



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETİK NEFROPATİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
BONGARDIA CHRYSOGONUM’UN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Şeyda Nur DAĞLI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Tuncer DEMİR

GAZİANTEP
2012

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK NEFROPATİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
***BONGARDIA CHRYSOGONUM*'UN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

ŞEYDA NUR DAĞLI

Tez Savunma Tarihi: 19.12.2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Cahit BAĞCI
Fizyoloji Anabilim Dalı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Tuncer DEMİR
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Cahit BAĞCI

Prof. Dr. Ecir Ali ÇAKMAK

Yrd. Doç. Dr. Tuncer DEMİR

İmzası

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

19.12.2012

Şeyda Nur DAĞLI

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı sunan, bu tezin planlanması içeriğinin oluşturulması, teze ait yorum ve düzeltmelerin yapılması ve tezin her aşamasındaki katkılarından dolayı, hoşgörüsü ve iyi niyetiyle de destek olan, danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Tuncer DEMİR' e, bana bu imkânı sunan bölüm başkanımız Prof. Dr. Cahit BAĞCI' ya, her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı sunan değerli hocalarım Doç. Dr. Beyhan CENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK' e, Patoloji Ana Bilim Dalındaki değerli hocam Prof. Dr. İbrahim SARI ve asistanlarına, laboratuvar çalışmalarımda yardımını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Davut Sinan KAPLAN, Dr. Tuğba KILIÇ ve Yüksek Lisans Öğrencisi Nadide ÖZKUL' a, Yüksek Lisans eğitimim boyunca her konuda yardım eden, maddi ve manevi olarak en büyük desteği aldığım, sabrı ve hoşgörüsüyle beni her zaman destekleyen, güvenen sevgili babam Ali Murat DAĞLI ve annem Nurten DAĞLI' ya sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	III
II. İÇİNDEKİLER.....	IV
III. SİMGE VE KISALTMALAR	V
IV. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
V. RESİMLER LİSTESİ.....	VII
VI. TABLOLAR LİSTESİ	VIII
VII. ÖZET.....	IX
VIII. ABSRTACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BLİGİLER.....	2
2.1.Böbrek.....	2
2.1.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi.....	2
2.2.Diabetes Mellitus.....	5
2.2.1. Tarihçe.....	5
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Tanımı ve sınıflandırılması.....	7
2.3.Diyabetik Nefropati.....	9
2.4.Doğal sekonder bileşikler ve <i>Bongardia chrysogonum</i> (L.).....	10
2.4.1. Sekonder Bileşikler.....	11
2.4.2. <i>Bongardia Chrysogonum</i> (L.).....	13
3. MATERYAL ve METOD.....	15
3.1. Hayvan Protokolü.....	15
3.2. <i>Bongardia chrysogonum</i> 'un su ekstraktının hazırlanması.....	16
3.3. Ekstraktların deney gruplarına uygulanması.....	16
3.4. Patolojik Değerlendirme.....	17
3.5. İstatistiksel Analiz.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	24
6. KAYNAKLAR.....	28

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
STZ	streptozotosin
K	Kontrol
B / <i>B. chrysogonum</i>	<i>Bongardia chrysogonum</i>
D	Diyabet
DB	Diyabet + Bongardia
PAS	Periodic asid Schiff

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Kiloları kaydedilen grupların istatistiksel analiz sonucu karşılaştırılması.....	19
Şekil-2: Kan şekeri düzeyleri kaydedilen grupların istatistiksel analiz sonucu karşılaştırılması.....	20

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: a. <i>Bongardia chrysogonum</i> 'un çiçekleri b. <i>Bongardia chrysogonum</i> 'un çiçek ve yaprakları c. <i>Bongardia chrysogonum</i> 'un yaş ve kuru kökü.....	14
Resim 2: Sıçanlarda diyabetik nefropati incelenmek üzere böbreklerin alınması.....	16
Resim 3: Retiküler boyama; yapılmış (x40) kesitlerin karşılaştırılması. a. Kontrol grubu b. Diyabet grubu c. <i>Bongardia</i> grubu d. Diyabet + <i>Bongardia</i> grubu.....	21
Resim 4: Retiküler boyama; Diyabet grubu (x10).....	22
Resim 5: Retiküler boyama; Diyabet olup <i>B. chrysogonum</i> infüzyonu verilmiş grup (x10).....	22
Resim 6: PAS boyama; yapılmış doku kesitlerinden çekilen resimler (x40). a. Kontrol grubu b. Diyabet grubu c. <i>Bongardia</i> grubu d. Diyabet + <i>Bongardia</i> grubu.....	23

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Grupların oluşturulması ve sıçan sayıları.....	15
Tablo 2: Grupların ortalama kan şeker düzeyleri.	18
Tablo 3: Grupların ortalama kilo değerleri.	18

ÖZET

DİYABETİK NEFROPATİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA BONGARDIA CHRYSOGONUM”UN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Şeyda Nur DAĞLI

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Tuncer DEMİR

Aralık 2012, 37 sayfa

Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile indüklenerek oluşturulan diyabetik sıçan modelinde, diyabetik nefropati oluşturularak böbrekler üzerinde *Bongardia chrysogonum* 'un etkisi incelendi. Çalışmada Wistar Albino cinsi 40 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar; kontrol grubu (K) , *B. chrysogonum* verilen grup (B), diyabet oluşturulmuş grup (D) ve diyabet oluşturulduktan sonra tedavi amaçlı *B. chrysogonum* verilmiş grup (DB) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. D ve DB gruplara intravenöz olarak 45 mg/kg STZ verildi. Bir gün sonra sıçanların idrarına bakıldı, sarı striplerin yeşile dönüşmesiyle ve glikometre ile de kan şeker düzeylerine bakılan sıçanlardan 300 mg/dl üzeri değerler diyabet kabul edildi. B ve DB gruplarına 5 hafta boyunca her gün 3 gram tartılarak hazırlanan *B. chrysogonum* infüzyonu gavaj ile verildi. Her hafta ağırlıkları ölçüldü. Glikometre ile kan şeker düzeyleri ölçülerek kaydedildi. 5 haftanın sonunda DB grubunun D grubuna göre kan şeker düzeyinin önemli ölçüde düştüğü gözlemlendi. Daha sonra sıçanlar ketamin (90mg/kg)+ksilazin (3mg/kg) anestezi verilerek böbrekleri alındı. Histopatolojik inceleme sonucunda D grubunun böbreklerinde glomerül bazal membran kalınlaşması, mezengiyal hücre artışı gözlemlendi. DB grubu sıçanların böbrekleri ile K grubunun böbreklerinde benzer histopatolojik bulgular olduğu görüldü, Periyodik asit Schiff (PAS) ve retiküler boyama ile bu sonuçlar desteklendi. Bu çalışma sonucunda, *B. chrysogonum* 'un diyabet sonrası kan şeker düzeyini düşürdüğü ve oluşan böbrek hasarlarını azalttığı gözlemlendi. *B. chrysogonum*, diyabetik sıçanlarda kan şekerini düzenlemesi ve yaygın olarak ortaya çıkan sekonder hasarlanmalara etkisinin hangi mekanizma üzerinde olduğu detaylı olarak araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Diyabetes Mellitus, Diyabetik Nefropati, *Bongardia chrysogonum*.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF THE *BONGARDIA CHRYSOGONUM* (L) IN A RAT MODEL OF DIABETIC NEPHROPATHY

Şeyda Nur DAĞLI

Manster of Science thesis, Department of Physiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Tuncer DEMİR

December 2012, 37 pages

In this study, *Bongardia Chrysogonum* effect on kidneys is going to be researched with making diabetics nephropathy in the diabetics rat model by inducing streptozotosin (STZ). In the experiment, 40 adult Wistar Albino rats were used. Rats were classified as control group (K), *B. chrysogonum*, the given group (B), diabetic group (D) and diabetic treated with *B. chrysogonum* group (DB). STZ at 45 mg/kg was given to D and DB groups intravenously. One day later, the excretion of the rats was studied. When yellow strips were turned into green, over 300 mg/dl diabetics were accepted from the rats whose blood levels were measured by glukometers. For 5 weeks, daily prepared 3g *B. chrysogonum* infusion was given to B and DB groups via gavaj. They were wighted weekly. Blood glucose levels were measured by glukometers. At the end of the fifth week, Blood glucose levels of DB group considerably fell compared with that of D group. After than, the rats were anesthetized by ketamine (90mg/kg)+xylazine (3mg/kg) and their kidneys were extracted. In the result of pathogenic study, thickness of glomerul bazal membrane and mezengial cell increase within the kidneys of D group were observed. The kidneys of DB group rats were closer K group. These results were supported with Periodical acit Schiff (PAS) and reticular staining. At the result of this work, it had been observed that *B. chrysogonum* has decreased blood glucose level after diabetics and diminishing the available impairments in kidneys. It should be researched thoroughly whether *B. chrysogonum* could reorganize blood glucose levels in diabetics rats and how its effect is on the commonly sekonder impairments.

Key words: Diabetes Mellitus, Diabetic Naphropathy, *Bongardia chrysogonum*.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetik nefropati, sıklığı giderek artmakta olup son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek yetmezliği görülen hastaların % 40'ını Diabetes Mellitus'lu hastalar oluşturmaktadır. Ülkemizde de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında % 25'lik oranla Diyabet ilk sırada yer almaktadır (1, 2).

Diabetes Mellitus'un uzun dönemli komplikasyonlarından olan Diyabetik nefropati, erken dönemde glomerül ve tübül bazal membranlarının kalınlaşması, glomerül mezangiumunda ekstrasellüler matriks elemanlarının birikmesi, glomerül ve tübül epitellerinde hipertrofi ile ilgili yapısal değişimleri içerir (3, 4).

Diabetes mellitus ile ilişkili çeşitli deneysel modellerde böbrek boyutunda, glomerüler filtrasyon hızında, renal kan akımında ve böbrek fonksiyonlarında belirgin bir artış gözlenmiş ve bununla birlikte böbrek lezyonlarında, idrar ile albümin atılımında artış olduğu bildirilmiştir (5, 6, 7).

Diyabetik hastalarda renal fonksiyonun monitorizasyonu mikroalbuminüri, proteinüri ve kreatinin klirensinin takibi ile yapılmaktadır. Günümüzde tüm çalışmalara rağmen, tip 1 Diyabetiklerin %20 ile 40'ında ve tip 2 Diyabetiklerin %40'ında başlangıçtan 10-15 yıl sonra nefropati gelişmesi engellenememektedir (8).

Bongardia chrysogonum (çatlak otu) Güney Doğu Anadolu bölgesinde halk arasında bazı hastalıklar için kullanılan yumrulu bir bitkidir. Özellikle üriner sistem, prostat hastalıkları ve hemoroit tedavisinde etkili olduğu varsayılmaktadır. Çatlak otu bitkisinin glukoz homeostazını iyileştirdiği ve güçlü hipoglisemik etkisi olduğu rapor edilmiştir (9).

Bu bilgilerin ışığında tez çalışmamızın amacı; Diyabetik nefropati modeli oluşturulmuş sıçanlarda *Bongardia chrysogonum* (çatlak otu) bitkisinin kan şekeri, kilo ve böbrekte oluşan nefropati üzerine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek

2.1.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

Böbrekler, kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olma, kandaki artık maddeleri süzme, vücuttaki tuz ve su dengesinin düzenlenmesi gibi işlevleri yerine getiren organlardır (10).

Böbrekler, üst uçları on ikinci torakal vertebra ve alt uçları ikinci lomber vertebra düzeyinde, karın boşluğunun arka bölümünde retroperitoneal yerleşimli organlardır. Uzun eksenleri aşağı dışa doğru olup, yatay eksenleri yana arkaya doğrudur. Normal erişkin böbreğinin ortalama uzunluğu 11-12 cm, genişliği 5-6 cm ve kalınlığı ise 3 cm’ dir. Genellikle karaciğerden dolayı sağ böbrek sola göre 1-2 cm daha aşağı yerleşmiş konumdadır. Böbrekler mobil organlardır. Solunumla ve pozisyonla yaklaşık 4 cm. kadar yer değiştirebilirler (11, 12).

Böbrek, kapsula fibroza adı verilen ince ve sağlam bağ dokusundan yapılmış bir tabaka ile sarılmıştır. Böbreklerin medial kenarlarında bulunan yarığa hilus renale denir. Kapsula fibroza hilus yakınlarında iki dala ayrılır. Dış dal hilustan böbreğe giren çıkan oluşumların üzerini her taraftan pararenal yağ dokusu ile sarar. Fibröz kapsül ile böbreğin yüzeyi ince bir şekilde çevrilmiş olup, bu kapsülün dışında perirenal yağ dokusu olarak adlandırılan kalın adipoz kapsül bulunur. Böbreğin arka tarafında bu tabaka her zaman daha kabadır. Önde, böbreğin peritonla örtülü kısımlarında yağ tabakası bulunmaz. Böbrek üstü bezini içine alan bu yağ dokusu dışında “Gerato fasyası” bulunmaktadır. Gerato fasyası, anterior ve posterior renal fasya adı verilen iki bölümden oluşmakta olup, perirenal ve pararenal yağ dokularını birbirinden ayıran çok önemli bir anatomik bariyerdir. Anterior ve posterior renal fasyaların lateralde birleşmesi ile “laterokonal fasya” oluşur. Böbrekler karın arka duvarına “korpus pararenalis” adlı yağ dokusu aracılığıyla tutunurlar (11, 13, 14).

Böbrek parankimi, medulla ve korteks olmak üzere iki bölüme ayrılır. Fibröz kapsül altında korteks yer almakta ve ortalama 12 mm kalınlıktadır. Korteksin piramitler arasına yaptığı uzantılara Bertini kolonları adı verilir. Medulla ise yaklaşık 6 ile 8 arasında değişen piramitlerden oluşur. Piramitlerin tabanı kortekse, uçları renal sinüse doğrudur. Piramitlerin uç kısımları minor kalikslerin içine doğru uzanan papillaları oluşturur. Papillaları çevreleyen kadeh şeklindeki oluşumlara minör kaliksler denir. Minör kalikslerin papillaya yapıştıkları alanlara forniks, boyun kısımlarına infundibulum adı verilir. Birkaç minör kaliks birleşerek majör kaliksi oluşturur. Majör kaliksler de birleşerek renal pelvise açılırlar (15).

Renal arter, superior mezenterik arter distalinde lomber 1- lomber 2 düzeyinde aortdan ayrılmaktadır. Renal arterden çıkan beş segmental dal vardır. Segmental arterler her piramit için lobar arter olarak devam eder. Lobar arterler de 2-3 interlobar artere ayrılıp piramitler arasından kortekse doğru uzanır. Kortikomedüller bölgede interlobar arter piramit tabanına paralel şekilde dönerek arkuat arter adını alır. Arkuat arterden birçok sayıda interlobüler arter çıkar. Çok sayıda glomerüle, interlobüler arterlerin ana dalları afferent glomerüler arteriyolü oluşturarak dağılırlar. Efferent arteriyol glomerüler ağı oluşturduktan sonra, peritübüler kapiller ağı yapar. Bu kapiller plexus venöz kapillerlerle birleşir ve interlobüler venlere dökülür. İnterlobüler venler arkuat vene, arkuat venler interlobar vene açılırlar. İnterlobar venler, renal hilusta birleşerek renal veni oluştururlar (11).

Her bir böbrek tübülü ve glomerül nefronu oluşturur. Nefron, böbreğin en küçük yapısal ve fonksiyonel birimidir. Her bir insan böbreği yaklaşık 2 milyon nefron içermektedir. Kısa kortikal nefronlar ve uzun jukstamedullar nefronlar olmak üzere iki tip nefron bulunur. Glomerül, nefronun genişlemiş kapalı ucu (Bowman kapsülü) içine gömülmüş bir kapiller yumaktan oluşur. Kapiller yatağa afferent arteriyol aracılığıyla gelen kan efferent arteriyol ile uzaklaşır. Efferent arteriyol afferent arteriyolden biraz daha küçüktür. Özelleşmiş epitelden oluşan 2 hücre tabakası kapiller endotel ve glomerüler kapillerin üzerini döşemekte olup, Bowman kapsülü içindeki ultrafiltrat ile glomerüler kanı birbirinden ayırmaktadır. Bu tabakalar da bir bazal lamina ile ayrılmaktadır. Mezengiyal hücre denen yıldız biçimli hücreler, bazal lamina ile endotel hücreleri arasına yerleşmektedir. Mezengiyal hücreler özellikle iki komşu kapiller arasında ortaktır. Kontraktıl olan mezengiyal hücreler glomerüler filtrasyonun düzenlenmesinde

rol oynarlar. Mezengiyal hücreler çeşitli maddeler salgılar, immün kompleksleri yakalar ve glomerüler hastalıkların oluşumuna katkıda bulunurlar. Glomerüler kapillerler, porlara sahip pencereci endotel ile döşelidir. Epitel hücrelerinin kapiller duvara doğru uzattıkları yalancı ayaklar (podositler) arasında kalan aralıklar, filtrasyon yarıklarını oluşturur (16, 17, 18, 19).

Proksimal tübül, distal tübül, inen Henle kulbu, çıkan Henle kulbu ve toplayıcı kanalların hepsi renal tübülü oluşturur. Henle kulbunun çıkan kalın kolu nefronun glomerül yumağına ulaşır ve burada, tübüler epitel hücreleri değişikliğe uğrayarak “makula densa” hücrelerine dönüşür. Afferent arteriyollerin duvarında renin salgılayan jukstaglomerüler hücreler bulunur. Jukstaglomerüler hücreler ve makula densa birlikte jukstaglomerüler aparatı oluşturur. Distal tübüller, korteks ve medulladan geçerek, meduller piramitlerin tepe noktasında böbrek pelvisine açılan toplayıcı kanallar ile birleşir (16).

Bütün nefronların yaklaşık yedide biri kortikomedüller sınırın yakınında bulunduğundan dolayı jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Bütün nefronlar süzme, emilim ve salgılama işlemlerinde aktif rol alırlar. Fakat jukstamedüller nefronların Henle kulpu çok uzundur ve medüllerin derinliklerine inerler. Henle kulpu su tutma işleminde önemli bir rol oynar, kulpun inen ince kısmının suya geçirgen olmasına karşın çıkan bölümünün tümü su geçirmez. Medulla interstisyumunda idrarın yoğunlaşmış hale gelmesi ve gereken meduller hipertonsite gradyanının sağlanması için, çıkan kalın kolda sodyum klorür aktif olarak tübülden dışarı atılır (18).

Distal kıvrımlı tübüllerde aldosteron yoğunluğu yeterince yüksek olduğunda iyon değişimi gerçekleşir, sodyum emilirken potasyum iyonları dışarı verilir. Bu düzenek vücudun toplam su ve tuz içeriğinin dengede tutulmasını sağlar. Distal tübül aynı zamanda tübülden idrara hidrojen ve amonyum iyonlarını salarak kandaki asit baz dengesinin korunmasında çok önemlidir bir göreve sahiptir (18).

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tarihçe:

Diabetes Mellitus (DM) ile ilgili bilgiler milattan önceki yıllara dayanmaktadır. M.Ö. 1500 yılında Mısır papirüslerinde aşırı idrarla seyreden bir hastalık gözlemlenmiştir. M.Ö. 5. yüzyılda Hintli hekim Susruta “Susruta-Samhita” isimli eserinde aşırı susama, ağır bir ağız kokusu, yorgunlukla birlikte ballı idrarla seyreden bir hastalıktan söz etmiştir. Hastalığa Diyabet ismini ilk kez M.S. 130-200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı Aretheaus vermiştir. Aretheaus eserinde Diyabeti, *“Hastalık, etlerin ve uzuvların sulanarak idrar haline geçmesidir. Bu illete tutulan hasta su içmeye asla kanmaz, idrar etmekten asla kendini alıkoyamaz, çünkü sıvılar vücudundan süzülerek (diabetes: süzme, süzülme) dışarı akar, böbrekler, mesane, idrar yolları sanki genişçe açılmış bir kanaldır. Bir süre sonra bu durum zayıflama ve kollapsusa neden olur, hayat ancak bir müddet devam eder, çok uzun sürmez”* diyerek tanımlamıştır (20).

M.S. 11. yüzyılda İbn-i Sina, ilk kez Diyabetik kangreni tanımlamış ve Diyabetin birbirinden farklı iki tipinin olduğunu belirtmiştir. Modern zamanda hala kullanımı olan idrar şeker atılımını azaltan zerdeçal, acıbakla ve çemenle Diyabet tanısı koyduğu hastalarını tedavi etmiştir (21).

Yüzyıllar boyu Diyabetiklerin idrarı tatlı olarak bilinmektedir. 1674 yılında Willis adlı bilim adamı, idrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması sebebiyle hastalığa Diabetes Mellitus (Mellitus: Bal) adını vermiştir (20).

İngiliz bilim adamı Matheww Dobson 1776 yılında kanda artmış şekere bağlı olarak diabetes mellitus semptomlarının geliştiğini keşfetmiştir (22).

19. yüzyıl başlarında hastalık ile pankreas arasındaki ilişki bulunmuş olup, 1869’da Langerhans isimli bilim adamı memelilerde araştırma yaparak pankreas adacıklarını tanımlamıştır.

Kanada da Diyabetli bir çocuğa 1922’de enjekte edilen pankreas ekstresinin, yüksek olan kan glukoz düzeyini düşürdüğü, idrarda görülen glukoz ve keton cisimlerini

kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Langerhans adacıklarından salgılanan ve kan glukozunu düşüren bu maddeye “insülin” adını Meyer adlı bilim adamı vermiştir.

İnsülinin bulunmasından sonra moleküler yapısı da 1955’te Sanger tarafından keşfedilince, bu buluşu kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır.

Steiner, 1967’de insülin prekürsörü olan proinsülini, 1969’da Hodgkin insülinin üç boyutlu yapısını, 1980’de Bell insülin genini göstermişlerdir. Freychetin ve Cuatrecasas 1985’de insülin reseptör genini klonlamışlardır (20).

2.2.2. Epidemiyoloji:

İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması, fiziksel aktivitelerini azaltarak obezitenin artmasına ve diabetes mellitus insidansı prevalansında bir patlamaya neden olmuştur (23).

Dünya sağlık örgütü, gelecek 22 yıl içinde Diyabetin prevalansının iki katına çıkacağını düşünmektedir (24). Yine aynı kuruluşun verilerine göre, dünyada yaklaşık 170 milyon Diabetes Mellitus hastası bulunmaktadır (25).

Dünya genelinde 2025 yılında Diyabet prevalansında erişkin popülasyonu %5,4 olacağı ve bu olguların %75’inin gelişmekte olan ülkelerde bulunacağı tahmin edilmektedir (24, 26).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda değişik değerler bildirilmekle beraber 2002 yılında sonuçları yayımlanan TURDEP çalışmasına göre prevalansın %7,2’e yükseldiği düşünülmektedir (27, 28).

21 Aralık 2006 tarihinde Birleşmiş Milletler Genel Kurulu oybirliğiyle Diyabeti uluslararası bir kamu sağlığı sorunu olarak beyan eden ve Dünya Diyabet Gününü bir Birleşmiş Milletler Günü olarak tanımlayan Kararname 61/225’i kabul etmiş ve Diyabet, HIV/AIDS’ ten sonra statüye erişen yalnızca ikinci hastalık olmuştur (29).

Diyabet prevalansındaki artış gelişmekte olan ÷lkelerde daha fazla olacağını yukarda yazmış olmaktadır. Örneğin Meksika’da 2025 yılına kadar yetişkin nüfusun %18’inde tip 2 Diyabet bulunacaktır. Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre Çin ve Hindistan’da 2025 yılına kadar 130 milyon Diyabetik hasta bulunacak ve bunlar üretkenliği azaltmak ve ekonomik büyümeyi yavaşlatmak dışında ÷lkenin sağlık bütçesinin yaklaşık %40’ını tüketecektir (29).

Farklı toplumlarda gör÷len Diyabet prevalansındaki çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır (30).

2.2.3. Tanım ve Sınıflandırma:

Diabetes mellitus, glukozun hücre içine alınmasında rol alan ins÷linin salgılanmasında, etki etmesinde veya her ikisinde birden ortaya çıkan eksiklik sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında gör÷lmekte olan bozukluklardır. Bununla birlikte, kronik hiperglisemi ile karakterize, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu kronik hastalık tüm organ ve sistemleri etkileyen akut, kısa dönem ve uzun dönemli komplikasyonları vardır. Bu komplikasyonlardan açlık hipoglisemisi veya postprandial hiperglisemi sorumludur. Kronik hiperglisemi, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları gibi çeşitli organlarda uzun dönemde hasarlanma, fonksiyon bozukluğu ve yetmezlik ile ilişkilidir (31, 32).

Tip 1 Diabetes Mellitus: Diyabetli tüm bireylerin % 5-10’unu oluşturmaktadır. Pankreas adacık hücrelerinin hasarlanmasından dolayı ins÷lin eksikliği vardır ve bu yüzden ins÷lin bağımlıdırlar. Büyük çoğunluğu otoimmündür. Bazılarında ise antikorlara rastlanmadığından idiyopatik olarak adlandırılır (33).

Tip 2 Diabetes Mellitus: Diyabetli bireylerin % 90’ını oluşturmaktadır. Daha önceden ins÷line bağımlı olmayan Diyabet ya da erişkin Diyabeti olarak isimlendirilirken, çocuklarda epidemik obezite ve inaktivite artışı göstermesinden dolayı tip 2 diabetes mellitus olarak değiştirilmiştir. Çok erken yaşlarda ortaya çıkmaya başlamıştır (33).

Tipik olarak 40 yaş üzerindeki bireyleri etkiler. Ketoza eğilimli değillerdir ve ketonüriyi önlemek için ins÷line bağımlı değillerdir. İns÷lin konsantrasyonları normal, düşük ya da

artmış olabilir ve birçoğunda azalmış insülin etkisi vardır. Tip 2 Diabetes Mellitus periferik insülin direnci ile karakterizedir (34).

Diabetes mellitus'un diğer spesifik tipleri: Spesifik bir bozukluk nedeniyle hiperglisemisi olan bireylerde görülür. Hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar, insülin etkisinde görülen genetik bozukluklar, endokrin hastalıklar (Cushing, Akromegali) bazı hormon ve ilaçlar (glukokortikoid, tiyazid, adrenerjikler), enfeksiyonlar, bazı genetik sendromlar (Down, Klinefelter, Porfiriya) bunlar arasındadır (33).

Gebelik Diabetes Mellitusu: Gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez gebelikte belirlenen glukoz tolerans bozukluğudur. Daha önce Diyabetli olduğu bilinenler bu sınıfa girmemektedir (33).

Diyabetin ortaya çıkmasında değişik patogenetik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Tip 1 Diyabetin oluşmasında primer olay otoimmün mekanizma ile veya beta hücrelerinin herhangi bir şekilde harabiyeti sonucunda insülin eksikliğinin ortaya çıkması; tip 2 Diyabette ise beta hücre yetersizliğine bağlı insülin sekresyonunda bozulma ve hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle insülin etkisindeki azalmadır (34).

Diyabet, genetik yatkınlığın yanında çevresel nedenlerle kolayca tetiklenen bir hastalıktır. Bu yüzden riskli toplulukların belirlenmesi ve önleme çalışmaları önem kazanmaktadır (35).

Diyabetik hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açabilecek çok sayıda kronik komplikasyon görülebilir. Bunlar genellikle hiperglisemi başladıktan uzun süre sonra ortaya çıkarlar. Tip 2 Diyabette bazı hastalarda tanı sırasında da komplikasyonlar bulunabilir. Komplikasyonların gelişim nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak hiperglisemi varlığında aldoz redüktaz (AR) enzimi ile glukozun sorbitole dönüşümü söz konusudur. Sorbitol bir doku toksinidir ve retinopati, nöropati, nefropati ve aort hastalıklarının oluşumunda sebep gösterilmektedir (36).

2.3. Diyabetik Nefropati:

Diyabetik Nefropati (DN), son dönem böbrek yetmezliği'nin en önemli nedenlerinden biri olup sıklığı hızla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde son dönem böbrek yetmezliğinin hastalarının % 40'ını Diyabetikler oluşturmaktadır. Ülkemizde de böbrek yetmezliği nedenleri arasında % 25'lik oranla ilk sırada yer almaktadır (37).

DN' nin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur (≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 μ g/dakika veya ≥ 30 μ g/mg kreatinin). Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, DM süresi, glisemi düzeyi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması (Hipertansiyon, sigara içimi, hiperlipidemi ve cinsiyetin erkek olması gibi), etnik köken, böbrek hastalığı, ailede hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığın varlığı ile ilişkili olarak artar. Mikroalbuminüriden DN' ye ilerleme hızı Tip 1 Diyabet için yılda %4, Tip 2 Diyabet için yılda %4.7' dir. Tip 1 Diyabet'de mikroalbuminüriden DN'ye ilerleme süresi ortalama sekiz yıldır (38).

DN, Diyabetli hastaların %40'ında ortaya çıkar. Diyabet böbrekte spesifik değişikliklere neden olur. Klasik glomerüloskleroz artmış bazal membran kalınlığı, diffüz mezangiyal skleroz, hyalinoz, mikroanevrizma ve hyalin ateroskleroz ile karakterizedir. Ayrıca tübüler ve interstisyel değişiklikler olur (39, 40).

Diyabetik böbrekte ana patolojik değişiklik glomerüllerde ortaya çıkmaktadır. Tanı konulduğunda böbreğin ve özellikle glomerüllerin hacmi artmıştır ve glomerüllerin genişlemesi geç dönemde de devam eder. Erken dönemde bu genişleme filtrasyon artışıyla sonuçlanan bazal membran kalınlaşması şeklinde iken daha sonra mezangiyal genişlemeye neden olabilir. Total renal hacimdeki artış tübüler dokunun genişlemesine de neden olabilir (41).

Tek başına glomerül bazal membranda kalınlaşma ilerlemiş yaşla ya da hipertansiyon ile birlikte de görülebildiğinden yukarıda sayılan diğer karakteristik patoloji bulguları olmadan DN'yi tanımlamak zordur (42). Tanı anında kapiller yüzey alanındaki genişlemeye bağlı glomerüller büyümüştür. Daha sonra membranda kalınlaşma ve sıklıkla görülen mesangiyumda genişleme de glomerüllerde büyümeye katkı sağlar. Glomerül bazal membran kalınlaşması ekstrasellüler matriks birikimine ve tip IV

kollajen, laminin ve fibronektin gibi normal ekstraselüler komponentlerin çökmesine bağlı olarak gelişir (43).

DN gelişimi için risk faktörleri; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü ve renin anjiyotensin aldesteron aksını etkileyen gen polimorfizmi gibi genetik faktörlerdir (42). Örneğin Diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğinin gelişme riski sadece hipertansiyonu olan hastalara göre 5-6 kat daha fazladır (44).

Tip 1 ve 2 Diyabette DN'nin gelişimi benzer şekilde olur. Ancak tip 1 Diyabet, semptomların belirginliği nedeniyle erken dönemde tanısı koyulabilirken ve nefropati açısından izlenebilirken, tip 2 Diyabet hastaları yıllarca tanı almadan yaşayabilir ve ilerlemiş DN ile karşımıza çıkabilir. Nefropatide etkin müdahale stratejileri hastalığın gelişimini yavaşlattığı için sistematik tarama programları geliştirilmiştir. DN gelişimi belirli bir süreç içinde olduğu için ve tip 1 Diyabet hastalarında tanı Diyabet hastalığı başladığı dönemde koyulduğu için tarama 5 yıllık bir süreden sonra her sene yapılmaya başlanabilir. Prepubertal dönem mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi için uygun bir zemin oluşturmaktadır. Klinik değerlendirme yapılırken yaklaşım hastanın durumu da göze alınarak yapılmalıdır. Ancak tip 2 Diyabette yukarıda belirtildiği gibi hastalığın başlama zamanı belirsiz olduğu için taramaya tanı konduğu zaman başlanması, ilk taramada mikroalbüminüri saptanmadığı durumda mikroalbümin testinin her sene tekrarlanması önerilmektedir (42, 45, 46).

2.4. Doğal sekonder bileşikler ve *Bongardia chrysogonum* (L.)

Yukarıda bahsedilen durumlarla birlikte, DN'nin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Major mikrovasküler komplikasyonlardan birisi olmasından dolayı renal fonksiyonlarda ciddi bir dereceli azalma ile hastalarda ölümlerin artmasına neden olmaktadır. Önemli bir hastalık olmasından dolayı pek çok bilim insanı bu hastalığın tedavisine yönelmiştir. Bu güne kadar hastalık üzerinde kullanılan pek çok sentetik ve doğal bileşik bu hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Ancak bazı sentetik ilaçların olumlu etkilerinin yanı sıra, özellikle renal sistemlerde zararlı etkilerinin bulunması DN gibi hastalıkların tedavisinde alternatif doğal kaynaklara yönelimi arttırmıştır (47) ve DN'nin önlenmesi ile ilgili önemli anti-diyabetik çalışmalar rapor edilmiştir (48, 49).

Yapılan çalışmalarda özellikle bitkilerden elde edilen doğal bileşiklerin oldukça önemli aktiviteler sergiledikleri bildirilmiştir.

Pek çok hastalığın tedavisi için bitkilerden elde edilen bileşiklerden uzun yıllardır faydalanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir araştırmada, farmakoplarda kayıtlı olan ve ticareti yapılan bitkisel ilaçların miktarının 2.000 civarında olduğu ve dünyada yaşayan insanların %80'inin sağlık tedavileri için bitkilerin aktif komponentlerini kullandıklarını belirtilmiştir (50). Aynı kuruluşun, 91 ülkenin farmakopları ve tıbbi bitkileri üzerinde yapılmış bazı yayınlara dayanarak hazırladığı bir araştırmaya göre, tedavi amacıyla kullanılan tıbbi bitkilerin toplam miktarının 20.000 civarında olduğu saptanmıştır.

2.4.1. Sekonder Bileşikler

Bitkiler kendi ortamlarında savunma, korunma, ortama uyum ve nesillerini sürdürmeleri bakımından sekonder metabolitler adı altında bir takım maddeler üretirler (51). Bitkilerin bilinen taksonomik farklılığı, 50.000'in üzerinde sekonder metabolitin önemli kimyasal çeşitliliğini yansıtmaktadır. Bu bileşikler genellikle biyolojik orijine dayanan üç ana grup içerisinde sınıflandırılır. Bu ana gruplar fenolik bileşikler, terpenler ve azotlu bileşiklerdir.

Fenolik bileşikler

Bitki fenolikleri bir ya da daha fazla "asidik" fenolik hidroksil gruplara sahip aromatik metabolitler olarak karakterize edilir. Fenoliklerin ana sınıfları hidroksi sinnamik asitler, flavonoidler, flavonlar, izoflavonlar, flavonoller antosiyaninler (52) ve taninlerdir. Bitkisel fenolikler yaklaşık 10.000 çeşit bileşiğin yer aldığı kimyasal olarak heterojen bir grup olarak değerlendirilir (51).

Terpenler

Bitkilerde bulunan bir diğer sekonder bileşik grubu ise terpenlerdir. Terpenler, ya da *terpenoitler*, sekonder (ikincil) ürünlerin en geniş sınıfını oluştururlar. Bu sınıfın çeşitli bileşikleri genellikle suda çözünmezler. Tüm terpenler, izopentanin dallanmış karbon

iskeletine sahip beş karbonlu birimlerden oluşurlar. Bitkilerde mevcut apolar bileşikler genelde terpen gruplarını içerirler ve bu maddeler önemli biyoaktivite sergileyen maddeler arasında yer alır. Bu maddeler başlıca monoterpenler, seskiterpenler ve onların oksijenlenmiş türevlerinin (alkoller, aldehitler, esterler, eterler, ketonlar, fenoller) kompleks bir karışımıdır. Diğer uçucu yağlar fenilpropenler ve spesifik sülfür ya da yapısında nitrojen bulunduran maddeleri içerir (51).

Azotlu bileşikler

Sekonder metabolitlerin pek çoğunun kimyasal yapısı azot içermektedir. Azotlu bileşikler insanlar için, toksisiteleri ve tıbbi özelliklerinden dolayı hayli ilgi çekici olmuştur. Azotlu sekonder metabolitlerin pek çoğunun biyosentezi genel aminoasitler üzerinden gerçekleşmektedir. Bu bileşiklerden özellikle alkaloidler ve siyanojenik glikozitler ilk akla gelenlerdir. Alkaloidler, 15.000 den fazla azotlu sekonder metabolitin yer aldığı çok geniş bir kimyasal gruptur (51). Bu bileşiklerde azot atomu genellikle heterosiklik halkanın (azot ve karbon atomlarını taşıyan halka) bir parçasıdır. Grup olarak alkaloidlerin omurgalı hayvanlar üzerindeki çarpıcı farmakolojik etkileri iyi bilinmektedir. Alkaloidlerin sentezinde alışlageldik birkaç amino asidin herhangi biri öncül rol oynamaktadır. Özellikle lizin, tirozin ve triptofan ilk akla gelenlerdir.

Bitkiler bu sekonder maddeleri üretirken insanoğlu ise bu bitkileri tatları ve tedavi edici özelliklerinden faydalanmak için ilkel çağlardan beri baharat ve ilaç olarak kullanmıştır. Bitkilerin bu kadar çok kullanılma nedenlerinin başında;

- 1- Kolay ve ucuz bir tedavi aracı olarak elde etmenin mümkün olması,
- 2- Sentetik kimyasal maddelerin tehlikeli yan etkilerinden dolayı oluşacak hastalıklara maruz kalmamak için, uzun yıllardan beri kullanılan ve etkileri bilinen bitki türlerinin bulunması,
- 3- Sentetik kimyasallar genellikle tek bir etkiye sahip olurken, bitkisel özütlerin birden fazla etkiye sahip olması (52) gelmektedir.

2.4.2. *Bongardia chrysogonum* (L.):

Berberidaceae'ye ait yumrulu bir bitki olan *Bongardia chrysogonum* 30-50 cm'e kadar boylanabilen bir türdür. Yumrusu genelde toprak altında 50-60 cm mesafede bulunmaktadır. Alt kısmı tüylü uzun yapraklara ve sarı çiçeklere sahiptir (53). Çiçekleri hermafrodit olan bu bitki; Suriye, İran ve Afganistan gibi Kuzey Afrika'ya dağılmıştır (53, 54). Aşağıda bu bitkinin sistematik sınıflandırılması verilmektedir;

Alem: Plantae

Bölüm: Angiospermeler

Sınıf: Magnoliopsida

Ordo: Ranunculales

Familiya: Berberidaceae

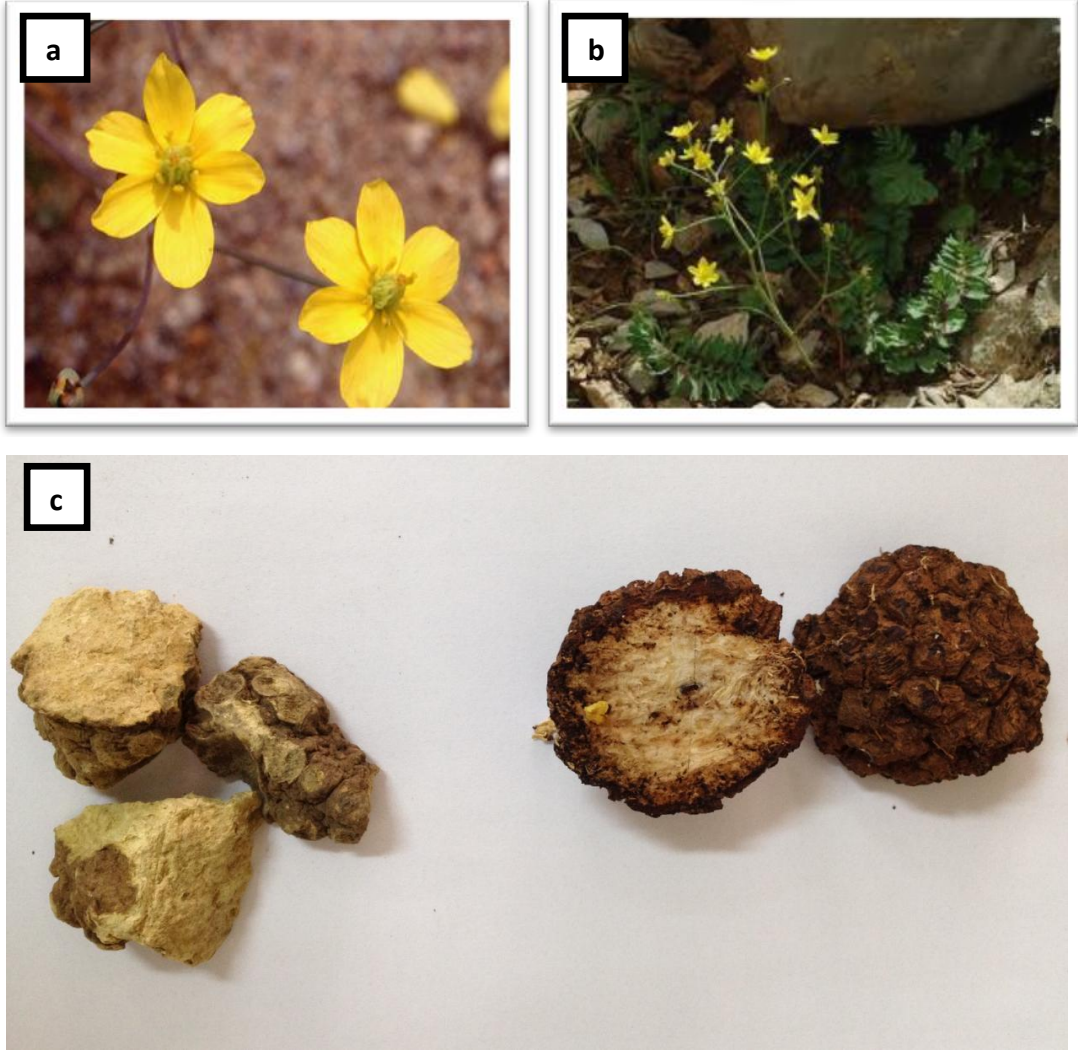
Genus: *Bongardia*

Species: *Bongardia chrysogonum* (L.) (Resim-1)

Bongardia chrysogonum 'un yumrusu halk arasında kaynatılarak idrar yolu enfeksiyonu, hemoroid ve prostat hipertrofisinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır (53, 54). Yapraklarının tedavi etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (9).

Bongardia chrysogonum 'un yumrusunda triterpenoid, saponin ve alkaloidler bulunmaktadır (53, 54).

Bongardia chrysogonum Türk halkı arasında geleneksel olarak Çatlak otu olarak bilinmektedir. İdrar yolu enfeksiyonuna, prostat hipertrofisine, epilepsi ve kanser tedavilerinde kullanıldığı için ulusal talep artmış ve ulusal marketlerde satılmaya başlanmıştır (9).



Resim-1: a. *Bongardia chrysogonum* 'un çiçekleri (55) b. *Bongardia chrysogonum* 'un çiçek ve yaprakları (56) c. *Bongardia chrysogonum* 'un yaş ve kuru kökü. (53, 54)

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışmada Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar (250-300) Gaziantep üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvan Merkezinden sağlanmıştır. Deneyde kullanılacak olan sıçanlar 12 saat karanlık ve aydınlık ortamda oda sıcaklığı koşullarında tutulmuştur. Deney sırasında bu sıçanlar normal fare yemi ve su ile beslenmiştir. Deney boyunca, sıçanlara Uluslararası laboratuvar hayvanları etik kılavuzuna göre şartlar sağlanmıştır.

3.1. Hayvan Protokolü

Bu çalışmada, Wistar Albino cinsi 40 adet yetişkin erkek sıçan kullanıldı. Dört farklı grupta 10 denek olacak şekilde gruplar oluşturuldu (Tablo-1).

Tablo-1: Grupların oluşturulması ve sıçan sayıları.

Gruplar	Grup Başına Hayvan Sayısı
Kontrol grubu (K)	10
Diyabet grubu (D)	10
<i>Bongardia</i> grubu (B)	10
Diyabet+ <i>Bongardia</i> grubu (DB)	10

Deney başlangıcında bütün sıçanların kan şeker düzeyleri glikometre ile ölçüldü ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Bütün gruptaki sıçanlara deney süresi boyunca normal yem ve suları verildi. D ve DB gruptaki sıçanlara deney başlangıcında (sitrat tamponda çözülerek hazırlanan) STZ 45 mg/kg intravenöz olarak verildi. 24 saat sonra D ve DB gruplarındaki sıçanların idrarlarına strip ile bakıldı ve stripteki renk değişikliği (sarıdan, yeşile dönüşmesi) gözlemlenince, glikometre ile kan şeker düzeyleri ölçülerek 300 mg/dl ve üzeri değerde olan sıçanlar Diyabetik olarak kabul edildi (57).

Bütün sıçanların kan şeker düzeyleri ve ağırlıkları haftada bir ölçülerek kaydedildi. Aynı sıçanların çalışma sırasında ilk değerler, ara değerler ve en son değerlerinin karşılaştırılabilmesi için kuyrukları farklı renkler ile işaretlendi.

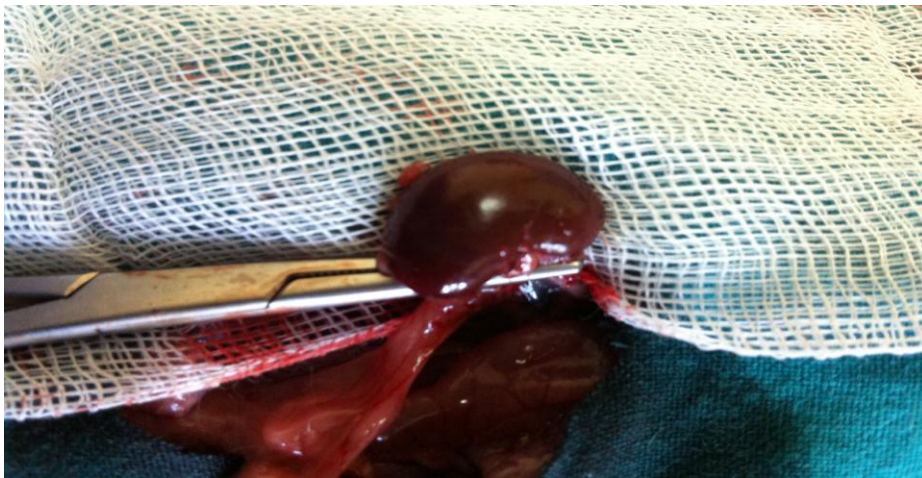
3.2. *Bongardia chrysogonum* 'un su infüzyonunun hazırlanması

Yerel bir aktardan alınan *Bongardia chrysogonum* yumrusu öncelikli olarak küçük parçalara ayrıldı. Kuru materyal halindeki yumrudan 3 gram tartılarak süzgeç üzerine konuldu ve üzerinden 100 ml kaynamış su geçirilerek infüzyon hazırlandı. Her hafta deney aşamalarından önce taze infüzyon hazırlandı.

3.3. İnfüzyonun deney gruplarına uygulanması

Yukarıda bahsedildiği gibi elde edilen infüzyon B ve DB grubundaki sıçanlara her gün bir defa olarak gavaj yolu ile 0.2 ml verildi (9). K ve D gruplarındaki sıçanlara ise her gün bir defa olarak gavaj yolu ile 0.2 ml su verildi.

Beş hafta sonra Diyabetik sıçanların genel sağlık durumu kötüye gittiğinden dolayı bir sıçan kesilerek histopatolojik inceleme yapıldı. Nefropatinin patolojik bulgularına rastlanınca modeli oluşturmuş olduğumuzdan dolayı çalışma sonlandırıldı. Tüm sıçanlara ketamin (90mg/kg)+ksilazin (3mg/kg) anestezisi yapıldı ve böbrekleri %10'luk formaldehide koyularak histopatolojik incelemeler yapıldı (Resim-2).



Resim-2: Sıçanlarda DN' yi incelemek üzere böbreklerin alınması.

3.4. Patolojik Değerlendirme

Periodik asit Schiff (PAS) ve retiküler boyama yapıldı. Kesitler ışık mikroskobu ile incelendi. Tüm gruplarda; bazal membran kalınlaşması, glomerüllerde mezengiyal hücre artışı ve matriks birikimi sonrası hücre şişmesi gibi nefropati bulguları gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde Graph-Path prizm 5 programı kullanılmıştır. Gruptaki sıçanların ağırlıkları ve kan şekeri düzeylerinin karşılaştırılması için ANOVA testi ile Bonferroni's Multiple Comparison Testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

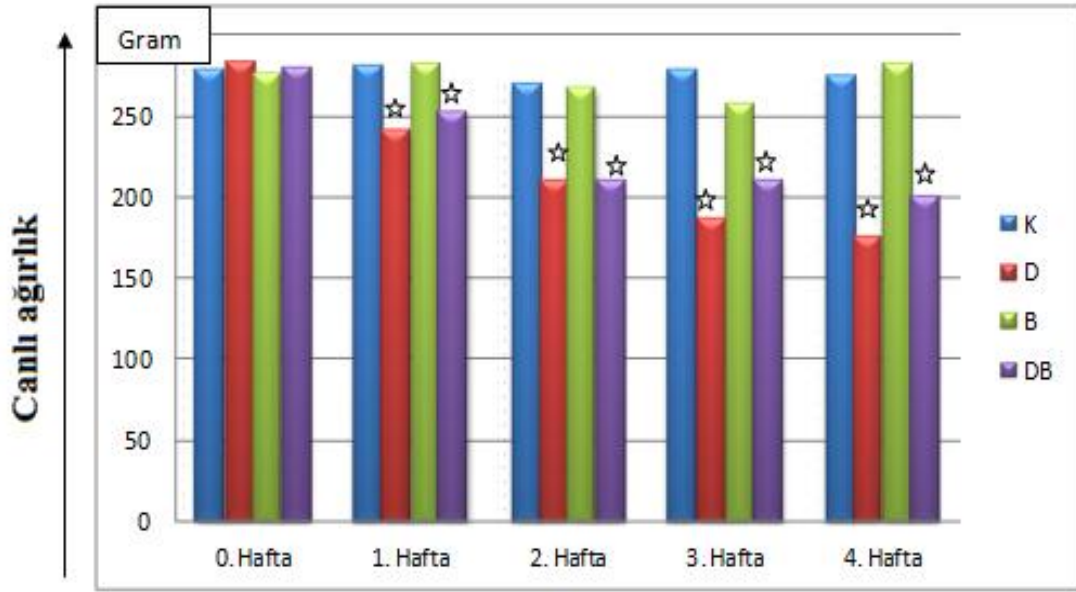
Çalışma 40 adet Wistar Albino sıçan üzerinde yapıldı. 10 kontrol, 10 diyabet, 10 *Bongardia chrysogonum*'un infüzyonu verilen ve 10 tane diyabet olup *Bongardia chrysogonum* infüzyonunun verildiği sıçanlar olarak gruplandırıldı. Sıçanların haftalık ortalama ağırlık ve kan şeker düzeyleri ortalaması alındı (Tablo-2, Tablo-3).

Tablo-2: Grupların ortalama kan şeker düzeyleri.

n=10	1.Grup(K)	2.Grup(D)	3.Grup(B)	4.Grup(DB)
0.Hafta	155 mg/dl	125 mg/dl	150 mg/dl	108 mg/dl
1.Hafta	160 mg/dl	>600	152 mg/dl	>600
2.Hafta	158 mg/dl	>600	156 mg/dl	>600
3.Hafta	163 mg/dl	>600	154 mg/dl	473 mg/dl
4.Hafta	151 mg/dl	>600	165 mg/dl	366 mg/dl

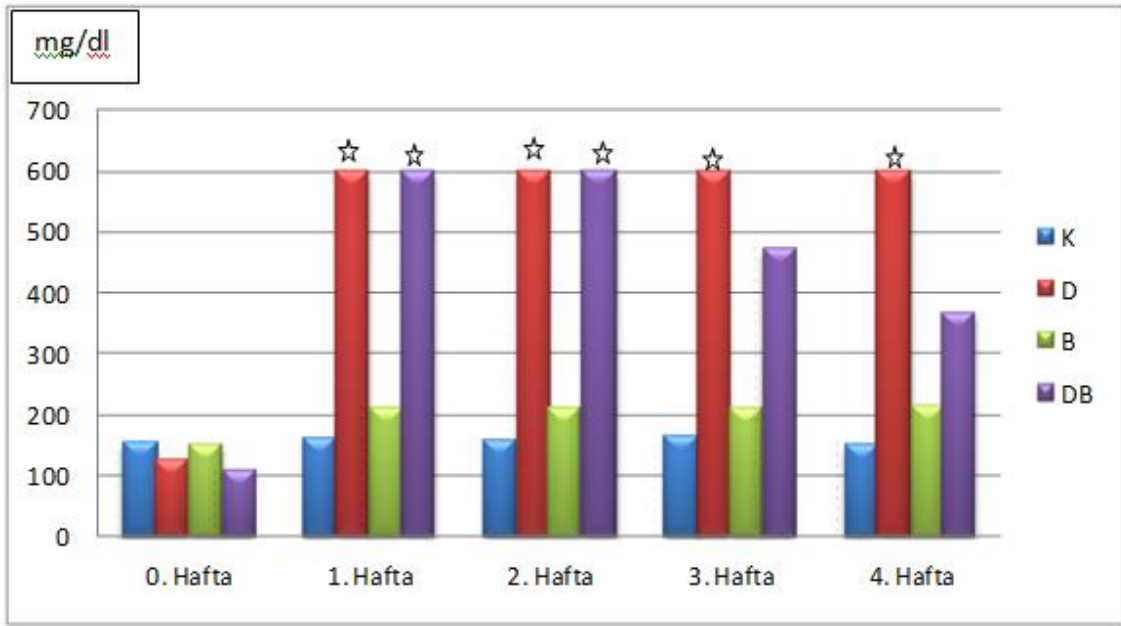
Tablo-3: Grupların ortalama ağırlık değerleri.

n=10	1.Grup(K)	2.Grup(D)	3.Grup(B)	4.Grup(DB)
0.Hafta	279g	284g	276g	280g
1.Hafta	281g	242g	282g	252g
2.Hafta	270g	211g	267g	210g
3.Hafta	279g	187g	258g	211g
4.Hafta	275g	176g	282g	200g



Şekil-1: Ağırlıkları kaydedilen grupların istatistiksel analiz sonucu karşılaştırılması. ☆, D ve DB grubuna göre ($P<0.0001$).

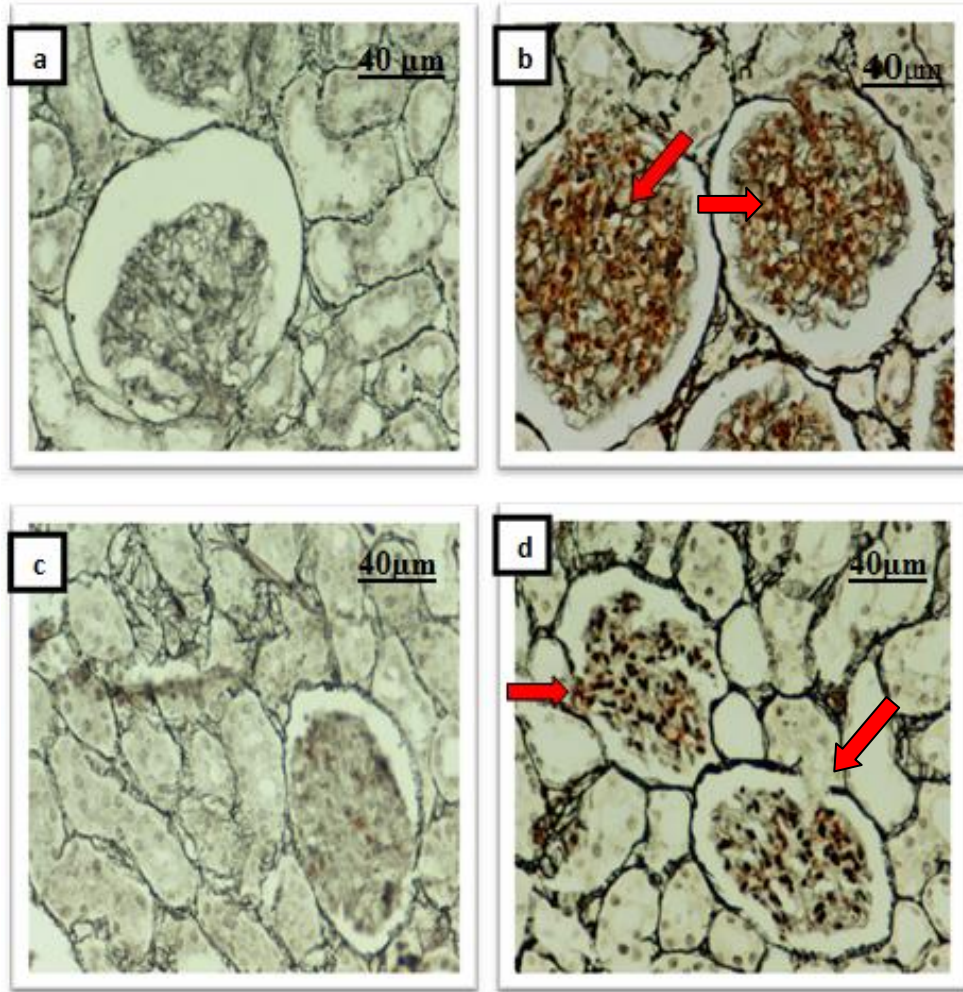
Diyabet grubundaki sıçanların ağırlıkları tüm haftalarda Bongardia ve Kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmüştür ($P<0.0001$). Diyabet+Bongardia grubu ortalama ağırlıklarında da Diyabet grubu gibi tüm haftalarda anlamlı olarak düşüş gözlemlenmiştir. Kontrol ve Bongardia gruplarının ağırlıklarında tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Yine Diyabet ve Diyabet+Bongardia grupları arasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil-1).



Şekil-2: Kan şeker düzeyleri kaydedilen grupların istatistiksel analiz sonucu karşılaştırılması. ☆, K ve B grubuna göre ($P<0.05$).

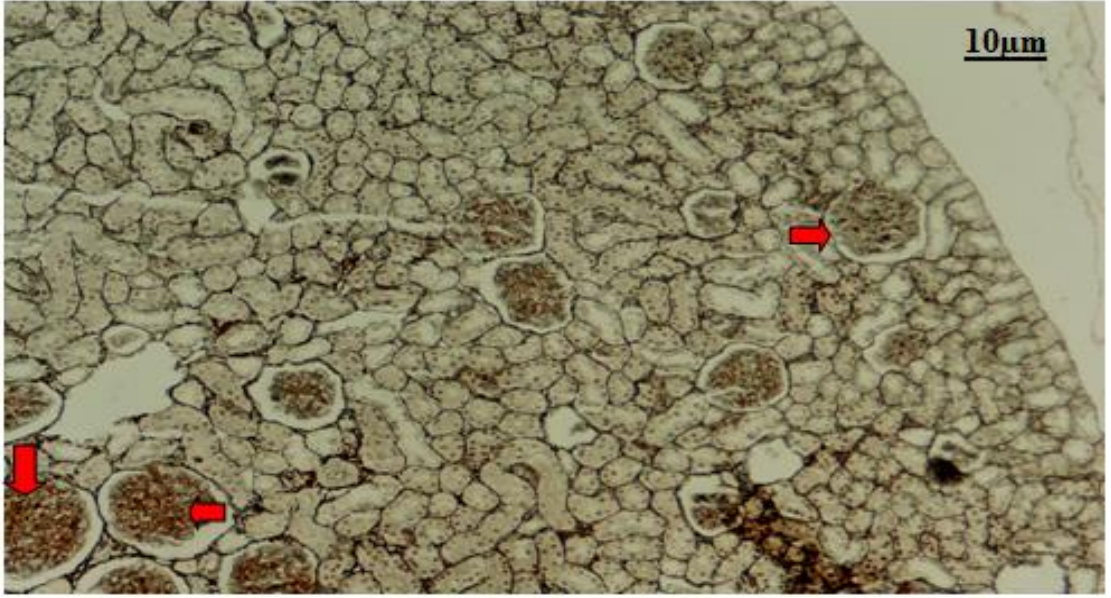
Diyabet grubundaki sıçanların kan şeker düzeyleri tüm haftalarda Bongardia ve Kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksektir ($P<0.05$). Diyabet+Bongardia grubundaki sıçanların kan şeker düzeyleri ise 1. ve 2. haftalarda Bongardia ve Kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksek iken, 3. ve 4. haftalarda kan şeker düzeyleri Bongardia ve Kontrol grupları ile anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Şekil-2).

Anestezi sonrası histopatolojik incelemeler yapılarak ışık mikroskopunda resimler çekilmiştir.



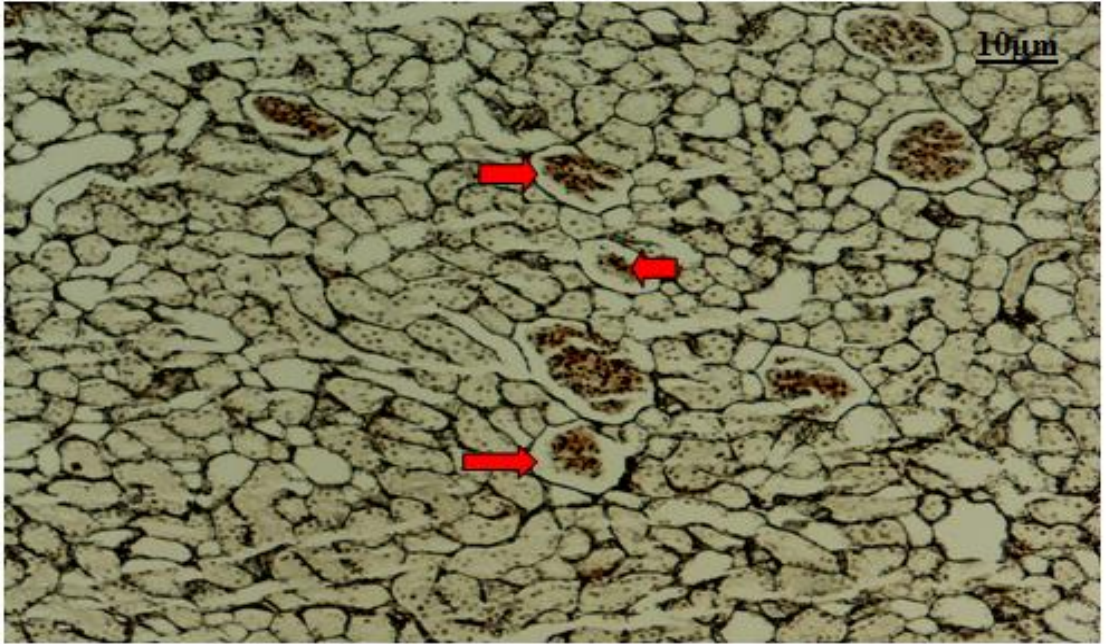
Resim-3: Retiküler boyama yapılmış (x40) kesitlerin karşılaştırılması. a. Kontrol grubu b. Diyabet grubu c. *Bongardia* grubu d. Diyabet + *Bongardia* grubu.

Histopatolojik incelemeler yapılarak, *B. chrysogonum*'un nefropati bulgularını engellediği sonucuna ulaşılmıştır. K grubunda (resim a) ve B grubunda (resim c) mezengiyal hücre yoğunluğu, matriks birikimi ve hücrenin şişkinliği bakımından birbirine çok yakınken, D grubunda (resim b) nefropatinin patolojik bulguları olan mezengiyal hücre artışı ve matriks birikimi sonucu hücre şişmesi gözlemlendi. DB grubunda (resim d) ise, mezengiyal hücre artışı ve matriks birikimi D grubuna (resim b) göre daha az olduğu görülmektedir (Resim-3).



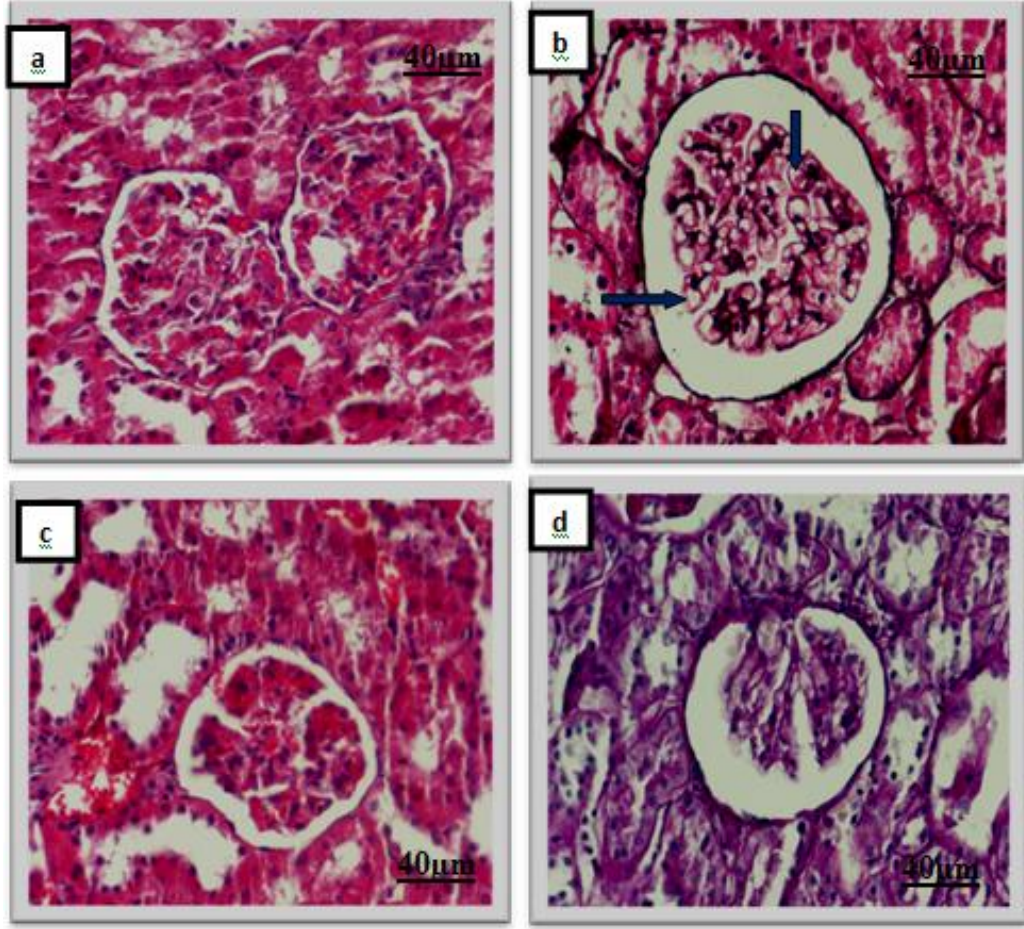
Resim-4: Retiküler boyama. Diyabet grubu (x10).

Diyabet grubu sıçanların böbreklerinden kesit alınarak retiküler boyama yapılması sonucunda, okla gösterilen glomerüllerde nefropatiyi destekleyen matriks birikimi ve mezengiyal hücre artışı gibi patolojik bulgular görülmektedir (Resim-4).



Resim-5: Retiküler boyama. Diyabet + *B. chrysogonium* infüzyon verilmiş grup (DB grubu) (x10)

Diyabet + *Bongardia* grubu sıçanların böbreklerinden kesit alınarak retiküler boyama yapılması sonucunda, resim 4'teki Diyabet grubu ile kıyaslandığında matriks birikimi ve mezengiyal hücre artışında önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür (Resim-5).



Resim-6: PAS boyama yapılmış doku kesitlerinden çekilen resimler (x40). a. Kontrol grubu b. Diyabet grubu c. *Bongardia* grubu d. Diyabet + *Bongardia* grubu.

Sıçanların böbreklerinden alınan kesit PAS boyama yapılarak gruplar karşılaştırılmıştır. Yine görülmektedir ki, resim a (K grubu) ve resim c (B grubu) birbirleriyle benzer glomerüllere sahipken; resim b deki Diyabet grubunda matriks birikimi, mezengiyal hücre artışının yanında nefropatinin başka bir patolojik bulgusu olan bazal membran kalınlaşması ok ile gösterilmiştir. Resim-6 d'deki Diyabet + *Bongardia* grubunda bazal membran kalınlaşmasına rastlanmamaktadır (Resim-6).

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Diabetes mellitus; kan glukozunun belirli bir seviyenin üzerine çıkması ve normal metabolik yollarla normal değerine gelememesi sonucunda oluşan bir hastalıktır. Diabetes Mellitus hastalarında kan glukoz seviyesinin düzenli bir şekilde regüle edilememesi sonucunda, hastalarda üç farklı tip komplikasyon görülebilmektedir. Bunlar diabetik nöropati, diabetik nefropati ve diabetik retinopatidir. Diabetes Mellitus ile birlikte bu üç hastalığın da görülme sıklıkları birbirinden farklıdır. DN, Diabetes Mellitus hastalarının % 35-40'ında görülmektedir. Nefropati, böbrek içi metabolik hemodinamik ve yapısal değişikliklerden kaynaklanan bir hastalıktır (9, 54, 58).

Nefropatinin en belirgin özellikleri hücre içi matriks birikimi, bazal membran kalınlaşması ve mezengiyal hücre artışıdır. Tedavi edilmeyen Diyabet grubundaki sıçanların PAS ile boyanmış böbrek dokusundaki tübüler epitel sitoplazmasında; GBM kalınlaşması, Mezengiyal matriks artışı ve matriks birikimi görülmüştür (59).

Diabetik sıçanlarda nefropati ilerlemesi sırasında; glomerül ve mezengiyallerde protein ve albumin artarken, glomerül hücre yoğunluğu azalmaktadır. Böylece mezengiyal ve glomerülerde hipertrofi gerçekleşmektedir (59). Diyabet grubundaki nefropati bulguları; bazal membran kalınlaşması, mezengiyal hücre artışı ve matriks birikimi sonucu hücre şişmesidir (59).

Yaptığımız çalışmada, *B. chrysogonum* infüzyonu hazırlanmış ve önceden belirtilen sıçan grupları ile DN üzerine bu infüzyonun olası etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre diyabet grubunda bazal membran kalınlaşması görülmesine rağmen infüzyonun verildiği Diyabet grubu sıçanlarda bazal membran kalınlaşması bulgusuna rastlanmamıştır. Bununla birlikte, matriks birikimi sonucu hücre şişmesi ve mezengiyal hücre artışı Diyabet grubuna nazaran daha az görülmüştür.

B. chrysogonum'in yumrusundan elde edilen infüzyonun verildiği Diyabet grubundaki (D+B grubu) sıçanlara ait böbrekler PAS boyama metodu ile boyanmıştır ve yapılan gözlemlerde nefropatiyi gösteren bulgulara rastlanmamıştır. Ayrıca, bazal membran

kalınlaşması engellenmiş, matriks birikimi önlenmiş ve böylece mezengiyal hücre artışı Diyabet grubuna nispeten gerçekleşmemiştir.

Bir diğer parametre olarak kilo değişimlerine bakıldığında Diyabet gruplarının her ikisinde de ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Bu durumda istatistiksel olarak *Bongardia* 'nın ağırlık kaybını önlediği anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubu ve sadece bitkinin infüzyonunun verildiği grupta anlamlı bir ağırlık değişimi gözlemlenmemiştir.

Arslan ve ark. (9)'nin yaptıkları çalışmada, Diyabetik sıçanlarda *Bongardia* 'nın kan şeker düzeyini önemli ölçüde düşürdüğü rapor edilmiştir. Bununla birlikte yaptığımız bu çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Diğer bir çalışmada, DN sıçan modeli oluşturulmuş ve anjiotensin-II reseptör blokleri kullanılarak böbrek dokusu incelenmiş. Mezengiyal hücre artışı, matriks birikimi ve bazal membran kalınlaşması gözlemlenmiştir. Diyabet grubunda bu çalışma ile aynı patolojik bulgular görülmüştür (59).

Son olarak bu çalışmada *B. chrysogonum* bitkisinin kan şeker düzeyini düşürerek; böbrekte matriks birikimi, bazal membran kalınlaşması ve mezengiyal hücre artışını azalttığını bu durumda da nefropatiyi büyük ölçüde önlediğini gözlemlemiş olmaktadır.

Kore'de yapılan başka bir çalışmada da DN oluşturulmuş sıçanlarda Lamiaceae familyasına ait *Salvia miltiorrhiza* bitkisinin böbrek üzerindeki etkisi incelenmiş olup *Bongardia chrysogonum* gibi *Salvia miltiorrhiza* 'nın da nefropatinin ilerlemesini inhibe ettiği saptanmıştır (60).

Chen ve ark. (48)'nin yaptıkları çalışmada, DN'li sıçanlar üzerine flavanonlar bakımından zengin geleneksel bir Çin bitkisinden elde ettikleri farklı polaritedeki özütlerin nefropatideki etkisi rapor edilmiştir. Çalışmada renal fonksiyonların düzelmesi ile ilişkili olarak lipid ve glukoz seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen aktivitelerle birlikte DN'den sorumlu mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla birlikte literatürde rapor edilen birkaç mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalardan biri, (NF) κ B transkripsiyon faktörünün etki ettiği mekanizmadır. (NF) κ B bir büyüme faktörü olup, sinyal yolunun inflamatuvar cevabı ile patolojik süreçlere etki etmektedir. Sinyal molekülü (NF) κ B, monosit kemoatraktant protein-1 ve

vasküler endotelin büyüme faktörü gibi pek çok sitokinin akışını regüle etmektedir. Vasküler endotelin büyüme faktörü böbrek üzerinde zararlı etkileri gözlenen indüklenabilir nitrit oksidin üretilmesini uyarır. Sonuç olarak renal fonksiyonlar kötüleşir ve aterosklerozis oluşur. Diğer bir yandan, yüksek glikozdan dolayı uyarılmış aşırı oksidatif stres böbrek harabiyetine neden olup aterosklerozis ile birlikte ilerlemesi sonucunda nefropati oluşumu gözlenmektedir (49, 61, 62, 63, 64, 65, 66).

DN'den sorumlu diğer bir mekanizmada polyol metabolik yolağıdır. Bu yolakta aldoz redüktaz enzimi glikozu nikotinamin'den faydalanarak sorbitole dönüştürür. Adenin dinükleotid fosfat burada kofaktör olarak görev yapar. Sorbitolün birikmesi, osmotik şişmeye ve membran permeabilitesinde değişimlere yol açar. Bununla birlikte hücrelerde redoks potansiyelini etkiler ve oksidatif stres meydana gelmiş olur (67). Ayrıca albümin atımının fazlaşması DN'de böbrek harabiyetinin açık bir göstergesidir (68). Albuminuri'nin şiddeti yüksek kan glikozunun seviyesi ile pozitif olarak ilişkilidir (69). Glomerular filtrasyon bariyeri albüminin filtrasyonu için gereklidir ve DN'de hiperglisemi ve oksidatif stres gibi faktörler bu bariyerin zarar görmesine neden olurlar. Albuminuri renal zarara katkı sağlayan patolojik süreçleri aktif olarak içermektedir (70).

Bu mekanizmaların etkisi üzerine yapılan çalışmaların çoğunda bitkiler kullanılmıştır ve bu yolakların inhibe edildiği ya da azaltıldığı rapor edilmiştir. Özellikle bitkilerin sahip olduğu fenolik, terpenik ve azot kökenli bileşiklerin varlığı mekanizmaların işlemlerinden dolayı açığa çıkan oksidatif stresin bastırılmasında oldukça önemli roller oynayabilirler. Bu bileşiklerin kimyasal iskeletleri üzerinde mevcut hidroksil ve metil gruplarının fonksiyonları doğrultusunda bu aktivite sergilenebilmektedir (52). Nitrit oksit ve benzeri radikal türevlerinin engellenmesi sayesinde DN'nin gelişim sürecini büyük oranda ket engellemiş olacaktır.

Yaptığımız çalışmada kullanılan bitki türü *B. chrysogonum*'un Diyabet ve DN üzerine etkilerini hangi yol ile engellendiğinin daha ileri moleküler çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, doğrudan ilgili mekanizmalar üzerine bitki infüzyonunun olası etkilerinin belirlenmesi oldukça önemli bir durum kazanmaktadır. Ayrıca çalışmamızda sadece bitkinin yumru kısmı kullanılmıştır ve toprak üstü kısımları test edilmemiştir. Bundan dolayı diğer bir çalışmada toprak üstü kısımlarının çalışılması ile bu bitkinin tam bir renoprotektif etkisi belirlenmiş olacaktır. Ayrıca bitki

infüzyonunun spesifik özütlenme metodları ile olası aktif bileşikleri pürifiye edilmeli ve HPLC-MS ve NMR teknikleri bu aktif bileşiklerin belirlenmesi sağlanmalıdır. Bu bağlamda, daha kapsamlı çalışmaların yapılması ile sonraki çalışmalara ışık tutulacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. O'Connor AS, Schelling JR. Diabetes and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 766-73.
2. Michael B, Lloyd PA, Eli F, Aaron IV, Richard WN, Andrew JMB. Complications of Diabetes Mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K (ed)s. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1509-1540.
3. Cortes P, Dumler F, Goldman J, Levin NW. Relationship between renal function and metabolic alterations in early streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes* 1987; 36: 80-87.
4. Tucker BJ, Collins RC, Ziegler MG, Blandz RC. Disassociation between glomerular hyperfiltration and extracellular volume in diabetic rats. *Kidney Int* 1991;39: 1176-1183.
5. Hirose K, Qsterby R, Nozawa M, Jorgen H, GundersenG. Development of glomerular lesions in experimental long-term diabetes in the rat. *Kidney Int* 1982; 21: 689-695.
6. Cha T, Thara Y, Yamato E, Yoneda H, Ikegami H, NomaY, Shima K, Ogihara. Renal handling of glycated albumin in non-insulin-dependent diabetes mellitus with nephropathy. *Diabetes Res* 199; 12: 149-156.
7. Gambaro G, Cavazzana AO, Luzi P, Precoli A, BorsattiA, Crepaldi G, Marchi E, Venturini AP, Baggio B. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int* 1992; 42: 285-291.
8. Bethesda MD. 2005 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States (USRDS). National Institutes of Health, National Institute of

Diabetes and Kidney Disease. Available from: URL: <http://www.usrds.org> 10 Temmuz 2009 tarihinde ulaşılmıştır.

9. Arslan A, Cakmak EA, Ozaslan M, Cengiz B, Bagci C, Tarakcioglu M, Sari I, Cekmen M, Karadag E, Kocabas R. The effects of *Bongardia chrysogonum* , spach extract on the serum parameters and liver, kidney, and spleen tissues in rats. *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 2005, 3: 19.
10. Tanrıverdi M., Karadağ F., Akut Böbrek Yetersizliği, Konuralp Tıp Dergisi, 2010;2(1):46-52.
11. Anafarta K, Baykara M, Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Editör: Anafarta K. Temel Üroloji. Ankara, Güneş kitabevi, 1998;1-28.
12. Dere F. Anatomi ders kitabı, 1. Baskı, Adana: Okullar Pazarı Kitapevi, 1989; 655-668.
13. Odar İV. Anatomi ders kitabı, 7. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 1986; 230-277.
14. Ozan H. Anatomi. 2. Baskı, Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005: 293-297.
15. Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları, 1994: 436-442.
16. Öner G. Böbrek fonksiyonları ve idrar yapma. Editör: Doğan A, Ganong Tıbbi Fizyoloji, 16. Baskı, İstanbul: Barış Kitapevi, 1995; 755-788.
17. Ross MH. Histology A Text And Atlas. 3.th Ed, USA, 1995; 558-583.
18. Junqueira LC, Jose Carneiro. Temel Histoloji. 10. Baskı (Çeviri) İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2006; 383-401.

19. Gardner LP. Color Text of Histology. USA, WB. Saunders Company, 1997; 358-381.
20. Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus 2000, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15.
21. <http://www.diabetescareplan.net/the-history-and-origins-of-diabetes-mellitus.html/>, Erişim Tarihi: 02.08.2012
22. Ana M. Blazquez-Medela, Jose M. Lopez-Novoa, Carlos Martinez Salgado. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. Current Diabetes Reviews. Volume 6, Issue 2, pp.68-87 (20), March 2010.
23. Eschwege E, Simon D, Balkau B. The growing burden of diabetes in the world population. International diabetes federation Bulletin 1997;42: 14-9.
24. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. Diabetes Care 2001;24:1936-40.
25. World Health Organization. The Diabetes Program 2004. (Accessed September 21, 2004, at <http://www.who.int/diabetes/en/>).
26. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025;prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
27. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.
28. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al Population based study and risk characteristics of Turkey. Diabetes Care 2002;25:1551-6.

29. Atkins C R., Zimmet P., Diyabetik Böbrek Hastalığı: Şimdi Harekete Geçin Yoksa Sonra Cezasını Ödeyin, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2010, No:1, Page:7-10.
30. Laakso M. Tip 2 Diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein BJ, Wieland DM, AND, 2003, İstanbul, Page: 2-12.
31. The Expert Committe on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the expert committe on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 5S-20S.
32. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2007; 30: 42-47.
33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006;29: 43-48.
34. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Diyabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflandırma, Cerrahpaşa Gç Hastalıkları, 1. Baskı İstanbul: Elma Basım, 2005: 1086-1089.
35. Gerich, JE. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes Mellitus: Impaired Insulin Secretion versus Impaired Insulin Sensitivity. Endocrine Reviews 1998; 19: 491-503.
36. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus-complications of diabetes. In: Williams RH, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Wilson JD (Eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998; 1013-1022.
37. Powers AC. Diabetes Mellitus. In Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (ed)s. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. New York: McGraw Hill, 2005:2152-2179.

38. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 930-937.
39. Jürgen MH, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:645-659.
40. Pickup JC. Diabetic control and its management. Pickup JC, Williams G. Williams Endocrine. Blackwell Science Ltd. USA. Second Edition. 1998;30,8-30,13.
41. Trevisan R, Barnes DJ, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. Pickup JC, Williams G. Williams Endocrine. Blackwell Science Ltd. USA. Second edition. 1998;52,1-52,21.
42. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008.
43. Thijs W. Cohen Tervaert, Antien L. Mooyaart, Kerstin Amann, Arthur H. Cohen, H. Terence Cook, Cinthia B. Drachenberg, Franco Ferrario, Agnes B. Fogo, Mark Haas, Emile de Heer, Kensuke Joh, Laure H. Noël, Jai Radhakrishnan, Surya V. Seshan, Ingeborg M. Bajema, and Jan A. Bruijn, on behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21: 556-563, 2010.
44. Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary diagnosis and management of type 2 diabetes. 2nd Edition. Handbooks in Health Care Co., Pennsylvania, 2005.
45. Pedro Romero-Aroca, Isabel Mendez-Marin, Marc Baget-Bernaldiz, Juan Fernandez-Ballart, Ester Santos-Blanco. Review of the Relationship between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Current Diabetes Reviews*, Volume 6, Issue 2, pp.88-101 (14), March 2010.

46. ADA. Diabetic Nephropathy. Diabetes Care, Vol 25, Supp 1, January 2002.
47. Davis, S.N., Granner, D.K., 1996. Insulin, oralhypoglycemic agents and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. McGraw-Hill Companies Inc., New York, pp. 1679-1714.
48. Chen, J., Lei, Y., Liu, Y., Xiong, C., Fu, W. ve Ruan, J. (2011). Extract of Cyclosorus acuminatus attenuates diabetic nephropathy in mice via modifying peroxisome proliferators activated receptor signalling pathway. Food Chemistry 128; 659-666.
49. Zhang M., Liu M., Xion, M., Gong, J. ve Tan, X. (2012). Schisandra chinensis fruit extract attenuates albuminuria and protects podocyte integrity in a mouse model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Journal of Ethnopharmacology 141, 111-118.
50. Winston, J.C., (1999). Health-promoting properties of common herbs. *American Journal of Clinical Nutrition*. 70, 491-499.
51. Taiz L. ve Zeiger E. (2008). Bitki Fizyolojisi-Üçüncü baskıdan çeviri. Palme yayıncılık. 283-308.
52. Rice-Evans, C.A., Miller, N. ve Paganga, G. (1997) Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*. 2, 152- 159.
53. Baytop, T. (1999). Therapy with Medicinal Plants in Turkey (Past and Present), 2nd ed. Nobel Tıp Kitabevi, Istanbul, Turkey.
54. Rahman A., Shahwar D., Choudhary M.I., Sener B., Toker G, Baser K.H.C. (2000) Journal Natural Product, 62(2), 251-253.

55. <http://www.google.com.tr/imgres?hl=tr&sa=X&biw=1138&bih=525&tbm=isch&prmd=imvns&tbnid=PJuzhTNgeZLE7M:&imgrefurl=http://www.asianflora.com/Berberidaceae/&docid=tnwoyslkF3JBoM&imgurl=http:>, Erişim tarihi: 02.08.2012.
56. <http://www.treknature.com/gallery/photo196845.htm>, Erişim tarihi: 02.08.2012.
57. Gulturk S, Demirkazik A, Kosar İ, Cetin A, Dökmets H, Demir T , Effect of Exposure to 50 Hz Magnetic Field With or Without Insulin on Blood^Brain Barrier Permeability in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats , Bioelectromagnetics ,2010, 31: 262-269.
58. Yaomin H, Pamela JK, Karène A, Steven PW, Karin JW, Peng YW, Christine B, Lise T, Per-Henrik G, Samy H, Michel M, Hans-Henrik P, Martin F, Roger DC, Mark L, Nathalie V, Marie-Thérèse B and Dominique G. Functional annotations of diabetes nephropathy susceptibility ocithrough analysis of genome-wide renal gene expression in ratmodels of diabetes mellitus. *BMC Medical Genomics* 2009, 2: 41.
59. Tunçdemir M, Öztürk M, The effects of angiotensin-II receptor blockers on podocyte damage and glomerular apoptosis in a rat model of experimental streptozotocin-induced diabetic nephropathy, (2010) ACTHIS-50469; No. of Pages 7.
60. Lee S-H, Kim Y-S, Lee S-J, Lee B-C, The protective effect of Salvia miltiorrhiza in an animal model of early experimentally induced diabetic nephropathy, (2011) JEP-6951; No. of Pages 6.
61. Balakumar, P., Arora, M. K., & Singh, M. (2009). Emerging role of PPAR ligands in the management of diabetic nephropathy. *Pharmacological Research*, 60(3), 170-173.
62. Zheng, M., Ye, S., Zhai, Z., Chen, Y., Li, X., Yang, G., et al. (2009). Rosiglitazone protects diabetic rats against kidney disease through the

suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 expression. *Journal of Diabetes and its Complications*, 23(2), 124-129.

63. Wang, F., Li, M., Cheng, L., Zhang, T., Hu, J., Cao, M., et al. (2008). Intervention with cilostazol attenuates renal inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*, 83(25-26), 828-835.
64. Wang, Y., Nagase, S., & Koyama, A. (2004). Stimulatory effect of IGF-I and VEGF on eNOS message, protein expression, eNOS phosphorylation and nitric oxide production in rat glomeruli, and the involvement of PI3-K signalling pathway. *Nitric oxide*, 10(1), 25-35.
65. de Vriese, A. S., Tilton, R. G., Elger, M., Stephan, C. C., Kriz, W., & Lameire, N. H. (2001). Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 993-1000.
66. Arora, M. K., Reddy, K., & Balakumar, P. (2010). The low dose combination of fenofibrate and rosiglitazone halts the progression of diabetes-induced experimental nephropathy. *European Journal of Pharmacology*, 636(1-3), 137-144.
67. Patel DK, Prasad SK, Sairam K, Hemalatha S (2012). Patel DK, Prasad SK, Sairam K, Hemalatha S. Aldose reductase inhibitory principles from the whole plant of *Hybanthus enneaspermus* (Linn) F. Muell *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. S165-S169.
68. Hartner, A., Cordasic, N., Menendez-Castro, C., Volkert, G., Yabu, J.M., Kupraszewicz- Hutzler, M., Rascher, W., Hilgers, K.F., 2010. Lack of α_8 -integrin aggravates podocyte injury in experimental diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 299, F1151-F1157.

69. Ninomiya, T., Perkovic, V., de Galan, B.E., Zoungas, S., Pillai, A., Jardine, M., Patel, A., Cass, A., Neal, B., Poulter, N., Mogensen, C.E., Cooper, M., Marre, M., Williams, B., Hamet, P., Mancia, G., Woodward, M., Macmahon, S., Chalmers, J., 2009. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 20.
70. Karalliedde, J., Viberti, G., 2010. Proteinuria in diabetes: bystander or pathway to cardiorenal disease? *Journal of the American Society of Nephrology* 21, 2020-2027.

ÖZGEÇMİŞ

15.12.1988 yılında Gaziantep’te dünyaya geldi. Orta ve lise öğrenimini İstanbul’da tamamladı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Rize Fen edebiyat Biyoloji Bölümünü bitirdi. Bir yıl Çözüm Dershanesinde öğretmenlik yaparak, 2010 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı.

E-posta: seyda_dgl@hotmail.com