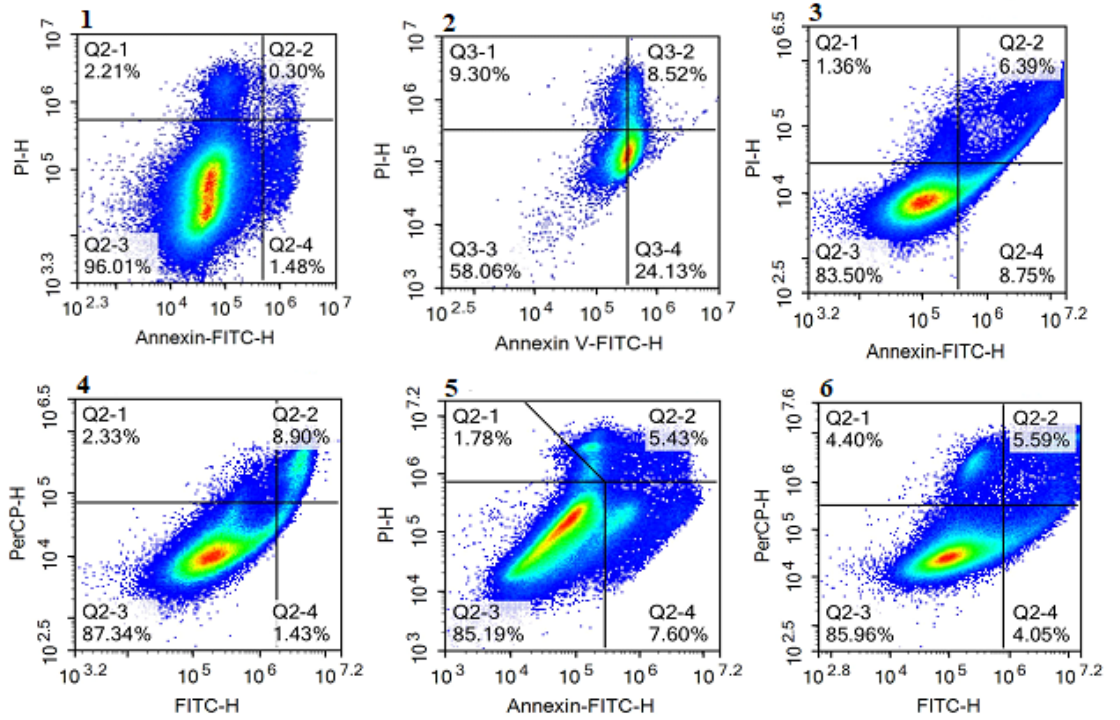
Canlı hücre sayısındaki bu düşüşleri ve total apoptoz sayısındaki artışları azaltmak amacıyla iyileştirme yapmak için etken maddeli tablet içeren hücreye ayrı ayrı polen, propolis ve Anzer Balı tedavisi uygulandı ve yine 48 saatlik maruziyet süresine bırakıldı.

Polen tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %87.34 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %10.33 nekroz alandaki hücre sayısının ise %2.33 olduğu belirlenmiştir. Polen tedavisinin Nateglinid etken maddeli diyabet tabletini hTERT-HPNE hücrelerindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.55 (4)).

Propolis tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %85.19 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %13.03 nekroz alandaki hücre sayısının ise % 1.78 olduğu belirlenmiştir. Propolis tedavisinin Nateglinid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücreesindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.55 (5)).

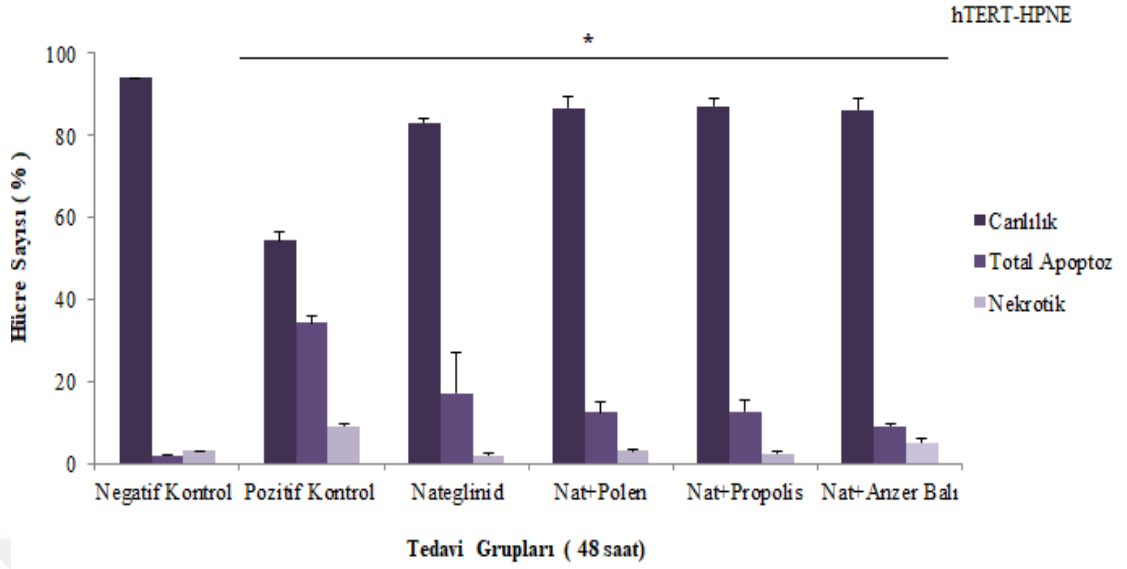
Anzer Balı ile tedavide ise canlı hücre sayısı %85.96 iken total apoptoz %9.64, nekroz alandaki hücre sayısı %4.40'dır. Anzer Balı'da polen ve propolis tedavileri gibi Nateglinid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücreesindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.55 (6)).

Tüm gruplar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslanıp aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.56).



**Şekil 4.55** Nateglinid Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi Ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisinin Flow Sitometri Sonuçları

Negatif Kontrol (1), Pozitif Kontrol (2), hTERT-HPNE+Nat (3), hTERT-HPNE+ Nateglinid+Polen (4), hTERT-HPNE+Nateglinid +Propolis (5), hTERT-HPNE+ Nateglinid +Anzer Balı (6)



**Şekil 4.56** Nateglinid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzde ve Standart Hata Değerlerinin Grafiksiz Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (p<0.05)

#### 4.2.6 Gliklazid Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi Ve Polen, Propolis, Anzer Balı İle Tedavisi

hTERT-HPNE hücrelerine Gliklazid Etken Maddeli Diyabet Tabletini uyguladığımızda canlı hücrelerinin negatif kontrole göre düştüğünü gözlemledik. Total apoptozdaki hücre sayısının ise arttığını gözlemledik bu nedenle etken maddeli tabletin apoptozu artırdığı için nekroz alanındaki hücre sayısı negatif kontrole göre daha az gözlemlendi (Şekil 4.57 (1,3)).

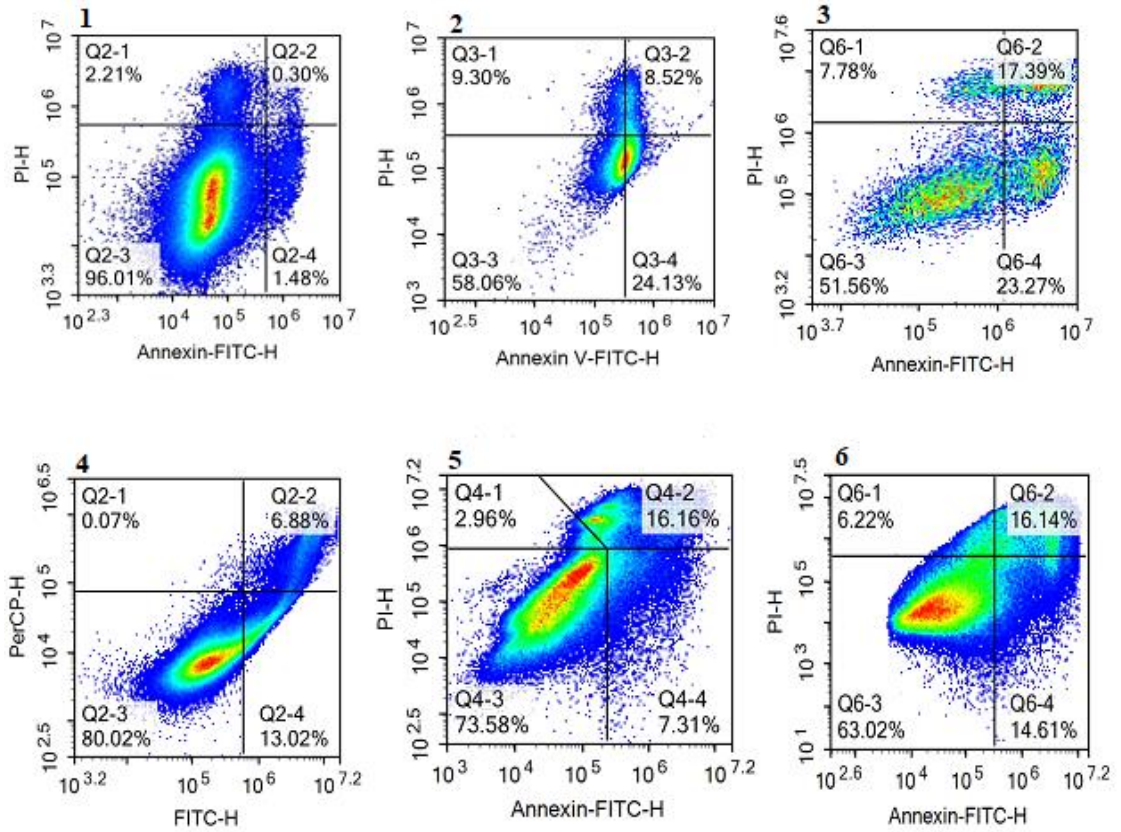
Canlı hücre sayısındaki bu düşüşleri ve total apoptoz sayısındaki artışları azaltmak amacıyla iyileştirme yapmak için etken maddeli tablet içeren hücreye ayrı ayrı polen, propolis ve Anzer Balı tedavisi uygulandı ve yine 48 saatlik maruziyet süresine bırakıldı.

Polen tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %80.02 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %19.90 nekroz alanındaki hücre sayısının ise % 0.07 olduğu belirlenmiştir. Polen tedavisinin Gliklazid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücrelerindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.57 (4)).

Propolis tedavisi yapılan grupta canlı hücre sayısının %73.58 olduğu gözlemlenirken total apoptoz sayısının %23,47 nekroz alandaki hücre sayısının ise % 2.96 olduğu belirlenmiştir. Propolis tedavisinin Gliklazid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.57 (5)).

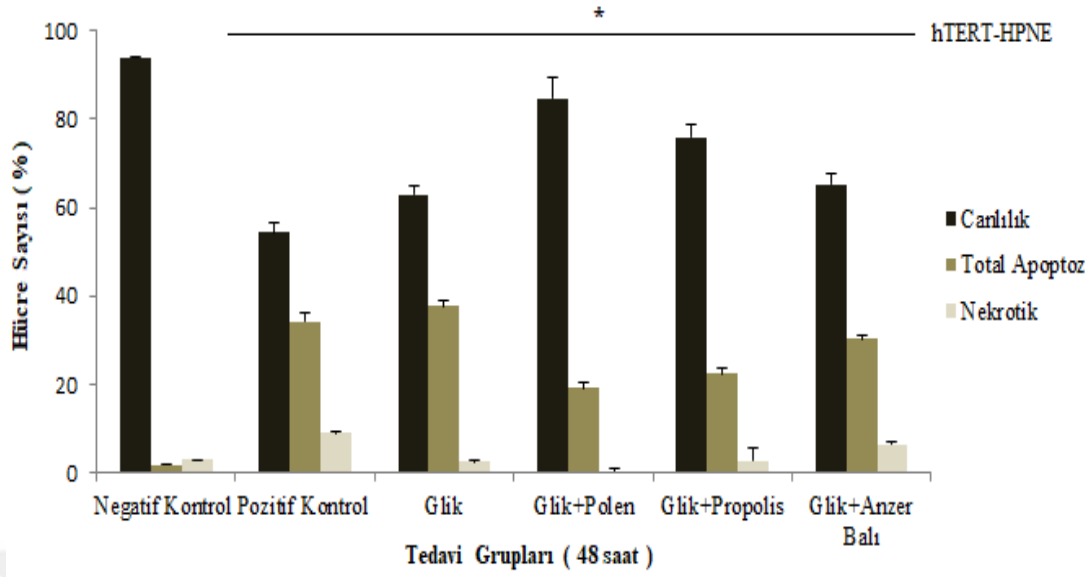
Anzer Balı ile tedavide ise canlı hücre sayısı %63.02 iken total apoptoz %30.74, nekroz alandaki hücre sayısı %6.22'dir. Anzer Balı'da polen ve propolis tedavileri gibi Gliklazid etken maddeli diyabet tabletin hTERT-HPNE hücresindeki kötü etkiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4.57 (6)).

Tüm gruplar ayrı ayrı negatif kontrol ile kıyaslanıp aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.58).



**Şekil 4.57** Gliklazid Etken Maddeli Diyabet Tabletin hTERT-HPNE Hücresi Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis, Anzer Balı ile Tedavisinin Flow Sonuçları

Negatif Kontrol (1), Pozitif Kontrol (2), hTERT-HPNE + Gliklazid (3), hTERT-HPNE + Gliklazid + Polen (4), hTERT-HPNE + Gliklazid + Propolis (5), hTERT-HPNE + Gliklazid + Anzer Balı (6)



**Şekil 4.58** Gliklazid Etken Maddeli Diyabet Tabletini hTERT-HPNE Hücreleri Üzerindeki Etkisi ve Polen, Propolis ve Anzer Balı Tedavi Gruplarının 48 Saatlik Maruziyet Süresi Sonunda Toplam Canlı Hücre Sayısı, Total Apoptosis Sayısı ve Nekrotik Hücre Sayılarının Yüzdeleri ve Standart Hata Değerlerinin Grafikselsel Olarak Gösterimi  
[\*] Kontrol ile karşılaştırıldığında farklılığı gösterir (p<0.05)

### 4.3 Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi (GC/MS) Analizi

Bu çalışmada, optimum koşullarda ekstrakte edilen Anzer balı, polen ve propolisteki ana bileşenler (yağ asitleri, sabunlaştırılmayanlar ve uçucu bileşenler dahil) gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile tanımlanmıştır. Anzer balı, polen ve propolis GC-MS ile analiz edildi. Örneklerin %99.9'unu oluşturan toplam 19 bileşik tespit edildi. Petrol uçucu profillerinin kalitatif ve kantitatif analizleri elüsyon sırasına göre Tablo 1'de listelenmiştir (Çizelge 4.117). Balda tespit edilen başlıca yağ asitleri Benzoik asit (%12,61), n-Hekzadekanoik asit (%12,2), Oktadekanoik asit (25,47) ve Pentadekanoik asit (%9,94), polende tespit edilen başlıca yağ asitleri ise Benzoik asit (11,06) olmuştur. %. n-Hekzadekanoik asit (%12,04), Oktadekanoik asit (23,06), Pentadekanoik asit (%14,21) ve propoliste tespit edilen başlıca yağ asitleri n-Hekzadekanoik asit (%13,45), Oktadekanoik asit (30,89), 4H-1-Benzopirran -4-on (%8,45) ve Metil Kommat A asidi (%14,49). Anzer balı, polen ve propolisin fizikokimyasal özellikleri Türk ulusal standartlarına göre analiz edilmiştir (Çizelge 4.117).

**Çizelge 4.117 Polen, Propolis ve Anzer Balı'nın GC-MS Analizi.**

<b>ANZER BALI</b>				
<b>R.T</b>	<b>%area</b>	<b>name</b>	<b>cas no:</b>	<b>Sİ</b>
3.057	2.75	Methane, Nitro-	75-52-5	96
3.146	1.61	Formic Acid, 2-Propenyl Ester (CAS)	1838-59-1	95
3.91	4.2	1,2,3,4-Tetrahydroxybutane	149-32-6	86
3.951	2.18	2,3-Dihydro-3,5-Dihydroxy-6-Methyl-4H-Pyran-4-One	28564-83-2	72
3.99	<b>11.06</b>	<b>Benzoic Acid</b>	65-85-0	98
4.078	1.25	3 - Butenal - 2 - One	0-0-0	90
4.159	1.35	1,3-Benzenediol (Cas)	108-46-3	75
4.25	1.36	2H-Pyran-2-Methanol, Tetrahydro- (CAS)	100-72-1	92
5.39	1.33	Lactone G	0-0-0	86
5.569	4.23	D-Fructose, 3-O-Methyl- (CAS)	36256-85-6	82
6.271	4.45	Phenol, 2,4-Bis(1,1-Dimethylethyl)-	96-76-4	96
6.481	1.03	Docosane (CAS)	629-97-0	91
6.905	3.94	Ethyl 3-Methyloxiranecarboxylate	19780-35-9	78
10.874	<b>14.21</b>	<b>N-Hexadecanoic Acid</b>	57-10-3	95
12.889	<b>25.47</b>	<b>Octadecanoic Acid</b>	57-11-4	95
13.958	1.91	Azacyclotridecan-2-One (CAS)	947-4-6	81
15.372	1.7	Phenol, 2,2'-Methylenebis[6-(1,1-Dimethylethyl)-4-Methyl- (CAS)	119-47-1	83
17.662	<b>9.94</b>	<b>Pentadecanoic Acid, 2-Hydroxy-1-(Hydroxymethyl)Ethyl Ester</b>	98863-1-5	85
<b>POLEN</b>				
<b>R.T</b>	<b>%area</b>	<b>Name</b>	<b>cas no:</b>	<b>Sİ</b>
3.989	<b>12.61</b>	<b>Benzoic Acid</b>	65-85-0	98
6.074	0.99	Nonadecane (CAS)	629-92-5	88
6.27	4.94	Phenol, 2,4-Bis(1,1-Dimethylethyl)-	96-76-4	96
6.479	1.22	Octadecane (CAS)	593-45-3	92
10.865	<b>12.04</b>	<b>N-Hexadecanoic Acid</b>	57-10-3	95
11.215	1.05	Hexadecanoic Acid, Ethyl Ester	628-97-7	95
12.13	1	1-Nonadecanol	1454-84-8	95
12.258	3.88	Heneicosane	629-94-7	97
12.881	<b>23.06</b>	<b>Octadecanoic Acid</b>	57-11-4	95
12.987	3.55	Ethyl Linoleolate	544-35-4	94
13.95	1.99	Azacyclotridecan-2-One (CAS)	947-4-6	79
14.134	1.64	Nonadecane (CAS)	629-92-5	92
15.371	2.83	Phenol, 2,2'-Methylenebis[6-(1,1-Dimethylethyl)-4-Methyl- (CAS)	119-47-1	84
15.791	1.52	9,12,15-Octadecatrien-1-Ol (CAS)	2774-90-5	86
16.013	2.07	Hexadecanoic Acid, 2,3-Dihydroxypropyl Ester (CAS)	542-44-9	88
17.095	2.1	Solanesol	0-0-0	92
17.658	<b>11.24</b>	<b>Pentadecanoic Acid, 2-Hydroxy-1-(Hydroxymethyl)Ethyl Ester</b>	98863-1-5	85
22.355	2.72	1H-Cycloprop[E]Azulen-4-Ol, Decahydro-1,1,4,7-Tetramethyl-, [1ar-(1a.Alpha.,4.Alpha.,4a.Beta.,7.Alpha.,7a.Beta.,7b.Alpha.)]- (C	577-27-5	80
<b>PROPOLIS</b>				
<b>R.T</b>	<b>%area</b>	<b>Name</b>	<b>cas no:</b>	<b>Sİ</b>
4.019	4.5	Benzoic Acid (CAS)	65-85-0	98
8.1	3.13	Alpha-Bisabolol	515-69-5	97
10.894	<b>13.45</b>	<b>N-Hexadecanoic Acid</b>	57-10-3	94
12.922	<b>30.89</b>	<b>Octadecanoic Acid</b>	57-11-4	92
14.866	1	2-Propenoic Acid, 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)- (CAS)	331-39-5	74
15.337	6.24	2-Propen-1-One, 1-(2,6-Dihydroxy-4-Methoxyphenyl)-3-Phenyl-, (E)-	18956-15-5	88
16.03	<b>8.45</b>	<b>4H-1-Benzopyran-4-One, 2,3-Dihydro-5,7-Dihydroxy-2-Phenyl-, (S)- (CAS)</b>	480-39-7	76
16.985	1.27		0-0-0	0
17.509	1.72		0-0-0	0
17.656	2.72	1-Monoarachidin	0-0-0	71
18.421	1.19	3-Phenylpyrrolidine	1006-64-0	75
24.453	2.34	Norolean-12-Ene	0-0-0	91
24.559	4.36	.Alpha.-Selinene	473-13-2	79
25.047	<b>14.49</b>	<b>Methyl Commate A</b>	0-0-0	86
26.551	4.26	Taraxasterol - Acetate	0-0-0	84

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda 5 farklı etken maddeye sahip diyabet tabletlerin sağlıklı insan pankreas hücresi üzerindeki (hTERT-HPNE) etkilerine bakıldı ve gözlemlendiğimiz sitotoksik etkileri arı ürünler olan; polen, propolis ve Anzer Balı ile tedavi etmeyi amaçladık.

Yapılan çalışmada 5 farklı etken maddenin hücreye verdiği sitotoksiteyi bulmak için ve polen, propolis ve Anzer Balı ile tedavisi sonucundaki etkiyi görmek için MTT testi yapıldı. Diğer deneylerde kullanılmak üzere IC50 değerine karşılık gelen konsantrasyonlar bulundu.

Hücrede meydana gelen apoptoz ve nekroz hücre sayılarını görmek için Flow Sitometri testi yapıldı.

Yeryüzünde yüzyıllardır var olan bal arıları, kimyasal yapıları ve biyolojik özellikleri ile antiinflamatuvar, antioksidan ve anti kanserojen etkiler gösteren bal, polen, propolis, arı sütü ve arı zehiri gibi spesifik ürünler üretirler (Onbaşlı ve ark., 2019). Sentetik ilaçların yardımcı maddelerine bağlı yan etkiler ve hastalık etmenlerinin ilaca direnç göstermesi nedeniyle son yıllarda doğal tedavi edici ürünlere yönelik bir araştırma eğilimi oluşmuştur. Bal; Bal arısı Apis Mellifera tarafından bitki nektarlarının toplanması, bitkilerin canlı kısımlarının salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emen böceklerin salgılarının toplanmasıyla oluşan doğal bir üründür. Benzersiz bir modifikasyonla su içeriği düşürülür ve petekte depolanarak olgunlaştırılır (Ulbricht ve ark., 2009).

Polen; çiçekli bitkilerin üreme amacıyla oluşturduğu, arıların beslenmesine ve balın sınıflandırılmasına aracılık eden biyoaktif bir maddedir (Erdoğan ve ark., 2005).

Propolis; bal arılarının bitki tomurcuk ve filizlerinden topladıkları reçineleri bal mumu ve tükürük salgılarıyla karıştırarak elde ettikleri bir üründür (Bankova ve ark., 2002). Çare olarak arı ürünlerinin kullanımına ilişkin bazı araştırmalar mevcuttur. Balın şeker hastalığı, bronşit, mikoz ve diğer rahatsızlıkların yanı sıra boğaz ağrılarının tedavisinde kullanılması önerilmiştir (Santos, 2008; Ajibola, 2012). Arı ürünlerinin klinik testleri, T2DM belirtilerinin tedavisinde ve önlenmesinde oldukça etkili ve güvenli bir doğal ilaç olduğunu göstermiştir (Senyuk ve ark., 2016).

Önceki çalışmalar, propolisin klinik uygulamasının kan şekerini kontrol etmede fayda sağladığını (Murata ve ark, 2004) ve Çin propolisinin, alloksan kaynaklı diyabetik sıçanlarda açlık kan şekerini düşürmeye ve oksidatif stresi ve lipit metabolizmasını iyileştirmeye yardımcı olduğunu göstermiştir (Fuliang ve ark., 2005).

Tip2DM'de güncel terapötik yaklaşım, kan şekerini kontrol altına almak için oral antidiyabetik ilaçlar kullanmaktır ve diyabetik hastalar bunları uzun yıllar kullanmak zorundadır. Öte yandan son yıllarda antidiyabetik ilaçların kansere yol açabileceği öne sürülmüştür (Giovannucci ve ark., 2010; Wild, 2011; Dankner ve Roth, 2020). Diyabetik hastalarda kanser görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu için bu ilaçlar genotoksisite ve sitotoksisite araştırmalarına konu olmuştur (Wild, 2011; Gul ve ark., 2013; Dankner ve Roth, 2020). Hücre döngüsü fazının tamamında, hücre döngüsünün durmasını ve onarım mekanizmalarının uyarılmasını sağlayan kontrol noktaları vardır. DNA hasarı tanınan süre içinde onarılamazsa hücre apoptoza gider (Maddika ve ark., 2007). Antikanser etkiye önemli moleküler yollar olan hücre kontrol noktaları ve apoptoz, büyüme, gelişme ve bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde hayati bir rol oynadığı iyi bilinmektedir.

Oral antidiyabetik ilaçların, sitotoksisite ve apoptozu ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir.

Metforminin apoptoza neden olarak hücre proliferasyonunu engellediği ve hücreyi ölüme götürebildiği birçok çalışmada belirtilmiştir (Will ve ark., 2012; Colquhoun ve ark., 2012; Zhuang ve Miskimins, 2011). HepG2 hücrelerinde hücre canlılığı üzerine yapılan araştırmalar, metforminin doza bağlı hücre canlılığını azalttığını da göstermiştir (Zhang ve ark., 2018; Sun ve ark., 2016; Cai ve ark., 2013). Cai ve ark. metformin, in vitro ve in vivo hücre döngüsü G1/G0 faz tutuklaması ve p21CIP ve p27KIP ekspresyonu ve siklin D1'in aşağı regülasyonunun indüklenmesi yoluyla hepatoselüler karsinom hücre büyümesini baskılamıştır (Cai ve ark., 2013). Sun ve ark. metformin, bir AMPK/p53/miR23a/FOXA1 yolunu aktive ederek insan hepatoselüler karsinom HepG2 hücrelerinin apoptozunu indükledi (Sun ve ark., 2016). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında, kurkumin ile kombinasyon halinde metformin, in vitro ve in vivo hepatoselüler karsinomun büyümesini,

metastazını ve anjiyogenezini inhibe etti (Zhang ve ark., 2018). Metforminin kanser kök hücrelerini öldürdüğünü ve remisyona fayda sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Hirsch ve ark. 2009, Song ve ark. 2012). Vildagliptin ise; farklı sonuçlar var. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), vildagliptin ile sıçan çalışmalarında kanserojen potansiyele dair bir kanıt gözlenmediğini bildirdi. Ancak bazı çalışmalar vildagliptinin hücre canlılığı ve bölünmesi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir. Amritha ve ark. vildagliptinin sitotoksik etkiye sahip olduğunu ve düşük konsantrasyonlardan başlayarak yüksek konsantrasyonlara kadar antikanser aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Amritha ve ark., 2015). Ancak Kasurğa ve ark., (2019)'nın çalışmasında vildagliptin ve metabolitlerinin kromozomal aberasyon üzerinde genotoksik etkisinin olmadığı ve in vitro lenfositler üzerinde mitotik indeks üzerinde zayıf sitotoksikite gösterdiği belirlenmiştir (Kasurğa ve ark., 2019).

Pioglitazon, Niknahad ve arkadaşları pioglitazonun hücrel mitokondriyi etkilediğini ve ATP üretimini engelleyerek sitotoksikiteye neden olabileceğini söylemektedirler. Yaptıkları bir çalışmada, HepG2 hücrelerinde pioglitazonun sitotoksik ve apoptotik etkilerini değerlendirmişlerdir. HepG2 hücresine 1 Mm'lık Pioglitazon ile muamele edip 48 saat inkübasyon süresi sonunda hücre canlılığının %60'ın altına düştüğü gözlemlenmiştir. Pioglitazonun neden olduğu bu sitotoksik etki sonunda hücre ölümüne yol açabilen mitokondriyal işlevi etkileyebileceğini söylemişlerdir. (Niknahad ve ark., 2015).

Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pioglitazonun neden olduğu hepatik hasarın mekanizması, insan hepatoma hücresinin dizileri araştırılmıştır. HepG2 hücreleri, pioglitazon ile inkübe edilmiştir. Pioglitazon insan hepatom hücrelerinde indüklediği sitotoksikite, ve apoptotik etkisiyle ilişkilidir (Yamamoto ve ark., 2001).

Hosohata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, bir peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör (PPAR)- agonistinin, renal epitelyal LLC-PK1 hücreleri kullanılarak alım yollarından biri olan megalinin artan ekspresyonu yoluyla kadmiyum (Cd) kaynaklı sitotoksikiteyi etkileyip etkilemediğini incelemekti. Bunun için önce hücreyi pioglitazon ile muamele edilmesi gerekiyordu. Pioglitazon ile ön tedavi, Cd kaynaklı hidrojen peroksit oluşumunu ve hücre apoptozunu önemli ölçüde

arttırdı. Pioglitazon ile ön inkübasyonda artırılmış Cd kaynaklı sitotoksosite ve apoptoz, GW 9662 (PPAR-antagonisti) ile önceki tedavi ile inhibe edildi. Bu bulgular, bir PPAR-agonistinin, muhtemelen alım yolunun ekspresyon düzeyine bağlı olarak, Cd kaynaklı oksidatif hasarı ve hücre apoptozu artırabileceğini göstermektedir (Hosohata ve ark., 2019).

**Metformin hidroklorür**, kan şekeri kontrolünü etkileyen metabolik bir durum olan tip II diyabette kullanılan etken maddeli ilaçtır. Metformin kan şekeri seviyelerini düzenlemek ve vücudun insülin emilimini arttırmak için kullanılır. Metforminin, diyabette hücre canlılığı ile ilgili olarak farklı hücreler üzerinde çeşitli etkilere sahip olduğu bir takım deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

Metformin öncelikle hücrelerin enerji dengesini düzenlemeye yardımcı olur. Metformin, diyabetik hücrelerde hücre içi enerji metabolizmasının dengesizliğini düzelterek hücrelerin daha iyi çalışmasını sağlar. Metformin ayrıca antioksidan etkiye sahiptir. Oksidatif stres, diyabetin bir sonucu olarak hücrelere zarar verebilir. Metformin, antioksidan özellikleri sayesinde hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur ve bu da hücre canlılığını artırır (Qu ve ark., 2020). Metformin ayrıca hücrelerdeki inflamasyon seviyelerini azaltır. Diyabet, hücre işlevini olumsuz etkileyebilir çünkü düşük dereceli kronik inflamasyona neden olur. Metformin, inflamasyonu baskılayarak hücrelerin iyileşmesine yardımcı olur (Bharath ve ark., 2021). Diyabet hücre canlılığı genellikle hücre kültürlerinde değerlendirilir. Diyabetli hastalardan alınan hücrelerin metformin ile tedavi edilip edilmediği, metforminin hücre canlılığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanılabilir. Metforminin hücre bölünme yetenekleri, oksidatif stres seviyeleri, hücre canlılığı ve inflamasyon göstergeleri gibi faktörler üzerindeki etkisini değerlendirmek için hücre canlılığı ölçülebilir. Sonuç olarak metformin hücre canlılığını büyük ölçüde olumlu olarak etkilemektedir (Brahath ve ark., 2020).

Metformin kullanımı, bazı durumlarda hücre içi enerji stresi veya bozulmaya neden olabilir. Bu nadir görülen yan etki, bazı hücrelerde hücre içi toksisiteye neden olabilir. Metformin hücrelerin enerji üretimini sağlayan mitokondri üzerinde fonksiyonel olarak olumsuz etkilere de sebep olabilir. Metformin mitokondriyal solunumu inhibe eder ve enerji üretimini değiştirir. Bu etkiler, mitokondriyal stresi

ve hücre içi toksisiteyi artırabilir (Wang ve Hoyte, 2019). Metformin kaynaklı hücre içi toksisite bazı durumlarda metformin kullanımıyla ilişkili laktik asidoz gibi ciddi yan etkilere sebep olabilir (Fronzo ve ark., 2016).

Metformin hidroklorür etken maddeli ilaçlar, apoptoz sürecini etkileyebilir. Apoptoz, bir hücrenin genetik materyalini parçalayarak ve hücrenin kendi içinde küçülerek karakterize edilen bir dizi olayı içerir. Metformin, apoptoz sürecini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla düzenleyebilir. Birincil mekanizma olarak, metformin, hücre içindeki enerji dengesini etkileyerek apoptoz sürecini modüle edebilir ve bu olay, hücrelerin yaşamak için yeterli enerjiyi üretmediği durumlarda apoptozun başlatılmasına yol açabilir (Chen ve ark., 2021). Ayrıca, metformin, hücrelerde apoptotik sinyal yollarını etkileyebilir. Apoptozu başlatan sinyal yolları arasında Bcl-2 ailesi proteinler, kaspazlar ve p53 gibi moleküller bulunur. Metformin, bu apoptotik sinyal yollarını düzenleyerek hücre ölümünü kontrol eder. Örneğin, metformin bazı durumlarda Bcl-2 ailesi proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek apoptozu uyarabilir (Li ve ark., 2021). Ayrıca, metformin'in antioksidan etkileri apoptozu etkileyebilir. Oksidatif stres, hücrelerde hasara neden olabilir ve apoptozu tetikleyebilir. Bazı durumlarda ise metformin antioksidan özelliklere sahip olduğu için, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi azaltarak hücreleri korur ve apoptozu önleyebilir. Sonuç olarak, metformin apoptoz sürecini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etkileyebilir. Bunlar arasında enerji metabolizması düzenlemesi, apoptotik sinyal yollarının etkilenmesi ve antioksidan etkiler sayılabilir. Ancak, metformin'in apoptoz üzerindeki etkileri hücre tipine, duruma ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilir.

Nateglinid insülinotropik bir ilaçtır ve etkinliğinin fizyolojik temeli, glikozun sülfonilüreler olarak insülin salınımını sağlamadaki etkisini simüle ederek B hücresi KATP kanallarını bloke etmektir. Her ikisi de KATP kanallarını kapatarak ve  $Ca^{2+}$  bağımlı ekzositozu uyararak etki gösterirler (Rosak, 2002; Hansen ve ark., 2002). Ancak, nateglinidin erken insülin salınımını teşvik etme yeteneği, potansiyel olarak önemli terapötik faydaya sahiptir. Ek olarak, hızlı başlangıcı ve kısa süresi, sülfonilüreler gibi daha uzun etkili insülin salgılatıcılarla gözlenen sürekli gereksiz insülin maruziyetine bağlı olarak hipoglisemi atakları riskini azaltır (Hollander ve ark., 2001; Pratley ve ark., 2001). Bununla birlikte, tedavideki avantajlarına rağmen,

bazı araştırmalar şunu belirtmektedir: hücre canlılığı üzerinde bazı yan etkileri olduğu söylenebilir. Kathrin ve arkadaşlarının çalışmasında, nateglinid düşük konsantrasyonda (10 M) B hücresi apoptozunu indüklemedi, ancak 1000 M gibi yüksek konsantrasyonda apoptotik B hücrelerinin sayısı önemli ölçüde arttı. Adacıkların 4 gün boyunca sekretagolara uzun süre maruz kalması, B hücresi apoptozunu indükledi (Maedler ve ark., 2005). Fumi ve arkadaşlarının çalışmasında, nateglinid, NAD(P)H oksidazın protein kinaz C'ye bağımlı aktivasyonu yoluyla ROS üretimini uyardı ve sonuç olarak, gliklazidin hücre içi ROS üretimini veya apoptotik sayısını etkilememesine rağmen in vitro  $\beta$ -hücre apoptozuna neden oldu. hücreler. Bu ajanlara 48 saat maruz kaldıktan sonra, apoptotik hücrelerin sayısı da önemli ölçüde arttı (Sawada ve ark., 2008).

**Gliklazid**, sulfonylüre grubu diyabetik ilaçlardan biridir ve tip 2 diyabetin kontrolünde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Gliklazid, pankreas beta hücrelerinin insülin salgılamasını artırarak kan şekerini düşürür. Bu, gliklazidin diyabetik hiperglikemiye karşı etkili bir ilaç olduğunu gösterir. Hücre canlılığı açısından, gliklazid genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır ve hücrelerin canlılığını olumsuz etkilemez. Gliklazidin hücre canlılığı üzerindeki etkisi, genellikle insülin salgılayan beta hücreler üzerinde odaklanır. Gliklazidin bu hücrelerde insülin salgılamasını uyararak, hücre canlılığını artırabilir (Kimoto ve ark., 2003). Bununla birlikte, yan etkiler veya bireysel farklılıklar nedeniyle, bazı nadir durumlarda gliklazid kullanımının hücre canlılığı üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Ancak, genel olarak gliklazidin hücre canlılığına ciddi zarar vermediği söylenebilir. Hücre içi sitotoksisite açısından, gliklazidin hücreler üzerinde toksik etkileri sınırlıdır. Gliklazidin hücre içi sitotoksisiteye neden olabilecek yan etkileri düşük olmasına rağmen, bazı durumlarda nadir yan etkiler rapor edilmiştir. Apoptoz üzerindeki etkileri açısından, gliklazidin apoptoz sürecini etkileyebileceğine dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Gliklazidin, bazı çalışmalarda hücrelerde apoptotik sinyal yollarını düzenlediği ve hücre ölümünü inhibe ettiği gösterilmiştir (Corgnali ve ark., 2008). Bununla birlikte, gliklazidin apoptoz üzerindeki etkileri daha fazla araştırılmış olması gereken bir konudur ve mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Genel olarak, gliklazid etken maddeli diyabetik ilaçların hücre canlılığına ve hücre içi sitotoksisiteye olumsuz etkileri daha düşük düzeydedir.

Eskilerden beri var olduğu bilinen diyabet günümüzde her geçen gün dahada çok yayılım gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavisi için diyabetin durumuna bağlı olarak farklı seçenekler vardır. Bunlardan biri oral antidiyabetiklerdir. Yalnız oral andiyabetikler diyabeti kontrol ederken birçok olumsuz etkiye sebep olabildiğini yapılan literatür araştırmasında görmüş olduk. Bizim kendi çalışmamızda ise beş farklı etken madde (Vildagliptin/Metformin, Pioglizaton, Metformin/Hidroklorür, Nateglinid ve Gliklazid) içeren diyabet tabletlerin sağlıklı insan pankreasına (hTERT-HPNE) olan etkisiydi ve ortaya ıkabilcek sitotoksik bir etkiyi ise doğal arı ürünleri olan polen, propolis ve Anzer Balı iyi tedavi etmekte. Çünkü bu doğal arı ürünleri çok eski zamanlardan beri sağlık alanında çok farklı amaçlarda kullanılmaktadır.

Beş farklı etken madde içeren diyabet tabletleri ayrı konsantrasyonlarda hazırlayıp hücreye uyguladıktan sonar hepsinde doza bağlı canlılık azalması meydana gelmiştir. Ortaya çıkan sitotoksik etki polen, propolis ve Anzer Balı ile tedavi edilmiştir. Sitotoksik etki tam olmasada çok fazla azalmıştır. Sonuç olarak doğal arı ürünlerinin etken madde içeren diyabet tabletlerin pancreas hücresinde meydana getirdiği sitotoksik etkiyi zalattığı bulunmuştur.

Bu çalışmadan sonra doğa arı ürünleri, diyabet tedavisinde kullanılan oral andiyabetiklerin içerdiği etken maddenin sitotoksik etkisinin azaltılmasını amaçlayarak bitkisel içerikli formlarda kullanılabilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Acıbuca, V. & Budak, D. (2018). Dünya’da ve Türkiye’de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yeri ve Önemi. *Çukurova Tarım Gıda Bilimleri Dergisi*, 33(1): 37-44.
- ADA, (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(1), 62-69.
- Aguiree, F., Brown, A. & Cho, NH. (2015). IDF diabetes atlas.
- Ajibola, A., Chamunorwa, JP. & Erlwanger, KH. (2012). Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutr Metab (Lond)*, 9, 61.
- Allegre, B., Souville, M., Therme, P. & Griffiths, M. (2006) Definitions and measures of exercised dependence. *Addiction Research & Theory*, 14(6): 631-646
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 37 Suppl 1, S81-90.
- Amritha, CA., Kumaravelu, P. & Chellathai, DD (2015). Evaluation of Anti Cancer Effects of DPP-4 Inhibitors in Colon Cancer- An Invitro Study. *J Clin Diagn Res.*, 9(12),14-6.
- Anonim, (2023). GC-MS Analizi Nedir? <https://www.aem.com.tr/gc-ms-analizi-nedir/>.
- Bankova, V., Popova, M., Bogdanov, S. & Sabatini, AG. (2002). Chemical composition of european propolis: Expected and unexpected results. *Z Naturforschung*, 57(5-6), 530-533.
- Bharath, LP. & Nikolajczyk, BS. (2021). The intersection of metformin and inflammation. *American Journal Physiology Cell Physiology*, 320(5), C873-C879.
- Bharath, LP., Agrawal, M., Grace, MC., Proctor, E., Kern, PA. & Barbara, S. (2020). Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. *Cell Metabolism*, 32, 44–55.
- Börçek Kasurka, C., Elbistan, M., Atmaca, A. & Atlı Şekeroğlu, Z. (2019). In vitro cytogenetic assessment and comparison of vildagliptin and sitagliptin. *Cytotechnology*, 71,1063–1077.
- Cai, X., Hu, X., Cai, B., Wang, Q., Li, Y., Tan, X., Hu, H., Chen, X., Huang, J., Cheng, J. & Jing, X. (2013). Metformin suppresses hepatocellular carcinoma cell growth through induction of cell cycle G1/G0 phase arrest and p21CIP and p27KIP expression and downregulation of cyclin D1 in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 30(5), 2449-2457.
- Campos, M., Frigerio, C., Lopes, J. & Bogdanov, S. (2010). What is the future of Bee-Pollen?. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 2, (4), 131–144.
- Cetin, M. & Sahin, S. (2016). Microparticulate and nanoparticulate drug delivery systems for metformin hydrochloride. *Drug Delivery*, 23(8), 2796-2805.

- Chen, YH., Yang, SF., Yang, CK., Tsai, HD., Chen, TH., Chou, MC. & Hsiao, YH. (2021). Metformin induces apoptosis and inhibits migration by activating the AMPK/p53 axis and suppressing PI3K/AKT signaling in human cervical cancer cells. *Molecular Medicine Report*, 23(1), 88.
- Colquhoun, AJ., Venier, NA., Vandersluis, AD., Besla, R., Sugar, LM., Kiss, A., Fleshner, NE., Pollak, M., Klotz, LH. & Venkateswaran, V. (2012). Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of bicalutamide in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 15, 346–352.
- Corgnali, M., Piconi, L., Ihnat, M. & Ceriello, A. (2008). Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycaemic 'memory' induced by high glucose in isolated human endothelial cells. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 24(4), 301-309.
- Crusell, MKW., Hansen, TH. & Nielsen, T. (2018). Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum, *Microbiome*, 6(1), 1-19.
- Dallas, J. (2011). Diabetes, Doctors and Dogs: An exhibition on Diabetes and Endocrinology by the College Library for the 43rd St. In Andrew's Day Festival Symposium.
- Dankner, R. & Roth, J. (2020). More recent, better designed studies have weakened links between antidiabetes medications and cancer risk. *Diabet Medicine*. 37(2), 194-202.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association, 2014, 27 (1), S5-S10.
- Donath, MY. & Halban, PA. (2004). Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia*, 47(3), 581-589.
- El Ghouzi, A., Bakour, M., Laaroussi, H., Ousaaid, D., El Menyiy, N., Hano, C. & Lyoussi, B. (2023). Bee Pollen as Functional Food: Insights into Its Composition and Therapeutic Properties. *Antioxidants (Basel)*, 12(3), 557.
- Elavarasi, S., Saravanan, K. & Renuka, C. (2013). A Systematic Review on Medicinal Plants Used to Treat Diabetes Mellitus. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 3(3), 983-992.
- Erdoğan, Y. & Dodoloğlu, A. (2005). Importance of Pollen in Life of Honeybee (*Apis mellifera* L.) Colonies. *Uludağ Bee Journal*, 5(2), 79-84.
- Federation, ID. (2019). IDF Diabetes Atlas Eighth edition. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels. Belgium: International Diabetes Federation.
- Fronzo, R., Fleming, GA., Chen, K., & Bicsak, TA. (2016). Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*, 65(2), 20-9.
- Fuliang, HU., Hepburn, HR., Xuan, H., Chen, M., Daya, S. & Radloff, SE. (2005). Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological Research*, 51(2), 147–152.

- Gillies, PS. & Dunn, CJ. (2000). Pioglitazone. *Drugs*, 60(2), 333-43.
- Giovannucci, E., Harlan, DM., Archer, M.C., Bergenstal, RM., Gapstur, SM., Habel, LA., Pollak, M., Regensteiner, JG. & Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 33, 1674–1685.
- Gul, O., Cinkilic, N., Gul, CB., Cander, S., Vatan, O., Ersoy, C., Yilmaz, D. & Tuncel, E. (2013). Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: A cross-sectional, observational pilot study. *Mutation Research*, 757, 31–35.
- Gülman, B. (2001). Diyabetik Ayak. 2. Baskı. Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun.
- Hansen, AM., Christensen, IT., Hansen, JB., Carr, RD., Ashcroft, FM. & Wahl, P. (2002). Differential interactions of nateglinide and repaglinide on the human cell sulphonylurea receptor 1. *Diabetes*, 51, 2789–2795.
- Hepsağ, F. (2019). Determination of total phenolic compounds and antioxidant capacity of Anzer honey produced from endemic flowers of Anzer Plateau in Rize, Turkey. *GIDA*, 44 (4), 641-653.
- Hirsch, HA., Iliopoulos, D., Tschlis, PN. & Struhl, K. (2009). Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res*, 69(19), 7507–7511.
- Hollander, PA., Schwartz, SL., Gatlin, MR., Haas, SJ., Zheng, H., Foley, JE. & Dunning, BE. (2001). Importance Of Early Insulin Secretion: Comparison of Nateglinide and Glyburide in Previously Diet-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *Diab. Care*, 24, 983–988.
- IDF DIABETES ATLAS Eighth edition 2017.
- IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019.
- Jahan-Tigh, RR., Ryan, C., Obermoser, G. & Schwarzenberger, K. (2012). Flow cytometry. *Journal Invest Dermatol.*, 132(10), 1-6.
- Jangir, RN. & Jain, GC. (2014). Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Curr Diabetes Rev*, 10(3), 147-57.
- Jolles, S. & Langerhans, P. (2002). *Journal of Clinical Pathology*, 55(4), 243.
- Jorgens, V. & Minkowski, O. (2006). An outstanding master of diabetes research. *HORMONES*, 5(4), 310-311.
- Jovanovic, L. & Pettitt, DJ. (2001). Gestational diabetes mellitus. *Jama*, 286(20), 2516-2518.
- Kharroubi, AT. & Darwish, HM. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*, 6(6), 850-67.
- Levien, TL., Baker, DE., Campbell, RK. & White, JR. (2001). Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 35(11), 1426-34.
- Li, W., Jin, S., Hao, J., Shi Y., Li, W. & Jiang, L. (2021). Metformin attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis of cardiac cells by downregulation of

- p53/microRNA-34a via activation of SIRT1. *Cancer Journal Physiol Pharmacol*, 99(9), 875-88.
- Maddika, S., Ande, SR., Panigrahi, S., Paranjothy, T., Weglarczyk, K., Zuse, A., Eshraghi, M., Manda, KD., Wiechec, E. & Los, M. (2007). Cell survival, cell death and cell cycle pathways are interconnected: implications for cancer therapy. *Drug Resist Updates*, 10, 13–29.
- Maedler, K., Carr, RD., Bosco, D., Zuellig, RA, Berney, T. & Donath, MY. (2005). Sulfonylurea Induced B-Cell Apoptosis in Cultured Human Islets. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 501–506.
- Malkoç, M., Çakır, H., Kara, Y., Can, Z. & Kolaylı, S. (2019). Phenolic composition and antioxidant properties of Anzer honey from Black Sea Region of Turkey. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 143-151
- Meerloo, J., Kaspers, GJ. & Cloos, J. (2011). Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Molecular Biology*, 731, 237-45.
- Murata, K., Yatsunami, K., Fukuda, E., Onodera, S., Mizukami, O., Hoshino, G. & Kamei, T. (2004). Antihyperglycemic effects of propolis mixed with mulberry leaf extract on patients with type 2 diabetes. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 10, 78–79.
- NCD Management-Screening, Diagnosis and Treatment, WHO 2016, 83pp.
- Niwas, JR. & Chand, JG. (2014) Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: A review. *Current diabetes reviews*, 10(3), 147-157.
- Onbaşlı, D. (2019). Apitherapy and Effect on Human Health. *Journal of Erciyes University Faculty of Veterinary Medicine*, 16(1), 49-56.
- Patlak, M. (2002). New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. *The FASEB Journal*, 16(14), 1853e-1853e.
- Pes, GM., Delitala, AP. & Delitala, G. (2014). Phenotypic heterogeneity of latent autoimmune diabetes in adults identified by body composition analysis, *Diabetol Metab Syndr*, 6(1), 1-5.
- Peters, AL., Davidson, MB., Schriger, DL. & Hasselblad, VA. (1996). Clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. *Jama*, 276(15), 1246-1252.
- Poretsky, L. (2010). Division of Endocrinology and Metabolism Beth Israel Medical Center 317 East 17th Street New York, NY 10003 USA, 15pp.
- Pratley, RE. & Weyer, C. (2001). The Role of Impaired Early Insulin Secretion in The Pathogenesis of Type II Diabetes Mellitus. *Diabetologia*, 44, 929–945.
- Qu, S., Zhang C., Liu, D., Wu, J., Tian, H., Lu, L., Xu, GT., Liu, F. & Zhang, J. (2020). Metformin Protects ARPE-19 Cells from Glyoxal-Induced Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1740943.
- Riss, T.L & Moravec, RA. (2006): Cell proliferation assays: improved homogeneous methods used to measure the number of cells in culture. In “Cell Biology”, Ed; Celis JE, Elsevier Academic Press, Burlington.

- Rosak, C. (2002). The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *J Diabetes Complications*, 16,123–132.
- Sanger, F. (1945). The free amino groups of insulin. Biochemical Laboratory, Cambridge,England, 507pp.
- Santos, GM. & Antonini, Y. (2008). The traditional knowledge on stingless bees (Apidae: Meliponina) used by the Enawene-Nawe tribe in western Brazil. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 4, 19.
- Sarkar, A., Tiwari, A., Bhasin, PS. & Mitra, M. (2011). Pharmacological and pharmaceutical profile of gliclazide: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(9), 11-19.
- Satman, İ, İmammoğlu, Ş, & Yılmaz, C. (2009) TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 4. Baskı. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara.
- Satman, I., Yılmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar I., Tütüncü Y., Sargin M., Dinççag N., Kubilay Karsidag, Kalaça S., Özcan C. & King H. (2002). The TURDEP Group; Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25 (9), 1551–1556.
- Sawada, F., Inoguchi, T., Tsubouchi, H., Sasaki, S., Fujiİ, M., Maeda, Y., Morinaga, H., Nomura, M., Kobayashi, K. & Takayanagi, R. (2008). Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic  $\beta$ -cell line. *Metabolism*, 57(8), 1038-45.
- Sforcin, JM. (2007). Propolis and the immune system: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113(1), 1-14.
- Shapiro, J. (2002). Eighty years after insulin: parallels with modern islet transplantation. *Canadian Medical Association Journal*, 167(12), 1398-1400.
- Smith, U. (2001). Pioglitazone: mechanism of action. *International Journal of Clinical practice*, 121, 13-18.
- Song, CW., Lee, H., Dings, RP., Williams, B., Powers, J., Santos, TD., Choi, BH. & Park, HJ. (2012). Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Sci Rep.*, 2, 362.
- Sun, Y., Tao, C., Huang, X., He, H., Shi, H., Zhang, Q. & Wu, H. (2016). Metformin induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating an AMPK/p53/miR23a/FOXA1 pathway. *OncoTargets and Therapy*, 9, 2845-2853.
- Tahrani, AA., Piya, MK. & Barnett, AH. (2009). Drug evaluation: Vildagliptin-metformin single-tablet combination. *Advances Therapy*, 26(2), 138-154.
- Tentolouris, N., Voulgari, C. & Katsilambros, N. (2007). A review of nateglinide in the management of patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 3(6), 797-807.
- Turner, R, Cull, C. & Holman, R. (1996). United Kingdom prospective diabetes study 17: A 9 year update of a randomized, controlled trial on the effect of

- improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 124, 136-45.
- Ulbricht, C., Conquer, J., Giese, N., Khalsa, KP., Sklar, J., Weissner, W. & Woods, J. (2009). An evidencebased systematic review of bee pollen by the natural standard research collaboration. *Journal of Dietary Supplement*, 6(3), 290-312.
- Wang, GS. & Hoyte, C. (2019). Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *Journal Intensive Care Medicine*, 34(11-12), 863-876.
- Wang, HX. & Ng, TB. (1999). Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. *Life Sci*, 65(25), 2663-77.
- Weiss, R., Dufour, S. & Taksali, SE. (2003). Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning, *Lancet*, 362(9388), 951-957.
- Wild, SH. (2011). Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations. *Diabetologia*. 54(7), 1589-1592.
- Will, MA., Palaniappan, M., Peegel, H., Kayampilly, P. & Menon, KM. (2012). Metformin: Direct inhibition of rat ovarian theca-interstitial cell proliferation. *Fertility and Sterility*, 98(1), 207-214.
- Winter, W., DeJongh, J., Post, T., Ploeger, B., Urquhart, R., Moules, I., Eckland, D. & Danhof, M. (2006). A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 33(3), 313-43.
- World Health Organization Diabetes.[http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/en/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/) 2009.
- Yamamoto, Y., Nakajima, M., Yamazaki, H. & Yokoi, T. (2001). Cytotoxicity and apoptosis produced by troglitazone in human hepatoma cells. *Life Sci*, 70(4), 471-82.
- Zhang, HH., Zhang, Y., Cheng, YN., Gong, FL., Cao, ZQ., Yu, LG. & Guo, XL. (2017). Metformin in combination with curcumin inhibits the growth, metastasis, and angiogenesis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Molecular Carcinogenesis*, 57(1), 44-56.
- Zhuang, Y. & Miskimins, WK. (2011). Metformin induces both caspase-dependent and poly (ADP-ribose) polymerase-dependent cell death in breast cancer cells. *Molecular Cancer Research*, 9(5), 603-615.

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Zinet Çöl
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	
E-Posta Adresi	
Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Erzurum Teknik Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Moleküler Biyoloji Ve Genetik
Mezuniyet Yılı	22.05.2020
Yüksek Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	Eylül/2023