



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİYABETİK RATLARDA ARDIÇ (*JUNİPER COMMUNIS L*)
YAĞININ ANTİDİYABETİK ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK,
İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE BİYOKİMYASAL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Hemşire Gevez BAĞIŞ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN

VAN- 2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETİK RATLARDA ARDIÇ (*JUNİPER COMMUNIS L*)
YAĞININ ANTİDİYABETİK ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK,
İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE BİYOKİMYASAL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Hemşire Gevez BAĞIŞ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr Üyesi Turan YAMAN

VAN- 2019

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalında Gevez BAĞIŞ tarafından hazırlanan “*Diyabetik Ratlarda Ardıç (Juniper Communis L)Yağının Antidiyabetik Etkisinin Histopatolojik, İmmunohistokimyasal ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/06/2019



Prof. Dr. Zabit YENER

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı



Dr. Öğr. Üyesi Ahmet UYAR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Jüri Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

TEZ KABUL TARİHİ .../.../2019

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans olarak hazırlayıp sunduğum “*. Diyabetik Ratlarda Ardiç (Juniper Communis L)Yağının Antidiyabetik Etkisinin Histopatolojik, İmmunohistokimyasal ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gevez BAĞIŞ

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım boyunca beni yönlendiren, desteği, bilgisi ve tecrübelerini paylaŐarak her konuda bana destek olan Patoloji Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Zabit YENER'e, tez konumu belirleyerek planlayan, deneylerin gerçekleŐtirilmesi ve değerlendirilmesi aŐamalarında bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN'a çalışmalar sırasında desteğini gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Ufuk KMROğLU ve AraŐ. Gör. Ömer Faruk KELEŞ'e teŐekkürlerimi sunarım.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeŐlerime ve arkadaŐlarıma en içten duygularım ile teşekkür ederim.



ÖZET

Bağış G, Diyabetik Ratlarda Ardıç (*Juniper Communis L*)Yağının Antidiyabetik Etkisinin Histopatolojik, İmmunohistokimyasal ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Sunulan bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diyabetik rat modelinde ardıç (Juniper berry; JB) yağının antidiyabetik etkisi histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak araştırıldı. Bu amaçla, 40 adet erkek Wistar albino rat rastgele seçilerek; kontrol, diyabetes mellitus (DM), DM + akarboz, DM + ardıç yağı ve ardıç yağı olmak üzere beş gruba ayrıldı. Deneysel diyabet, tek dozluk (55 mg/kg, periton içi [i.p]) STZ enjeksiyonu ile oluşturuldu. DM + ardıç ve ardıç grubu ratların yemlerine 50 ml/kg ardıç yağı katılarak verildi. 28 günlük deneme süresi sonunda ratlar sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri Hematoksilen & Eozinle (H & E) ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı. İmmunohistokimyasal olarak pankreas dokusunda insülin immun-ekspresyonu çalışıldı. Serumda ise ALT, AST, ALP, LDH, total kolesterol, trigliserit, kreatinin ve üre düzeyleri araştırıldı. Histopatolojik olarak DM grubu ratların karaciğer dokusunda hepatositlerde dejenerasyon, böbreklerde tubulus hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz, glomerular yapıda bozulma ve pankreas dokusunda langerhans adacıklarının belirgin hücre kaybı sonucu normal görünümünün bozulduğu gözlemlendi. Bu histopatolojik değişikliklerin DM + ardıç grubunda önemli derecede azaldığı tespit edildi. İmmunohistokimyasal olarak Beta (β) hücrelerde STZ'nin neden olduğu dejeneratif değişiklikler sonucu DM grubunda insülin immünoreaktif hücre sayısında azalma tespit edildi. Ardıç yağı ile tedavi sonucu immünoreaktif β hücrelerin sayısında önemli ölçüde artış belirlendi. Biyokimyasal sonuçlar, ardıç yağı tedavisi sonucu ALT, AST, üre ve kreatinin değerlerinde önemli iyileşme sağlandığını gösterirken, kan glikoz düzeyinde önemli düşüş belirlendi. Bu sonuçlar, ardıç yağının ratlarda STZ ile oluşturulan diyabete karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu ortaya koydu.

Anahtar kelimeler: Ardıç yağı, Biyokimya, Diyabet, Histopatoloji, İmmunohistokimya.

ABSTRACT

Bağış G, Histopathological, Immunohistochemical and Biochemical Investigation of the Antidiabetic Effect of Juniper (*Juniper Communis L*) Oil in Diabetic Rats, Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, M.Sc. Thesis, Van, 2019. In this study, antidiabetic effect of juniper (Juniper berry; JB) oil in streptozotocin (STZ) induced diabetic rat model was investigated histopathologically, immunohistochemically and biochemically. For this purpose, 40 male Wistar albino rats were divided into five group, namely, control, diabetes mellitus (DM), DM + acarbose, DM + JB and JB groups. Experimental diabetes was established by injecting the rats with a single dose (55 mg/kg) of STZ intraperitoneally. The rats in the DM + JB and JB groups received 50 ml JB oil/kg diet. After 28 days, the rats were sacrificed and blood and tissue samples were obtained. Tissue samples were stained with Hematoxylin & Eosin (H&E) and histopathological examination was performed. Immunohistochemically, insulin immuno-expression was studied in pancreatic tissue. ALT, AST, ALP, LDH, total cholesterol, triglyceride, creatinine, and urea levels were investigated in serum. Histopathologically, degeneration of hepatocytes in liver, degeneration and necrosis of tubular cells and deterioration of glomerular structure in kidneys were seen in DM group rats. The normal appearance of islets of the langerhans were impaired as a result of significant cell loss. These histopathological changes were significantly reduced in DM + JB group. Immunohistochemically, there was a decrease in the number of insulin immunoreactive cells in the DM group due to the STZ-induced degenerative changes in beta (β) cells. A significant increase in the number of immunoreactive β cells was determined by treatment with JB oil. Biochemical results showed significant improvement in ALT, AST, urea and creatinine levels as a result of JB oil treatment, while significant decrease in blood glucose level was determined. These results indicate that JB oil has a protective effect against STZ-induced diabetes in rats.

Key Words: Biochemistry, Diabet, Histopathology, Immunohistochemistry, Juniper Oil.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLOLAR LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diyabetes Mellitus	3
2. 1 1. Tanımı ve tarihçesi	3
2. 1. 2. Diyabetes mellitus'un sınıflandırılması	4
2. 1. 2. 1. Tip 1 diyabetes mellitus.....	5
2. 1. 2. 2. Tip 2 diabtes mellitus	6
2. 1. 2. 3. Gestasyonel diyabetes mellitus.....	7
2. 1. 2. 4. Diğer spesifik tipler	7
2. 1. 3. Diyabet mellitun'un komplikasyonları	8
2. 1. 4. İnsülin	10
2. 2. Ardıç Yağı.....	12
2. 2. 1. Ardıç bitkisi (Juniperus Communis) genel özellikleri ve türleri.....	12
2. 2. 1. 1. Juniperus drupacea (Arceuthos drupacea, Andız)	13
2. 2. 1. 2. Juniperus communis (Adi Ardıç).....	13
2. 2. 1. 3. Juniperus communis subsp. Nana (Cüce Ardıç).....	13
2. 2. 1. 4. Juniperus oxycedrus (Kızıl Ardıç, Katran Ardıcı).....	13
2. 2. 1. 5. Juniperus phoenicea (Finike Ardıcı).....	14
2. 2. 1. 6. Juniperus foetidissima (Kokar Ardıç).....	14
2. 2. 1. 7. Juniperus sabina (Sabin Ardıcı).....	14
2. 2. 1. 8. Juniperus excelsa (Yüksek Ardıç)	15

2. 2. 2. Juniperus türleri kullanım alanları ve yapılan çalışmalar	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3. 1. Deneyleerde Kullanılan Materyaller	18
3. 1. 1. Deney hayvanları	18
3. 1. 2. Bitki materyali ve yeme katılması	18
3. 1. 2. 1. Akarboz.....	18
3. 2. Streptozotocin ile Diyabet Modeli.....	18
3. 2. 1. Streptozotocinin yapısı ve etki mekanizması.....	18
3. 3. Diyabet Oluşumu.....	19
3. 4. Deney Protokolü.....	19
3. 5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal İncelemeler.....	20
3. 6. Histopatolojik İncelemeler	20
3. 7. İmmunohistokimyasal İnceleme.....	20
3. 8. İstatiksel Analiz	20
4. BULGULAR	22
4. 1. Canlı Ağırlık.....	22
4. 2. Kan Glukoz Değerleri.....	22
4. 3. Histopatolojik Bulgular	23
4. 3. 1. Karaciğer:.....	23
4. 3. 2. Pankreas	26
4. 3. 3. Böbrek.....	29
4. 4. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	32
4. 5. Biyokimyasal Sonuçlar.....	35
5. TARTIŞMA	37
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	49
EKLER.....	50
EK 1. Tez Orijinallik Raporu	50
EK 2. Etik Kurulu Raporu.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABC	: Avidin-Biotin complex
ABD	: Amerika Birleşik Devleti
ADA	: American Diabetes Association
AGEs	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartik Transaminaz
DM	: Diabetes Mellitus
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel Miabetes Mellitus
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Protein
HE	: Hematoksilen-Eozin
İAA	: İnsülin Otoantikor
İCA	: İslet Cell Antibodies
İDF	: International Diabetes Federation
İHC	: Immunohistochemistry
İRS	: İnsülin Reseptör Madde
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAP-K	: Mitojenik Aktiviteli Protein Kinaz
NİH	: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü
STZ	: Streptozotosin
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Healty Organization)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Gruplar arası canlı ağırlık değişimleri	22
Şekil 2. Gruplar arası kan glukoz değerleri	23
Şekil 3. Kontrol grubu: Karaciğerin normal histolojik yapısı izlenmekte. H&E.	24
Şekil 4. DM grubu: Periasiner bölgedeki hepatositlerde nekroz (oklar), dejenerasyon (ok başı) ve sinüzoidlerde dilatasyon izlenmekte. H&E.....	24
Şekil 5. DM + ardıç grubu: Hepatositlerde yer yer nekrozlar (oklar) ve sinüzoidlerde dilatasyon izlenmekte. H&E.	25
Şekil 6. DM + akarboz grubu: Hepatositlerde yer yer nekrozlar ve sinüzoidlerde dilatasyon izlenmekte. H&E.	24
Şekil 7. DM + akarboz grubu: Karaciğerin normal histolojik yapısı izlenmekte. H&E.	26
Şekil 8. Kontrol grubu: Pankreasın normal histolojik görünümü izlenmekte. H&E.....	27
Şekil 9. DM grubu: Langerhans adacık yapılarında bozulma, vakuoler sitoplazmalı (yıldız) ve nekrotik (oklar) hücreler izlenmekte. H&E.....	27
Şekil 10. DM + ardıç grubu: Korunmuş Langerhans adacık yapısı izlenmekte. H&E. .	28
Şekil 11. DM + akarboz grubu: Langerhans adacık yapısı ve dejeneratif hücreler izlenmekte. H&E.	28
Şekil 12. Ardıç grubu. Pankreasın normal histolojik yapısı izlenmekte. H&E.	29
Şekil 13. Kontrol grubu: Böbreğin normal histolojik görünümü izlenmekte. H&E.	30
Şekil 14. DM grubu: Glomeruluslarda atrofi ve glomerüler boşlukta genişleme izlenmekte. H&E.	30
Şekil 15. DM + ardıç grubu: DM grubuna oranla bulguların azaldığı izlenmekte. H&E.	31
Şekil 16. DM + akarboz: Kontrol grubu ile benzer histolojik yapı izlenmekte. H&E. ..	31
Şekil 17. Ardıç grubu: Böbrek dokusunun normal histolojik yapısı izlenmekte. H&E.	32
Şekil 18. Kontrol grubu: Langerhans adacıklarının β hücrelerinde yoğun insülin immun-pozitif reaksiyon izlenmekte. IHC	33.
Şekil 19. DM grubu: Az sayıda β hücrelerinde insülin immun-pozitif hücreler izlenmekte. IHC.....	33
Şekil 20. DM + ardıç grubu: DM grubuna kıyasla insülin ekspresyon eden β hücrelerinde belirgin artış izlenmekte. IHC.....	34
Şekil 21. DM + akarboz: DM grubuna kıyasla insülin ekspresyon eden β hücrelerinde belirgin artış izlenmekte. IHC.....	34

Şekil 22. Ardıç grubu: Langerhans adacıklarının β hücrelerinde yoğun insülin immun-pozitif reaksiyon izlenmekte. IHC. 35



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Gruplar arası canlı ağırlık değışimleri	22
Tablo 2. Gruplar arası kan glukoz değeri.....	23
Tablo 3. Gruplar arası kolesterol, trigliserid, AST, ALT, ALP, LDH, Kreatinin ve üre değeri	36



1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının neden olduğu morbidite ve mortalitesi yüksek olan, insan hayatını tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Diyabet ve diyabetin neden olduğu komplikasyonlarının gelişiminin engellenmesi, günümüzde halen üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biridir (Doğan, 2015; Yaman ve ark, 2017).

Değişen yaşam tarzı ve küreselleşme, günümüzde toplumlar çevre ve insan davranışları üzerinde önemli değişiklikler ortaya çıkarmıştır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet vb. hastalıklar bu değişikliklerle beraber giderek yaygınlaşmıştır (Yaman ve Doğan, 2016). Uluslararası sağlık kuruluşları, hem insan sağlığına hem de ülke ekonomilerine verdiği zarardan dolayı diyabeti küresel bir salgın olarak tanımlanmakta ve ciddi bir tehdit olarak kabul etmektedir. Diyabetin yayılımı ve sonuçları hastalık genetiğinin karmaşık olması ve epigenetik sistem ile davranışsal ve çevresel etkileşimleri kapsayan, karmaşık toplumsal yapı arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak meydana gelmektedir (Zimmet ve ark, 2014).

Diyabetes mellitus; insülin salgısının eksikliği ve/veya insülin direncinin gelişmesiyle ortaya çıkan, karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar ile kendini gösteren bir hastalıktır. Bu bağlamda diyabetik hastalar iki büyük gruba ayrılarak incelenmektedir (Kharroubi ve Darwish 2015). Diyabet tedavisinin temel amacı, kan glukoz seviyelerini normal aralıklarda tutarak diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları sonucunda gelişecek doku, organ hasar ve kaybını önlemektir (TEMD Kılavuzu, 2018).

Günümüzde diyabet oluşturmak amacıyla kullanılan yöntemlerden biri de streptozotocin (STZ) modelidir. STZ, onkojenik, onkolitik ve diyabetojenik etkiye sahip dar spektrumlu bir antibiyotiktir (Herr ve ark., 1960). STZ pankreastaki β hücrelerini tahrip ederek diyabetojenik etkisini gösterir (Tozzo ve ark., 1997). STZ' nin sıçanlarda serbest radikal üretiminde artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Maritim ve ark., 2003). Serbest radikallerin artması, antioksidan savunma bileşenlerini yok ederek hücrelerde fonksiyonel aksaklıklara, membranlarda oksidatif hasara neden olur ve böylece yağ peroksidasyonuna eğilimin artmasına yol açar (Baynes, 1991). Bundan dolayı serbest

radikalleri temizleme özelliğine sahip olan bileşiklerin diyabetik sonuçları onarabileceği düşünülmüştür (Ahmed ve ark., 2014). Ardıç ekstraktının antioksidan etkiye sahip olduğu ve bu özelliğinin, ardıç ekstraktının güçlü bir hidrojen peroksit, süperoksit ve serbest radikal temizleyici etkiye sahip olması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Won ve ark., 2013; Soltani ve Hosseyni Moghaddam, 2014).

Sunulan bu çalışmada, diyabetik ratlarda ardıç yağının antidiyabetik etkisi histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak araştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Tanımı ve tarihçesi

Diyabet kelimesi eski Yunanca'da "sifon" anlamına gelmektedir ve idrar yapımının fazla olmasını anlatır. Mellitus kelimesi ise Yunanca'da "bal" manasına gelen "mel" kelimesinden geliştirilmiştir (Sodeman ve Sodeman, 1992). M.S. 2. yüzyıl civarlarında Kapadokyalı Aretaeus yaptığı çalışmada aşırı idrar artışı, aşırı su içme isteği ile kilo kaybı belirtilerini gösteren hastalardaki bulgular ilk kez, eriyip giden anlamına gelen "diyabet" kelimesi ile isimlendirilmiştir. Fakat bu belirtiler ile kendini gösteren hastalığın daha önceki zamanlarda da bilindiğine ait kanıtlar bulunmuştur. M.Ö. 1500'lü yıllarda diyabete benzer klinik tablonun tarif edildiği eski mısır yazıtları kanıt olarak kabul edilebilir. Ayrıca diyabetin bulgularına benzer bulguların eski hint medeniyetine ait kaynaklarda bulunduğu ve "tatlı idrar hastalığı" olarak adlandırıldığı bilinmektedir. Büyük bir tıp bilgini olan İbni Sina ise günümüzdeki tanımına benzer bir tanımlama ile diyabet ve özellikle diyabetik ülseri ilk defa tanımlayan kişi olmuştur (Patlak, 2002).

17. yy'da İngiliz tıp adamı Thomas Willis, diyabetli hastalarda idrarın tatlı olduğu sonucunu tekrar gündeme getirerek hastalığı şekerli diyabet anlamına gelen "diyabetes mellitus" olarak tanımlamıştır (Dallas, 2011). Diyabetli hasta idrarının tatlı olmasının asıl sebebinin idrardaki glukozdan kaynaklandığı ise 18. yy'da İngiliz bilim adamı Matthew Dubson tarafından ispatlanmıştır. Aynı dönemde Fehling ise idrarda kantitatif şeker yöntemini geliştirmiştir (Luderitz, 1993). Oskar Minkowski ve Joseph von Mering 1800'lü yıllarda yaptıkları çalışmalarda pankreası çıkarılmış köpeklerde aşırı susama, sık idrara çıkma, kilo kaybında artış ve hiperglisemi belirtileri saptamışlardır. Bunun sonucunda ilk kez diyabet hastalığı ile pankreas arasındaki bağlantı ispatlanmıştır (Jorgens, 2006). 1800'lü yılların sonuna doğru Frederic Banting ve arkadaşları tarafından insülin hormonu ilk defa tanımlanmıştır (Simoni ve ark., 2002).

Diyabetes mellitus insülin eksikliğinde ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle canlı organizmada meydana gelen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulması ile karakterize kronik bir hastalıktır (Sperling, 2004). DM, pankreas bezinin langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinden insülin salınımının yetersizliği ya da kan dolaşımındaki glukozun hücre içerisine alınmasında görev alan GLUT'ların hedef hücrenin yanıt verme mekanizmasının bozulması sonucu dolaşımdaki açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması ile karakterize endokrinolojik bir bozukluktur (Baynes ve Dominiczak, 2009). DM karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasının olumsuz yönde etkilemesi ile (Hasselbaink ve ark., 2003; Abou-Seif ve Youssef, 2004), organ ve dokularda istenmeyen morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel farklılıklara yol açmaktadır (Yedigün, 1995; Aksoy, 1988).

Dünyada hızla artış gösteren bir hastalık olan DM (Adeshara ve ark, 2017), Uluslararası Diyabet Fedarasyonu 2010 yılı verilerine göre dünyada 300 bin üzerinde kişiyi etkilediği, 2030 yılından sonra bu rakamın 500 bini aşması beklendiğini bildirilmiştir (Jieli ve ark, 2014). Bu verileri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de doğrulamakla birlikte diyabetik hasta sayısının her geçen yıl %4 oranında artış gösterdiğini belirtmiştir (Hui-Ping, 2015).

2. 1. 2. Diyabetes mellitus'un sınıflandırılması

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1979 yılında yaptığı Diyabetes Veri Grubu çalışmasının sonucuna göre DM'yi insüline bağlı ve insüline bağlı olmayan olmak üzere 2 gruba ayırmıştır. Bu gruplandırmanın yetersiz kalması sonucu 1997 yılında, ADA ve WHO insüline bağlı diyabet ve insüline bağlı olmayan diyabet kavramlarını kaldırarak günümüzde de kabul edilen haliyle DM'yi 4 gruba ayırarak incelemiştir (ADA, 2005).

2. 1. 2. 1. Tip 1 diyabetes mellitus

İnsülin etkisinin tam eksikliği, ciddi derecede insan yaşamını tehlikeye sokarak metabolik bozukluklara sebep olmaktadır. Seçici β hücrelerinin yoğun yıkımı sonucu meydana gelen, primer insülin eksikliği, tip-1 DM olarak adlandırılır. Genellikle otoimmün süreci olumsuz tetikleyen çevresel etkenlere bağlı olarak genetik aktarılan, yaralanmalarla sonuçlanma ihtimali yüksek bir hastalıktır. İnsülin eksikliği neticesinde hepatik glikoz üretimi baskılanması engellenir ve periferik glikoz kullanım oranı düşer. Bu süreçte 300-1000 mg/dl'lik olan çok yüksek seviyesindeki glikoz düzeylerinde yeni bir denge meydana gelir (Berne ve ark., 2008).

Tip 1 diyabet formu genellikle çocukluk yaşlarında ortaya çıkmakla birlikte her yaşta görülebilir. Tip I diyabet, vakaları çoğunlukla 20 yaşından önce görülmekte ve beta hücrelerinin yıkımına sebep olmaktadır (Dunger ve ark, 2004; Başkal, 2005). Tip 1 diyabetli hastaların yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmeleri için insülin kullanmaları zorunludur (Kumar ve ark, 2013). Adipoz doku oluşmasında ve yıkımında önemli etkiye sahip olan insülin eksikliği keton cisimciklerinde artmaya neden olur (Fonseca, 2009). Sonuç olarak diyabetli hastalarda ketoasidoz ile koma gibi istenmeyen önemli etkiler meydana gelir (Kumar ve ark, 2013).

Tip 1 DM özellikle, β hücre yıkımı nedeniyle otoimmün belirleyicilerden; glutamik asit dekarboksilaza karşı meydana gelen antikorlar (anti GAD), anti-adacık hücresi antikorları "Islet Cell Antibodies (ICA)", insülin otoantikorları (IAA), trozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikorlarının varlığı ile kendini gösterip bu antikorlardan bir veya birden çoğuna sahip olan hasta immün aracılı Tip-1 diyabet olarak gruplandırılır (Arslan, 2005; Başkal, 2005; Bennet ve Knowler, 2005).

Bağışıklık sistemi kaynaklı tip 1 DM'de insülin salgılanmasındaki azalma iki mekanizmadan kaynaklanır. Birincisi β hücrelerinin yıkımına ikinci ise ortamdaki mevcut sitokinlerin pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin salgılanmasının azalması ile oluşmaktadır (Abacı ve ark., 2007). Tip 1 DM'li hastalarda belirgin hiperglisemi semptomları görülmektedir. Hastalar genellikle aşırı su içme isteği, aşırı idrar çıkışı, istem dışı kilo kaybında artış şikayetleri ile doktora başvurmaktadır. Göz

lensindeki osmotik etkilerden kaynaklı görmenin bulanıklaşması tanı koymada oldukça yaygın bir semptom olarak değerlendirilir (Scobie ve Samaras, 2014).

2. 1. 2. 2. Tip 2 diyabetes mellitus

Diyabetli hasta grubunun %90-95'ini kapsayan, geçmişinde insülin kullanmayan, yetişkin yaş grubunda görülen tip 2 diyabet formu ya insülin direnci ya da insülin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (WHO Consultation Group, 1999; American Diabetes Association, 2014). Tip 2 diyabette belirleyici 2 temel patolojik bulgu mevcuttur. Birincisi insülin'in GLUT eksikliğine bağlı periferel hücreleri etkilemede yetersiz kalışıdır. Bu durum insülin direnci olarak da adlandırılır. İkincisi ise β -hücre mekanizmasının bozulmasıyla insülin direncini engellemek için pankreastan yeterli düzeyde insülinin üretilmemesidir. Böylelikle tip 2 DM' li bireylerde önce insülin salgılanmasında ciddi bir azalma ve neticesinde mutlak bir insülin eksikliği görülmektedir. İnsülin direnci ve insülin üretiminin eksik olmasının kaynağını moleküler bozukluklar, çevresel ve genetik faktörler oluşturmaktadır (Sacks, 1994).

Tip 2 diyabetliler erken dönemde veya yaşamları boyunca insüline bağımlı olmak zorunda değildirler. Tip 2 diyabet genellikle asemptomatik olduğu için uzun zaman teşhis edilemez. Tip 2 diyabette hiperglisemi ciddi belirtiler meydana getirecek düzeyde şiddetli değildir. Komplikasyon olarak da tip 1 diyabetteki gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riskleri bulunmamaktadır (Magliano ve ark., 2015). Tip 2 DM genellikle bir yaşam tarzı hastalığı olarak da değerlendirilmektedir. Esasında Tip 2 diyabet, Tip 1 diyabete oranla daha güçlü genetik tabloya sahiptir (Singh ve ark., 2016). Tip 2 diyabette insülin yetersizliğinden çok insülin direnci bulunmaktadır (Bennet ve Knowler, 2005). Karmaşık bir yapıya sahip olan tip 2 DM, karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının düşmesi ve β hücre metabolizma bozukluğu ile karakterizedir (Başkal, 2005). Tip 2 DM'de alta yatan moleküler mekanizma net olarak bilinmemektedir. Otoimmuniteye veya özel bir nedene dair bir bulgu tablosu bulunmamaktadır. Obezite, hareketsizlik, hipertansiyon, dislipidemi, makrovasküler hastalıklar ve soy geçmişinde diyabet öyküsü olması durumunda tip 2 diyabetin görülme riski artmaktadır (Alberti ve Zimmet, 2011). Beta hücre mekanizma bozukluğu tip 2 diyabette her zaman görülmektedir ve bu durumun büyük oranda hiperglisemi oluşumundan daha önceki evrelerde geliştiği

düşünülmektedir. Hasar görmüş glikoz toleransından diyabete doğru ilerleyen süreçte insülin direnci az oranda değişmekte iken β hücre metabolizması bu durumun tam tersi bir ilerleme göstermektedir. Kısacası β hücresi disfonksiyonunun tip 2 formunda etkili olup önemli bir yere sahip olduğu yönünde genel bir kabul vardır. Başka bir kanı ise Tip 2 formun progresif bir hastalık olduğu yönündedir (Leahy, 2005).

2. 1. 2. 3. Gestasyonel diyabetes mellitus

Gebelik döneminde glukoz intoleransı görülebilir ya da zaten var olan bozukluk, kendini ilk kez gösterbilir. Gebeliğin son evrelerinde meydana gelen metabolik değişimler insülin direnci geliştirdiğinde insüline olan ihtiyacı artabilir ve bu yüzden hiperglisemi ya da glukoz tolerans bozukluğuna sebep olabilmektedir. ABD’de gebe kadınların %4’ünde gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) görülür, bu durum doğumdan sonra çoğu vakada normale döner. GDM oluşan kadınlarda hayatlarının geriye kalan kısmında DM görülme riski ise %30-60 oranında oldukça yüksek bir seviyededir (Özata ve Yöner, 2006). GDM anne ve bebek için olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Gebelik öncesinde ya da gebelik süreci boyunca açlık şekerindeki artış gebeliğin 4-8. haftasında intrauterin fetüs ölümlerine ya da konjenital anomalilere neden olabilmektedir. GDM’li bireyler doğumdan sonra yapılan testlerin sonucuna göre tip 1 ya da tip 2 diyabetli olarak çıkabilirler (Bennet ve Knowler, 2005).

2. 1. 2. 4. Diğer spesifik tipler

Kullanılan ilaçların yan etkilerine ya da Pankreas kaynaklı olmayan hastalıkların sebep olduğu sonuçlar gibi birçok spesifik sebebe bağlı olarak kan glukoz seviyesinde yükselmelerin ortaya çıktığı bilinmektedir (Chan ve ark., 1996). Pankreatik karsinom, pankreatitis, pankreatomi, kistik fibroz, hemakromatozis tanıları mevcut olan hastalarda DM ikincil hastalık olarak görülebilmektedir (Bennet ve Knowler, 2005). Endokrinopatilerle bağlantılı DM; glukagon, kortizol, büyüme hormonu, ile adrenalın gibi hormonların fazla salgılanmasından kaynaklanmaktadır. İnsülinin salgılanmasını ve etkinliğini çoğu ilaç ve bazı kimyasal maddeler de engelleyerek diyabetin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bazı genetik sendromlar diyabetein meydana gelmesine yol açarken, çoğu viral infeksiyon ise tip 1 diyabeti tetiklemektedir. Nadir görülen immün kaynaklı, İnsüline karşı otoantikörler ya da anti-insülin reseptör antikörleri

taşıyan bireylerin oluşturduğu grup bu kategori içerisinde değerlendirilmektedir (Alberti ve Zimmet, 2011).

2. 1. 3. Diyabet mellitus'un komplikasyonları

DM' nin komplikasyonlar (TEMD, 2014).

I. Akut Komplikasyonlar

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperozmolar hiperglisemik durum
3. Hipoglisemi
4. Laktik asidoz

II. Kronik Komplikasyonlar

1. Makrovasküler komplikasyonlar
 - a. Koroner kalp hastalıkları
 - b. Serebrovaskuler hastalıklar
 - c. Periferik arter hastalığı
2. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - a. Diyabetik nefropati
 - b. Diyabetik retinopati
 - c. Diyabetik nöropati

III. Diğer Komplikasyonlar

1. Gastrointestinal komplikasyonlar
2. Genitoüriner komplikasyonlar
3. Dermatolojik komplikasyonlar
4. Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
5. Diyabetik ayak sendromu
6. Psikiyatrik veya psikolojik bozukluklar

Diyabet mellitus'un dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu olmasında yüksek düzeyde yayılım göstermesi kadar diyabete yakalanma ve diyabete bağlı ölüm oranı da önemli rol oynamaktadır. Diyabetin kronik komplikasyonları sonucunda, görme kaybının yanı sıra alt ekstremite amputasyonları ile erken yenidoğan ölüm oranında artışa sebep olduğu bilinmektedir. Komplikasyonların tedavisi için yapılan harcamalarla diyabetin tedavisi için yapılan harcamalar birlikte değerlendirildiğinde diyabetin sağlık harcamaları içinde ne kadar büyük bir paya sahip olduğu daha net anlaşılmaktadır (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition).

Diyabet ortalama yaşam süresinde yaklaşık % 10-30 oranında bir azalmaya sebep olmaktadır. Komplikasyonları ise bu azalmada önemli bir paya sahiptir. Hiperglisemik hiperosmolar koma, diyabetik ketoasidoz, hipoglisemik diyabetik koma, infeksiyon diyabetin başlıca akut komplikasyonlarıdır (Ullah ve ark.,2015).

Diyabette en çok görülen metabolik bozukluklardan birisi ise genellikle insülin ya da oral antidiyabetiklerin yan etkilerine bağlı olarak meydana gelen hiperglisemidir. Diyabetin en ciddi akut komplikasyonları ise diyabetik ketoasidoz ile hiperglisemik hiperosmolar komadır. Özellikle tip 1 diyabetik hastalarda görülen bu komplikasyonlar ciddi infeksiyon, travma ve kardiyovasküler hastalık varlığında tip 2 diyabetli hastalarda da görülebilmektedir. Yüksek mortalite sebebiyle en çok korkulan akut komplikasyonu ise laktik asidozdur (Wolfsdorf ve ark., 2014).

Mikrovasküler yapılar olan arteriyoller, kapillerler, venüller kardiyovasküler sistemin temelini oluşturan yapılardır (Orasanu ve Plutzky, 2009). Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonları ise retinopati, nöropati ve nefropatidir.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ise başlıca koroner arter, periferik arterler ve serebrovasküler yapılarda meydana gelen komplikasyonlardır. Diyabetin erken döneminde makrovasküler hastalıklar aterosklerotik plaklarla gelişim gösterirken geç dönemde plaklaşmaların damarlarda tam obstrüksiyona sebep olduğu gözlenmiştir. Diyabetli vakalarda morbidite ve mortalite oranında kardiyovasküler hastalıklar önemli bir paya sahiptir (Chawla ve ark., 2016).

2. 1. 4. İnsülin

İnsülin hormonu 1800'lü yıllarda ilk kez, Frederic Banting ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (Simoni ve ark., 2002). 1922 Yılında ise James Bertram Collip, ilk kez pankreatik ekstraktlardan insülin ayırıştırılmasını gerçekleştirmiştir (Shapiro 2002). 1900'lü ortalarında Frederic Sanger yaptığı çalışmalarda ilk kez insülin amino asit dizilişini keşfetmiştir. Bu buluşu kendisine kimya alanında Nobel ödülü kazandırmış ve böylece insülinin klinik kullanıma katılması adına büyük bir ilerleme kaydedilmiştir (Sanger 1945). İnsan insülin üretimi ise ilk kez 1982 yılında rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiştir. Bu gelişmelerden önce, DM'un tedavisinde sığır ile domuz pankreasından elde edilen insülin kullanılmaktaydı (Shapiro 2002).

Pankreas bezinin langerhans adacıklarındaki beta hücreleri insülin salgılamakla görevli hücrelerdir. Diyabetten ciddi derecede etkilenen hücreler yine bu hücrelerdir. İnsülin, bir iç salgı bezi olup pankreas tarafından üretilir ve bütün omurgalılarda bulunmaktadır. Bütün omurgalı canlılarda birbirlerine disülfid bağlarla bağlı olan iki aminoasit zincirinden kurulan bir polipeptid hormondur. Moleküler ağırlığı 6000 Dalton olup 21 aminoasit içeren bir A zinciri ile 30 aminoasit içeren bir B zincirini kapsayan, 51 aminoasitli bir polipeptid hormondur (Champe ve ark., 2007).

İnsülin uyarıcı mekanizması hedef hücre zarında bulunan reseptöre bağlanarak başlamaktadır. İnsülin önce hücre membranının dış tarafında yer alan α subünitesine bağlanıp, burada yapısal değişikliklere sebep olur ve bu değişiklik β subünitelerine aktarılarak hücre zarının sitozolik kısmında yer alan tirozin kinaz ve insülin ile aktive edilir. İnsülin reseptör madde (IRS) tirozin ile fosforlaşmasından sonra p85 yolla Fosfatidil inositol-3 kinaz (PI-3 K) glukoz taşıyıcılarından GLUT-4 aktivasyonu ile glukozun hücreye girişine yardımcı olur ya da Grb2 yolla Mitojenik aktiviteli protein kinaz (MAP-K) ile glikojen sentezi aktivasyonunu sağlayarak glukozun depolanmasını sağlar (Tuzcu, 2012; Doğan, 2015).

Glukoz taşıyıcıları ve yer aldıkları bazı dokular aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

1. GLUT-1: Çoğu dokuda bulunmasına karşın en çok eritrositlerde bulunan bir grup olup, Km'si yaklaşık 2 mmol/L.dir.

2. GLUT-2: Pankreastaki β -hücrelerinde ince barsakta ve karaciğerde yer alır. Km'si yaklaşık olarak 10 mmol/L (180 mg/dL). Tokluk durumunda β -hücrelerine GLUT-2 aracılığıyla glukozun içeriye alınmasını insülin salgılamasını tetikler.
3. GLUT-3: karaciğer, plasantalabirent retina ve nöron hücrelerinde bulunmaktadır.
4. GLUT-4: Özellikle; kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokuların hücrelerinde bulunmaktadır. İnsülinin mevcut olduğu durumlarda bu GLUT taşımacılığı sayesinde hücrenin iç kısmındaki veziküllerden plazma zarına taşınır böylelikle yemekten sonra artmış şeker yoğunluğunun azaltılması sağlanmış olur.
5. GLUT-5: İnce bağırsak ve böbrekte bulunur.
6. Karaciğerde ve endoplazmik retikulum zarında bulunmaktadır (Baynes ve Dominiczak, 2009).

Glutların hücre iç kısmındaki hareketleri; hücre membranındaki reseptöre insülinin bağlanmasıyla aktifleşen reseptör, glukoz taşıyıcılarının hücre içi havuzdan hücrenin dış yüzeyine hareket etmesine sebep olur. Glutlar, hücrenin içine insülin aracılığıyla glukoz alınmasını arttırarak insülin seviyesi azalınca Glutlar hücre zarından hücrenin içindeki depo havuzlarına gelerek işlem tekrarlanmaktadır (Champe ve ark., 2007).

İnsülin, serbest dolaşımındaki glukozu karaciğer, adipoz doku ve kas dokusuna farklı GLUT'lar aracılığıyla doku hücrelerine taşıyarak protein, glikojen ya da triaçilgliserol şeklinde depolanmasını sağlamaktadır. Kan dolaşımındaki glukoz seviyesi azaldığında insülin salgılanması düşerek kan glukoz seviyesini arttırıcı hormonlar olan büyüme hormonu, glukagon, adrenalin, katekolaminler, nöradrenalin ile kortizol hormonları etkili olmaya başlamaktadır. Devam eden süreçte glukoz depolarından glukoz çekilmeye başlamaktadır. Diyabetin meydana gelmesinin sebebi karbohidrat metabolizmasını dengeleyen bu sistemin herhangi bir sebeple bozulmasından kaynaklanmaktadır. Böylelikle kanda glikoz yoğunluğu artmış olup, artmış glukoz idrarla birlikte vücuttan atılır. Sonuç olarak kan dolaşımındaki glukoz seviyesinin yüksek olmasına karşın hücrelerin bu glukozu kullanamaması anlamına gelmektedir. Bu da hücrelerin glukoz yokluğu yaşayarak önemli komplikasyonların meydana gelmesine sebep olmaktadır. İnsülinin yetersiz olduğu durumlarda özellikle karaciğer, kas ve

adipoz dokuları serbest dolaşımından glukozu almakta zorlanır. Kan glukozu seviyesi yüksek seyrederse; böbrekler, sinirler, gözler, kan damarları ve kalp gibi hayati organlarda ciddi hasarlar meydana gelebilmek hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir (Hirsch, 1995; Brownlee, 2001; Weiss ve Sumpio, 2006).

2. 2. Ardıç Yağı

2. 2. 1. Ardıç bitkisi (*Juniperus Communis*) genel özellikleri ve türleri

Türkçede ardıç olarak bilinen *Juniperus* cinsinin dünya üzerinde 70 kadar türünün yetiştiği bilinmektedir. Kuzey yarım kürede geniş bir yayılım göstermekle beraber Japonya ile Doğu Asya'dan başlayıp Asya ve Avrupa'yı içine alarak Kuzey ve Doğu Afrika'yı kapsayarak Kuzey Amerika'ya kadar yayılım göstermekte olup kuzey kutup bölgesine kadar yetişme alanını kapsamaktadır (Adams ve Hagerman, 1997).

Türkiye'de 8 ardıç (*Juniperus*) türü yetişmektedir. Bunlar: *Juniperus drupacea*, *communis* (üç alt tür), *oblonga*, *oxycedrus* (iki alt tür), *phoenicea*, *foetidissima*, *sabina* ve *excelsa*'dır (Baytop ve Özocak, 1970; Benson, 1965). Ardıç türlerinin; uçucu yağ, reçine, tanen, flavanoit, triterpen ve lignan açısından zengin bitkiler olması sebebiyle, bu bitkilere yönelik araştırmaların önem kazanmasında büyük etken oluşturmaktadır (Hegnauer, 1986). Ayrıca ardıç kozalaklarının aromatik ve tıbbi bir bitki olmasından dolayı gıdalarda, infüzyon uçucu yağ, oleozin, ekstrakt üretiminde baharat olarak da yararlanıldığı bilinmektedir (Tümen ve Hafizoğlu, 2005; Moein ve Moein, 2010; Adamopoulos ve Koch, 2011).

Bazı türlerin yaprakları bitkinin yaşam süresi boyunca iğne yaprak şeklindedir. İğne yapraklar sürgünlerde üçlü dairesel yapılar halinde dizilim göstermektedir. Bazı türlerinde ergin yapraklar üst üste dizilimli pullu yapraklar şeklinde ya da kısmen kısa ve tabanları ayrı olan iğne yapraklı biçimindeyken genç yapraklar sert ve iğne şeklinde özellik göstermektedir. Hem iğne hem de pul yaprakları aynı türün üzerinde görmek de bazen olağandır.

Monoik ya da dioik bir bitki olan ardıç, erkek çiçeklerini sürgünün ucunda tek tek ya da yapraklarının koltuklarında bulundurmaktadır. Sarı ya da turuncu renginde olan erkek çiçekleri silindirin ya da oval biçimdedir. 3-8 Puldan oluşan dişi çiçekleri ise

yaprakların koltuklarında ya da sürgünlerin ucunda, tabanı küçük ve kalıcı braktellerle çevrelenmiş çiçek topluluğu halindedir. Kozalakları etli ve yuvarlaktır, üzüm tipi meyve olarak da kabul edilebilmektedir Türleri arasında renk taşıdıkları tohum sayısı ve büyüklükleri farklılık göstermektedir. Renk, büyüklük ve taşıdıkları tohum sayısı bakımından türlere göre farklılık gösterir. Tohumları, kemik gibi sert ya da derimsi kabuklu olup kanat taşımazlar (Davis, 1965; Eliçin, 1977).

2. 2. 1. 1. Juniperus drupacea (Arceuthos drupacea, Andız)

Yaprak dökmeyen, dioik, Güney Anadolu dağlık kesimlerinde yetişen bir ardıç türüdür Yaprak boyu 1-2,5 cm olup ucu sivri ve batıcı şekildedir. Yuvarlak kozalakları, 2-2,5 cm çapında olup, pulları etli ve birleşiktir.

2. 2. 1. 2. Juniperus communis (Adi Ardıç)

Yayılım alanı daha çok Kuzey yarım küre olup, Türkiye’de Trakya bölgesinde yetişmekte olan dioik yapıda çalı ya da küçük ağaçlardır. Ucu sivri ve batıcı yaprakları vardır. Yapraklarının üst kısımları geniş beyaz bir yol görünümündedir. Üzümsü 6-9 mm çapında, siyah ya da mavimsi renkte olup üç tohumludur. Meyvaları Fructus juniperi adıyla diüretik olarak kullanılmaktadır.

2. 2. 1. 3. Juniperus communis subsp. Nana (Cüce Ardıç)

Yaşam alanı daha çok Kuzey yarım kürenin yüksek dağları olan Türkiye’de ise dağların 1800 m’ den daha yüksek kesimlerde yetişen, sık ve yaygın topluluklar halinde, uzunlukları 50 cm’ ye kadar olan çalılardır. Yassı, iğnemsî ve içe doğru kıvrılmış yaprakları vardır. Yapraklarının ucu birden sivrileşerek batıcı bir hal alır. Üzümsü, mavimsî ya da siyah, 6-9 mm çapında, yenilebilir ve diüretik özelliğe sahiptir. Sarıçam ve göknar ağaçlarıyla beraber yayılım göstermektedir. Bahçelerde parklarda ve alp bahçelerinde kullanılmaktadır.

2. 2. 1. 4. Juniperus oxycedrus (Kızıl Ardıç, Katran Ardıcı)

Daha çok Akdeniz kuşağında; Türkiye, İran, Suriye, ve Kafkaslar’da yetişmektedir. Ülkemizde Karadenizin yüksek dağları ve bozkırlar dışında neredeyse her bölgede yetişmektedir. Çamlar, sedirler, meşeler ve diğer ardıç türleri ile birlikte

yetişmektedir. Boyları 4-6 ya da 4-8 m. gövde genişlikleri 30 cm. kadar olan primat bir yapıya sahiptirler. Ancak otlatmalardan dolayı alımsı bir görünümde kalmışlardır. Kozalakları 5-11 mm çapında olup, 3-6 puldan oluşan kırmızı renkli, 2 yılda bir olgunlaşır ve 2-3 tohum vermektedir. İğne yaprakları 16 mm. uzunluğunda ve 1-2 mm genişliğinde olup, sürgünleri dik ve üçlü şeklinde bağlanır ve çevrel diziliş gösterirler; u kısımları sivri ve baticı, üst yüzeyinde 2 beyaz stoma bandı bulunan, açık yeşil renkli ardıç türüdür.

2. 2. 1. 5. Juniperus phoenicea (Finike Ardıcı)

Dünya zerinde Akdeniz kuşağında, Türkiye’de ise Güney ve Batı Anadolu’da daha çok yetişen, dioik çalı ya da alçak ağaçlardır. Dalları yuvarlakça, gövdeleri dik, genç yapraklar iğne şeklinde olup imbrikat bir dizilime sahiptirler. Meyveleri parlak kırmızı renk, toparlak, 6-9 mm çapında kısa saplı, alt kısmında bir oluk bulunmaktadır. 4-6 Tane köşeli tohumludur. Genellikle kayalık ve taşlık yamaçlarda, tek olarak yetişirler.

2. 2. 1. 6. Juniperus foetidissima (Kokar Ardıç)

Daha ok Doğu Akdeniz’de yetişen monoik yapıya sahip ardıç türüdür. Türkiye’de ise Güney, Kuzey, Batı ve Orta Anadolu’da daha çok dağlık kısımlarda yetişmektedir. 4 Köşeli sürgünleri olup, yaprakların üstünde salgı maddesi yoktur. Üzümsü, siyah renkli, 1-2 tohumlu, 12 mm. apındadır. Yapraklar ezildiğinde ağır bir koku yayılır. Meyveleri 6-8 mm çapında, küreye benzeyen, mavi ya da kızıl kahverengi-siyah renktedir. Dağların kurak kayalık yamaçlarında, ağaç sınırının üst kısımlarında, alçak fundalıklarda, tek ya da topluluk halinde yetişirler. am ormanlarında 5000-6000 m’ den sonra juniperus excelsa ile karışık ağaç toplulukları görülebilmektedir.

2. 2. 1. 7. Juniperus sabina (Sabin Ardıcı)

Dünya zerinde Kuzey Amerika, Orta ve Güney Avrupa’da, ve Türkiye’de ise dağlık kısımlarında yetişen, ağır kokulu çalı şeklindeki ardıç türüdür. Üzümsü meyvesi 5-7 mm çapında, 2 tohumlu, mavimsi siyah renklidir. Dal uçları summitates sabinae adıyla tohumlu abortif olarak da kullanılmıştır. Ardıcın bu türü zehirlidir.

2. 2. 1. 8. Juniperus excelsa (Yüksek Ardıç)

Yetiştirme alanı; Türkiye, Yunanistan, Lübnan, İran, Kafkasya, Ege Adaları ile güneybatı Avrupa olan ardıç türüdür. Türkiye’de ise Karadeniz bölgesi dışında, neredeyse her bölgede yetişmektedir. Genellikle orman-bozkır kuşağında, 500-2000 m. arasında, çam, sedir, göknar, meşe ormanlarında az ya da çoklu gruplar halinde yetişmektedir. Orman tahribatlarında, yetiştiği toprağı en son terk eden ardıçtır. Boy uzunluğu 15-20 m gövde genişliği 30-50cm çapındadır. Piramit ya da yuvarlakça bir tepeye sahiptir. Gövde kabuğı çatlaklı, kahve renkli olup çizgili şekilde soyulur. 1 mm çapında olan sürgünleri, pulsusu ince ve birbirine bakan uçları serbest, sırtları topumsu yağ bezelidir. Mavi-gri veya gri-yeşil renkli yapraklarıyla uzaktan tanınabilmektedirler. Böylece kara ardıçtan (*Juniperus foetidissima*) kolaylıkla ayırt edilmektedir. Üzümü kozalakları 8-12 mm çapında olup, 4-6 puldan mevcut, siyah ya da mavimsi-dumanlı renktedir. İlkbaharda yillandığı fakat sonbahar ekiminden sonraki ilkbaharda yetiştiği bilinmektedir. Tohumla ya da çelikle çoğalma yöntemiyle çoğalmaktadır. Genellikle karasal iklim ağacı olmasına rağmen Akdeniz ikliminde de yetişebilir. Taşlı, kuru, sık ve kireçli alanlarda da yetiştiği görülmektedir. Az da olsa gölgeye dayanabilmesiyle birlikte çeşitleri de vardır. Çeşitlerinden biri olan *stricta* çeşidi, sık dallı, mavimsi-yeşil yapraklı, sütun şeklindedir. Diğer bir çeşidi olan *Veriegata* çeşidinin ise sürgünleri alacalıdır (Gülen, 1958).

2. 2. 2. Juniperus türleri kullanım alanları ve yapılan çalışmalar

Ardıç bitkisinden elde edilen ardıç yağının temel kimyasal bileşenleri; α -pinen, β -pinen, sabinen, kamfen, γ -terpinen, mirerken, α -fenalen, α -terpinen, 1,4-sinolin, β -fenandren, terpinen-4-ol, p-simen, bornil asetat ve kaidofilen. Uçucu yağının başlıca bileşenleri ise terpineol, terpinen ve α -pinen (% 20.0). Ayrıca çok az miktarda kafur, nerol, limonen, borneol, linalool ve linalil asetat içermektedir (Orav ve ark., 2010).

Juniperus türleri, ekstraktif bileşenlerinin özelliklerinden dolayı tıpta ve farmakolojide kullanılması açısından dünyada önemli bir yere sahiptir. Dünyanın bir çok yerinde olduğu gibi Türkiye’de de ardıç ağacının kozalak ve yaprakları yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kökleri ağrı, öksürük, romatizma, tüberküloz gibi hastalıklarda çözüm için kullanılırken, yaprakları ve kozalakları antispetik amaçlı

kullanılmaktadır. Juniperus türleri, tanen, uçucu yağ, flavanoid, lignin, reçine ve tripteren açısından zengindir (Hegnauer, 1986). Ayrıca kozalakları ile yaprakları tıpta, kozmetik sektöründe dermatolojik rahatsızlıklarda ve uyarıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1984). Tıp biliminin gelişmediği antik dönemlerde, Juniperus, idrar sökücü ve sudorific (terletici) amaçlı kullanılmaktaydı. Sadece dahili rahatsızlıklar için değil, harici rahatsızlıklarda da doğrudan cilt üzerinde de kullanılmaktadır. Yaşadığımız dönemde de iltihaplanma, diyabet, baş ağrısı, bronşit, sindirim sistemi sorunları, astım, böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları, siyatik, hepatit, romatizma, solunum yolu hastalıkları, sinüzit, karaciğer hastalıkları ve metabolizma bozukluklarına karşı ardıç türlerinden önemli derecede yararlanılmaktadır (Koç, 2002; Gürkan, 2003). Juniperus, excelsa M. Bieb. Ardıç tohumundan elde edilen seyreltilmiş yağında bulunan etken maddelerin böbrek iltihaplanmasına, vücutta birikmiş olan laktik asidi gidermeye yaradığı, bunun yanında ilaçların tedavide yetersiz kaldığı durumlarda mide krampları, baş ağrısı, sinirsel kalp çarpıntılarında etkili olduğu düşünülmektedir (Acartürk, 1996; Erenler, 1997). Ardıç bitkisinin meyve ve yaprakları diüretik, antihelmintik, uyarıcı ve antiseptik özelliğinden dolayı tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca ardıç mobilya ve iç dekorasyon amacıyla da kullanılmakla beraber duman ve külünün az olması sebebiyle yakacak olarak da kullanılan bir ağaçtır (Herbst, 1978).

Anadolu'nun dağlık kesimlerinde sık yetişen *J. excelsa*, tüberküloz ve hepatite karşı kullanılmaktadır. Juniperus excelsa'nın heksan ve metanol ekstraktlarının tüberküloza karşı (*Mycobacterium tuberculosis*) orta derecede etkili olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (Topçu ve ark., 1999). Geçmişte Juniperus communis meyvelerini kaynatarak elde edilen ekstraktın diyabetik sıçanlarda 250 mg/ kg'lık bir dozda şeker seviyesini düşürdüğü görülmüştür (Demedina ve ark., 1994).

Ardıç kozalaklarının Avrupa'da özellikle İskandinav mutfağında et yemeklerine lezzet katmasından dolayı baharat olarak kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca, ardıç kozalaklarından elde edilen baharatların lahanaya yemekleri ile lahanaya turşusuna eklendiği bilinmektedir (Orhan ve ark., 2011).

Ardıç bitkisinden elde edilen yağ, cin, likör, şarküteri ile bazı içkileri tatlandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ardıç uçucu yağının antiseptik, diüretik, gastrointestinal, irritant, idrar sökücü, gaz giderici ve antiromatizmal özelliklere sahip

olduğu bilinmektedir. Ardıç bitkisinin diüretik etkisinin özellikle terpinen-4-ol içermesinden kaynaklanmaktadır. Ana bileşenler, sabinene, pinen, mircene, thujon, limonen vb. gibi terpen hidrokarbonlar meydana gelmektedir. Ayrıca ardıç yağ seskiterpen hidrokarbonlar olan karyofilen, kadinen, elemen ve terpen alkolleri (terpinen-4-ol) içerdiği bilinmektedir (Leung ve Foster, 1996).

Ardıç meyvelerinden elde edilen uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesi bilinmekle beraber, antibakteriyel etkisinden daha kuvvetli bir antifungal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ardıç uçucu yağının, maya, mantar ve dermatofitte etkili olduğu saptanmıştır (Pepeljnjak ve ark., 2005). *Juniperus thurfera*'dan iki yeni doğal lignan izole edilerek yapılan çalışmada yapıları aydınlatmış olup, *juniperus sabina* türünde bulunan siklo lignanların tümörlerle virüslere karşı etkileri araştırmış ve bunun sonucunda olumlu yanıtlar elde edilmiştir (Feliciano ve ark., 1989,1992). Ayrıca ardıç bileşenlerinin analjezik, antioksidan, hepatoprotektif, diüretik, antihiperlipidemik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antihiperkolesterolemik, antikalaleptik etkiye ve nöroprotektif aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (Bais ve ark., 2014; Karaman ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda ardıç meyva yağlarının, juniper meyvalarının etanol fermantasyonu üzerindeki inhibitör etkilerini ve juniperus meyvalarının etanol üretimde verimi arttırdığı görülmüştür (Veljkovi ve ark., 1988).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda *juniperus communis* meyvelerinin farelerde düşüğe neden olduğunu görülmüştür (Argawal ve ark.,1980). Hamilelik döneminde ve böbrek hastalığı öyküsü olanlarda ardıç meyveleri ya da meyvelerinden elde edilen ekstraktları tüketilmemelidir. Uterusu uyararak düşüğe sebep olabilmektedir. Demir ve bazı minarellerin emilimini engelleyebildiği için uzun süre, sürekli kullanımı tavsiye edilmez. Bu süre genellikle bir ay kadardır. Ayrıca bazı insanlarda alerjik reaksiyonlar meydana getirebilmektedir (Chillemi, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızın canlı materyali olan ratlar Van YYÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Çalışmalar sırasında kullanılan sarf kimyasallar satın alma yoluyla medikaller aracılığı ile temin edildi.

3. 1. Deneylerde Kullanılan Materyaller

3. 1. 1. Deney hayvanları

Çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 2-3 aylık yaşta 40 adet rat (Wistar albino) kullanıldı. Ratların bakımı, 12 saatlik ideal aydınlık ve 12 saatlik ideal karanlık ortamında, uygun sıcaklıkta, rat bakımı için tasarlanmış polipropilen özel kafeslerde yapıldı ve ad libitum olarak yem ve musluk suyu verildi. Uygulama başlatıldıktan sonra periyodik olarak her hafta (0., 7., 14., 21. ve 28. günlerde canlı ağırlık ve tüketilen yem değerleri ölçüldü.

3. 1. 2. Bitki materyali ve yeme katılması

Bitki materyali olarak ticari olarak elde edilen ardıç meyvesi (*Juniperus Communis* L) yağı kullanıldı. Ardıç yağı ratların yemlerine 50 ml/kg oranında katılarak verildi (Yeşilbağ ve ark., 2014).

3. 1. 2. 1. Akarboz

Akarboz tabletleri (20 mg/kg) suda çözerek gavaj yoluyla verildi (Doğan ve Çelik, 2016).

3. 2. Streptozotocin ile Diyabet Modeli

3. 2. 1. Streptozotocinin yapısı ve etki mekanizması

Kapalı formülü $C_8H_{15}N_3O$ olan Streptozotocinin molekül ağırlığı 265.2 daldır. Anhidre olarak 115 °C'de bozunan beyaz ve açık sarı arasında değişen sarı renkli bir tozdur. Kanserojen, mutajen ve toksik özelliği olduğu bilinmektedir. Donmuş bir şekilde hava ve nemden korunursa anomerik oranı ve saflık derecesini aylarca

koruyabilir. Su, alkol ve ketonlarda çözünebilir. Çözeltideki çözünenlerin kararsızlığı nedeniyle kullanım sırasında hazırlanmalıdır. Streptozotocin pankreas β hücrelerini selektif bir şekilde ve inversibl olarak tahrip eder. Belirgin olan hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Deneysel diyabet modeli oluşturmak için intravenöz verilerek laboratuvar çalışmalarında kullanılır.

3. 3. Diyabet Oluşumu

Diyabet oluşturmak amacıyla sodyum sitrat tamponu (0.1 M. Ph: 4.5) içinde hazırlanan streptozotocin 55 mg/kg tek doz (Banerjee ve ark., 2013) olarak bir gece aç bırakılan ratlara intraperitoneal olarak uygulandı. Diyabet oluşturulmayan gruplara ise sitrat tamponu aynı miktarda ratlara intraperitoneal enjekte edildi. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örnekleri Accu-Check Active kan glikoz monitörü ile değerlendirildi ve ratların açlık kan şekerleri ölçüldü. 200 mg/dl üzerinde olanlar diyabet kabul edilerek deneye alındı. STZ uygulamasına bağlı olarak pankreastan yoğun insülin salgılanmaktadır. Bundan dolayı öldürücü hipoglisemi gelişmesi olasılığı vardır. Bunu önlemek için ratlara STZ uygulanmasından hemen sonra tek seferlik olmak üzere içme suyu olarak % 10'luk dekstroz çözeltisi verildi.

3. 4. Deney Protokolü

Her bir grupta 8 deney hayvanı olacak şekilde 5 grup oluşturuldu. Deneme şeması aşağıdaki gibi uygulandı ve 4 hafta devam ettirildi.

1. Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratlar normal su ve standart pelet yem ile beslendi.
2. Diyabetik Grup (DM): Bu grup ratlara tek doz STZ (55 mg/kg bw i.p) uygulandı ve standart pelet yem ile beslendi.
3. Diyabet + ilaç kontrol Grubu (DM + Akarboz): Bu grup ratlara tek doz STZ (55 mg/kg bw i.p) uygulanmasından 3 gün sonra (ratların kan glukoz değerleri 200 mg/dL olacak şekilde) intragastrik yolla 20 mg/kg Akarboz (Glucobay, Bayer) günde bir defa uygulandı.
4. Ardiç Meyvesi Yağı Grubu (Ardiç): Bu gruptaki ratlar 50 ml/kg oranında ardiç yağı katılmış pelet yem ile beslendi.

5. Diyabet + Ardiç Meyvesi Yağı Grubu (DM + ardiç): Bu grup ratlara tek doz STZ (55 mg/kg bw i.p) uygulanmasından 3 gün sonra (ratların kan glukoz değerleri 200 mg/dL olacak şekilde) yemlerine 50 ml/kg oranında ardiç yağı katılmış pelet yem ile beslendi.

Deneyin başladığı günden itibaren 0. gün 3. gün, 14. gün ve 28. gün kan glukoz değerleri, sıçanların kuyruk veninden alınan kan ile glukometrede ölçülerek kaydedildi.

3. 5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal İncelemeler

Deneme sonunda ratlar ketaminle bayıltılarak diseksiyona alındı. Biyokimya testleri (ALT, AST, ALP, LDH, Total Kolesterol, Trigliserit, Kreatinin ve Üre) için gerekli olan kan enjektörler yardımıyla hayvanların kalbinden alınarak tüplere aktarıldı. Ayrıca ratların pankreas ve diğer doku ve organları alındıktan sonra bir kısmı serum fizyolojik ile yıkanıp kurutuldu ve analizlerin yapılacağı zaman kadar derin dondurucuda (-800C) muhafaza edildi.

3. 6. Histopatolojik İncelemeler

Pankreas ve diğer doku ve organların kalan kısımları %10'luk tamponlu formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara gömülerek mikrotomla 4µm'lik kesitler alındı. Kesitler hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Pankreasta langerhans adacıklarının morfoojik yapılarında bozulma ve adacık hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz, diğer doku ve organlarda da dejenerasyon, nekroz ve yangısal hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik bulgular değerlendirildi.

3. 7. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimyasal incelemeler için pankreastan alınan kesitlere avidin-biotin complex (ABC) metoduna göre insülin boyaması yapıldı (Yaman ve ark, 2017), insülin pozitif hücrelerin yoğunluğu semikantitatif olarak değerlendirildi.

3. 8. İstatistiksel Analiz

Biyokimyasal analiz sonuçları, ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$) hazır program (Minitab for Windows) kullanarak standart metotlara göre yapıldı. Grup

ortalamları ve canlı ağırlıkları arasındaki fark One way ANOVA testine göre gerçekleştirildi. Patolojik değişiklikler arasındaki farklar da chi-square testi ile belirlendi.



4. BULGULAR

4. 1. Canlı Ağırlık

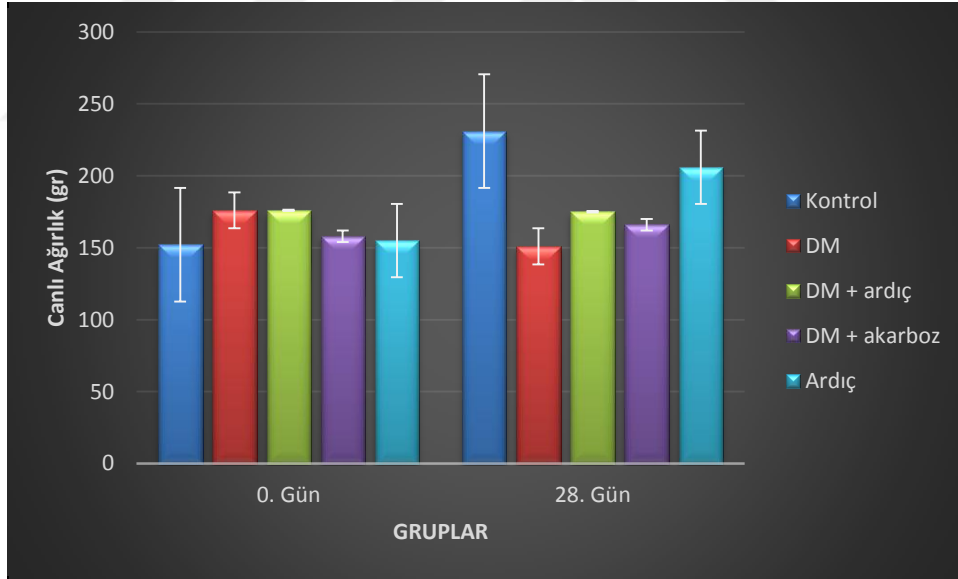
Gruplar arası canlı ağırlık değişimleri tablo 1 ve şekil 1’de sunuldu. DM grubu ratlarda çalışmanın başlangıcına göre canlı ağırlık kaybı olduğu görülürken DM + ardıç grubu ratlarda canlı ağırlıkta değişim olmadığı görüldü. Ardıç grubu ratlarda ise canlı ağırlık artışı meydana geldi.

Tablo 1. Gruplar arası canlı ağırlık değişimleri

	Kontrol	DM	DM + ardıç	DM + akarboz	Ardıç
0. Gün	152.12±6.91 ^a	176.62±9.39 ^b	176.50±5.63 ^b	158.87±10.03 ^a	155.62±2.92 ^a
28. Gün	231.40±5.45 ^a	151.28±12.63 ^b	175.42±10.43 ^{a, b}	166.40±24.38 ^d	206.00±32.24 ^c

Aynı Satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05)

Şekil 1. Gruplar arası canlı ağırlık değişimleri



4. 2. Kan Glukoz Değerleri

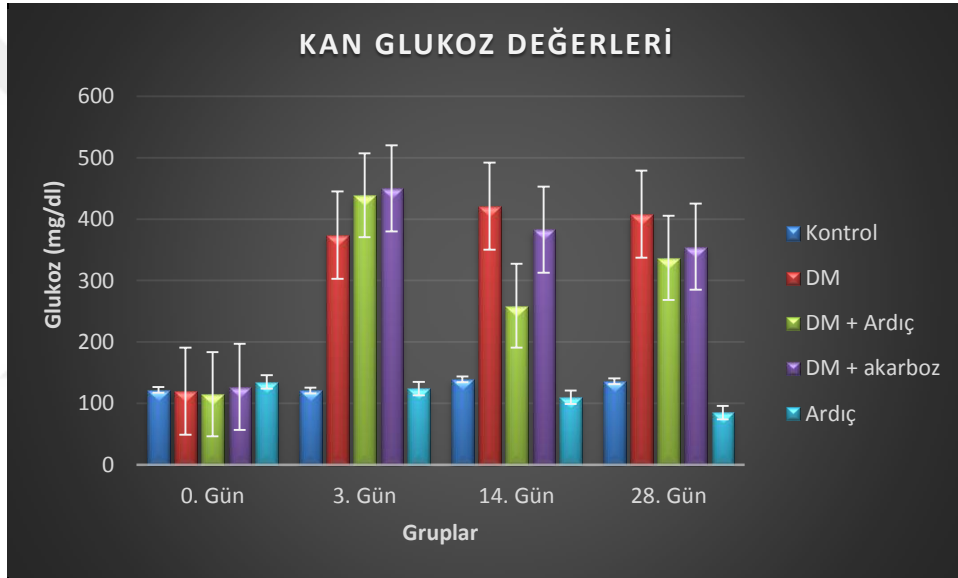
Gruplar arası kan glukoz değerleri tablo 2 ve şekil 2’de sunuldu. Arıç yağı tedavisi sonucu kan glukoz değerinin ondörücü günde önemli ölçüde azaldığı görüldü. Yirmisekizinci günde artış meydana gelmesinde rağmen, DM grubuna göre daha az olduğu tespit edildi.

Tablo 2. Gruplar arası kan glukoz değerleri

	Kontrol	DM	DM + Ardiç	DM + akarboz	Ardiç
0. Gün	122.12±6.91 ^{b, c}	120.25±12.41 ^{b, c}	115.25±8.61 ^c	127.25±7.63 ^b	135.62±2.92 ^a
3. Gün	121.60±21.81 ^a	374.60±18.98 ^b	439.00±53.02 ^{b, c}	450.00±98.37 ^c	124.80±5.06 ^a
14. Gün	139.50±36.43 ^a	421.28±57.96 ^c	259.66±157.43 ^b	383.20±164.95 ^c	110.62±14.72 ^a
28. Gün	136.85±29.59 ^a	408.71±77.86 ^b	337.14±196.72 ^b	355.75±169.10 ^b	85.28±34.19 ^a

Aynı Satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05)

Şekil 2. Gruplar arası kan glukoz değerleri

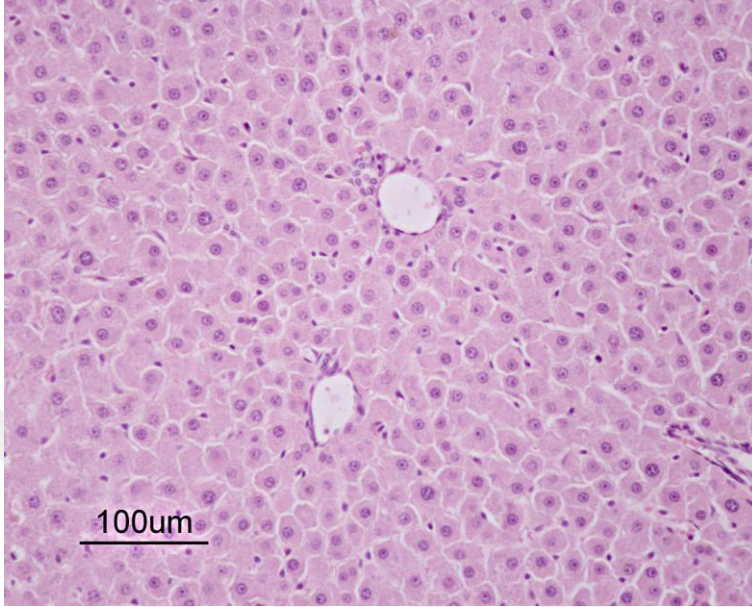


4. 3. Histopatolojik Bulgular

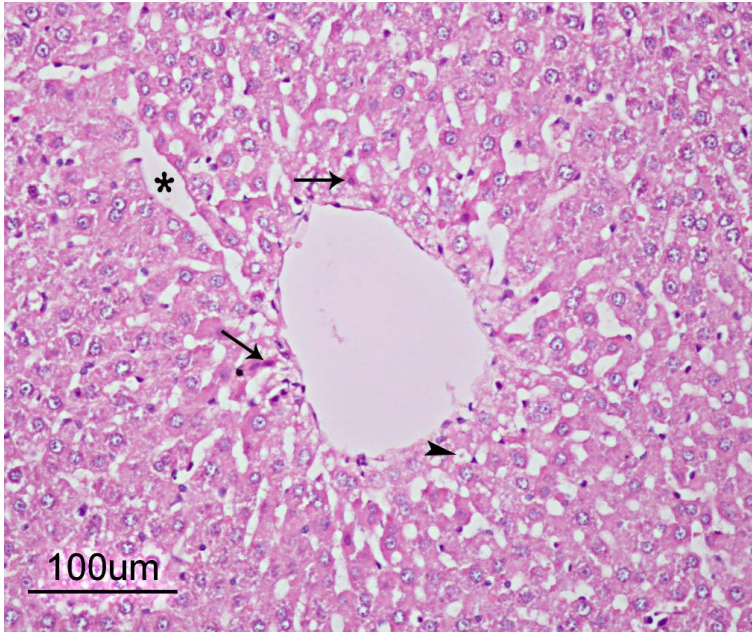
4. 3. 1. Karaciğer

Kontrol grubu sıçanların karaciğerleri normal histolojik görünümdeydi (Şekil 3). DM, DM + ardiç ve DM + akarboz grubu sıçanlarda histopatolojik bulgular tespit edildi. DM grubu sıçanlarda hepatositlerde dejenerasyon olduğu belirlendi. Özellikle periasiner bölgede bulunan hepatositlerin sitoplazmasında yuvarlak vakoullerin olduğu görüldü. Ayrıca periasiner bölgede tek tük hepatositte koagulyasyon nekrozlarına rastlandı. Bu bölgede sinuzoidlerde dilatasyon mevcuttu (Şekil 4). DM + ardiç (Şekil 5) ve DM + akarboz (Şekil 6) grubu ratlarda benzer bulguların olduğu

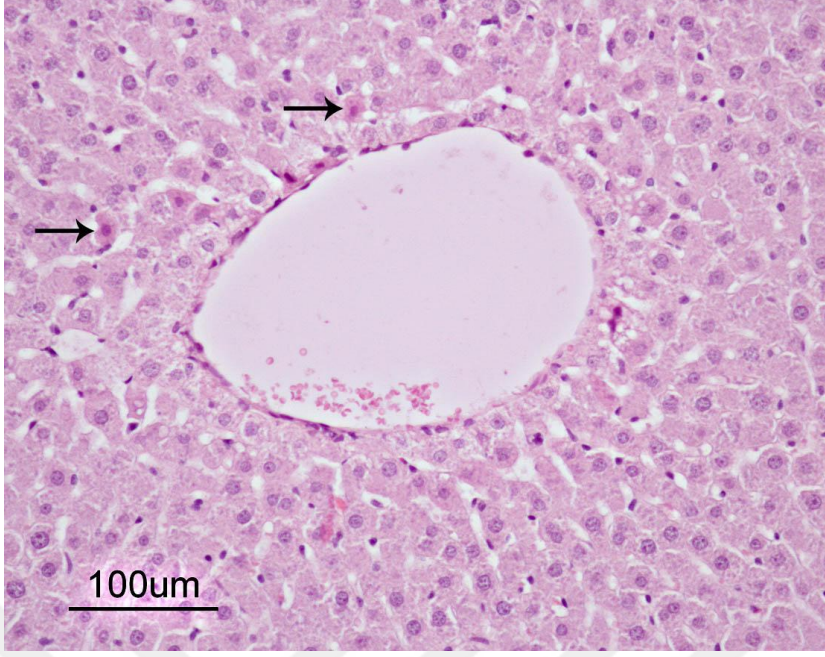
gözlenirken, bu bulguların DM grubu ile karşılaştırıldığında azaldığı tespit edildi. Ardıç grubu ratlarda ise kontrol grubu ile benzer olarak karaciğerin normal histolojik yapısı görüldü (Şekil 7).



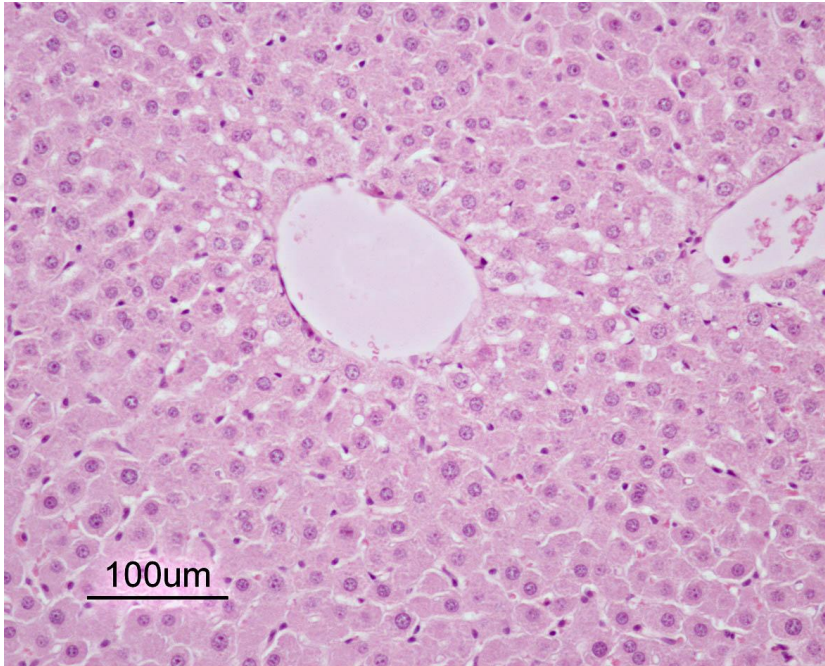
Şekil 3. Kontrol grubu: Karaciğerin normal histolojik yapısı izlenmekte. H&E.



Şekil 4. DM grubu: Periasiner bölgedeki hepatositlerde nekroz (oklar), dejenerasyon (ok başı) ve sinüzoidlerde dilatasyon izlenmekte. H&E.



Şekil 5. DM + ardıç grubu: Hepatositlerde yer yer nekrozlar (oklar) izlenmekte. H&E.



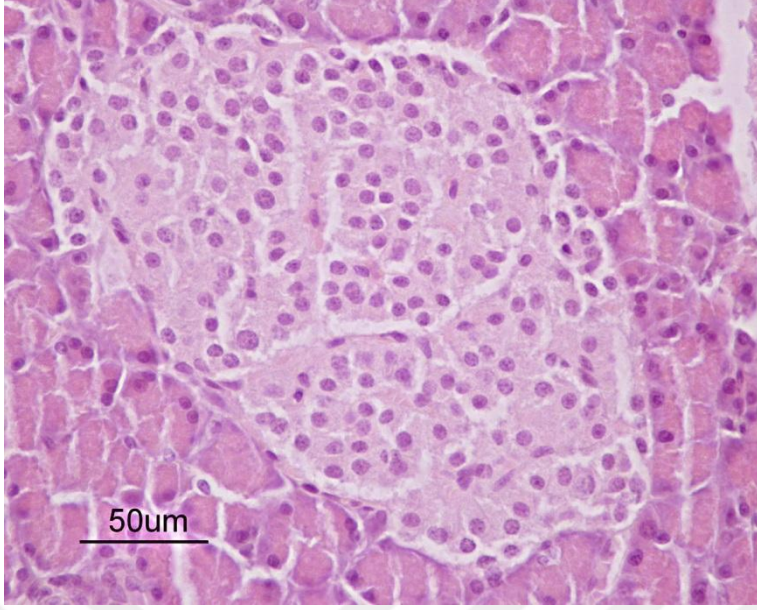
Şekil 6. DM + akarboz grubu: Hepatositlerde yer yer nekrozlar izlenmekte. H&E.



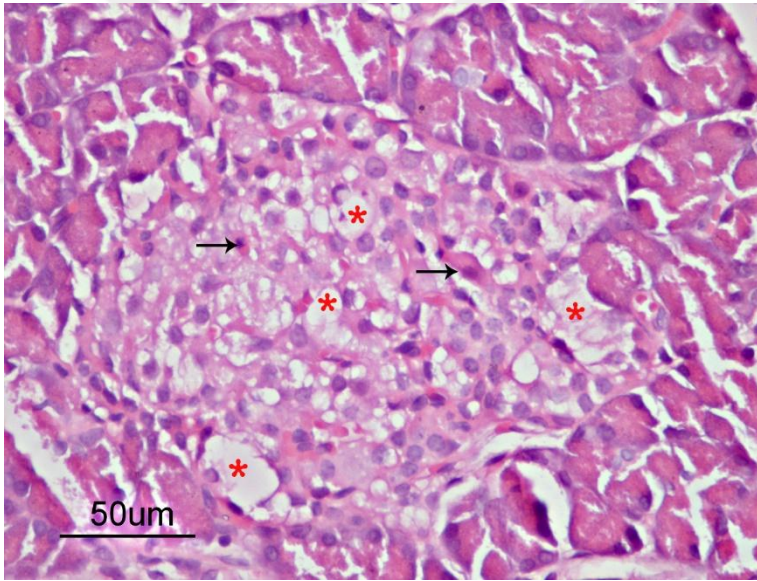
Şekil 7. DM + akarboz grubu: Karaciğern normal histolojik yapısı izlenmekte. H&E.

4. 3. 2. Pankreas

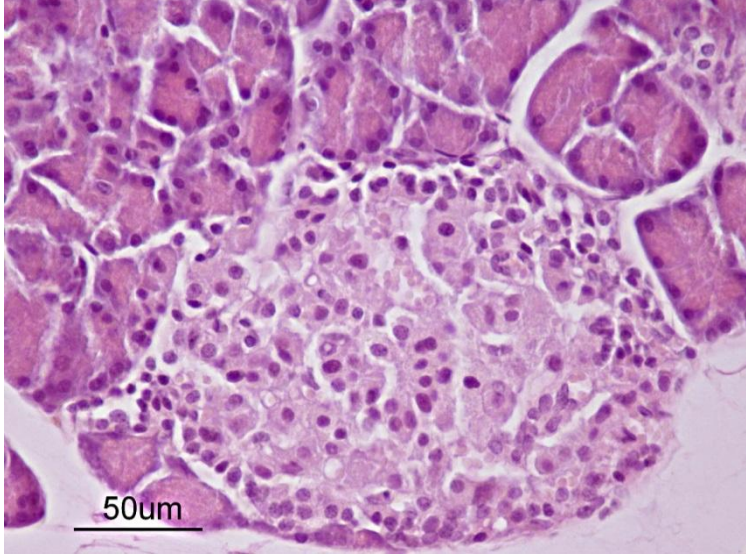
Kontrol grubu sıçanların pankreas kesitlerinde langerhans adacıklarının büyük, düzenli ve sınırlarının iyi tanımlanmış olduğu görüldü. Langerhans adacık hücrelerinin ise normal görünümde oldukları tespit edildi (Şekil 8). DM grubu sıçanların langerhans adacık yapılarının hücre kaybı sonucu büzüştüğü ve bozulduğu, hücrelerde dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin oluştuğu görüldü. Nekrotik hücrelerin nükleusları piknotik sitoplazmaları ise eozinofilikti. Dejeneratif hücrelerin sitoplazmasında ağırlıklı olarak hidropik dejenerasyon saptandı (Şekil 9). Ardıç yağ ile tedavi edilen sıçanlarda langerhans adacık yapılarındaki dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin önemli oranda azaldığı ve hücrelerin önemli oranda korunduğu görüldü (Şekil 10). Akarboz ile tedavi edilen gruptaki sıçanlarda langerhans adacık yapılarının kısmen korunduğu gözlenmekle birlikte bazı hücrelerde dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin şekillendiği belirlendi (Şekil 11). Ardıç grubu ratlarda ise pankreas dokusu normal histolojik yapıdaydı (Şekil 12).



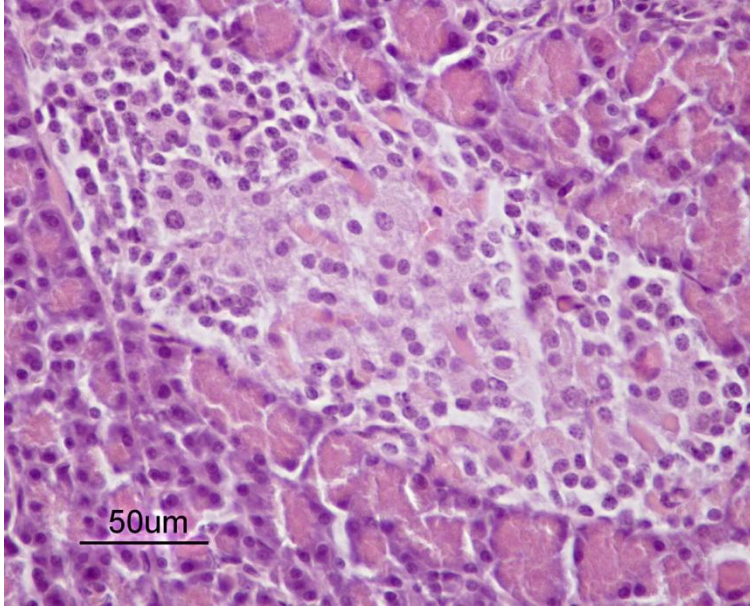
Şekil 8. Kontrol grubu: Pankreasta Langerhans adacığında normal histolojik görünüm izlenmekte. H&E.



Şekil 9. DM grubu: Langerhans adacık yapısında bozulma, vakuoler sitoplazmalı (yıldız) ve nekrotik (oklar) hücreler izlenmekte. H&E.



Şekil 10. DM + ardıç grubu: Korunmuş Langerhans adacık yapısı izlenmekte. H&E.



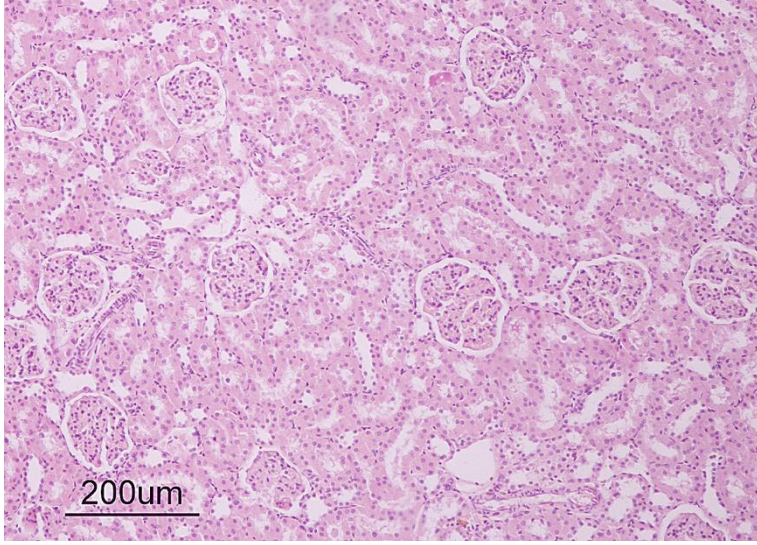
Şekil 11. DM + akraboz grubu: Korunmuş Langerhans adacık yapısı ve bazı dejeneratif hücreler izlenmekte. H&E.



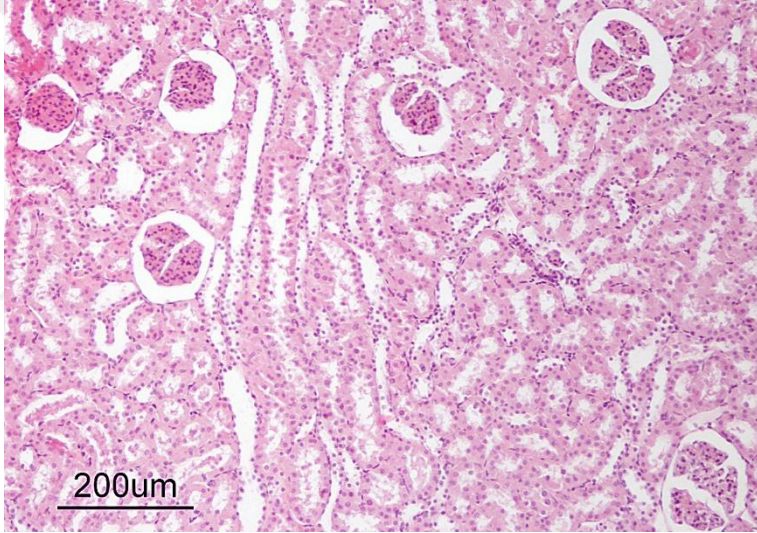
Şekil 12. Ardıç grubu. Pankreasta Langerhans adacığında normal histolojik görünüm izlenmekte. H&E.

4. 3. 3. Böbrek

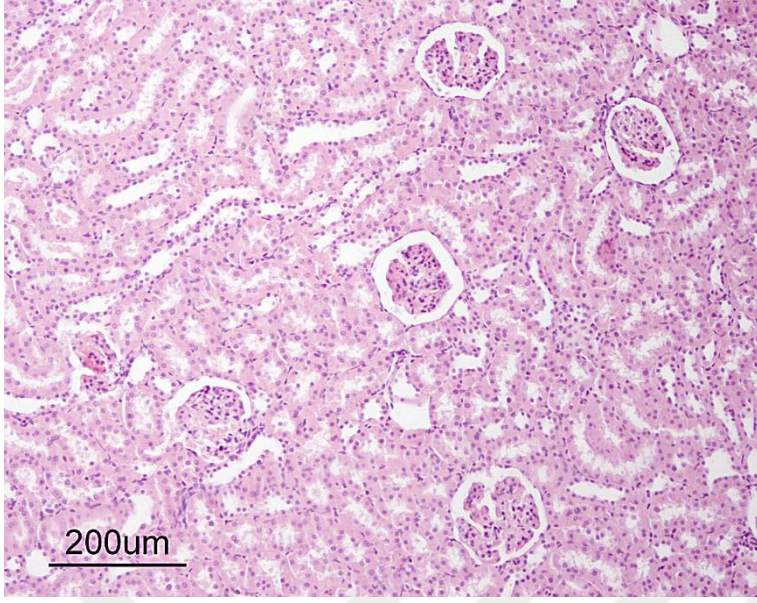
Kontrol grubu sıçanların böbrek kesitlerinin incelemesinde normal histolojik yapı gözlemlendi (Şekil 13). DM grubu ratların böbrek kesitlerinde glomerüller kapillerde hiperemi, mezengiyal hücrelerde dejenerasyon ve nekroz ve bazı glomeruluslarda atrofi mevcuttu. Bu atrofik değişikliklerin gözlemlendiği glomeruluslarda, glomeruler yumak ile Bowman kapsülü arasındaki boşluğun genişlemiş olduğu görüldü. Tubul epitel hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz ve tubuler dilatasyon tespit edildi (Şekil 14). DM + ardıç grubundaki ratların böbreklerinde, DM grubunda şekillenen bulguların önemli oranda azaldığı, tubulus epitel hücrelerindeki dejenerasyon ve nekrozların önemsenmeyecek düzeyde olduğu tespit edildi. Özellikle glomeruluslardaki değişikliklerin büyük ölçüde oluşmadığı görüldü (Şekil 15). DM + akarboz grubu ratların böbreklerinde, DM grubunda oluşan bulguların önemli oranda azaldığı belirlendi (Şekil 16). Ardıç grubu ratların böbrek kesitlerinin incelemesinde normal histolojik yapı gözlemlendi (Şekil 17).



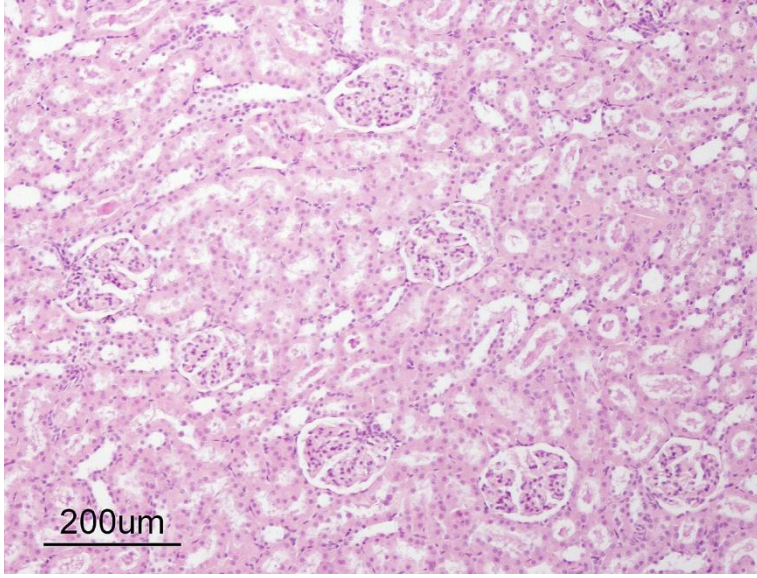
Şekil 13. Kontrol grubu: Böbreğin normal histolojik görünümü izlenmekte. H&E.



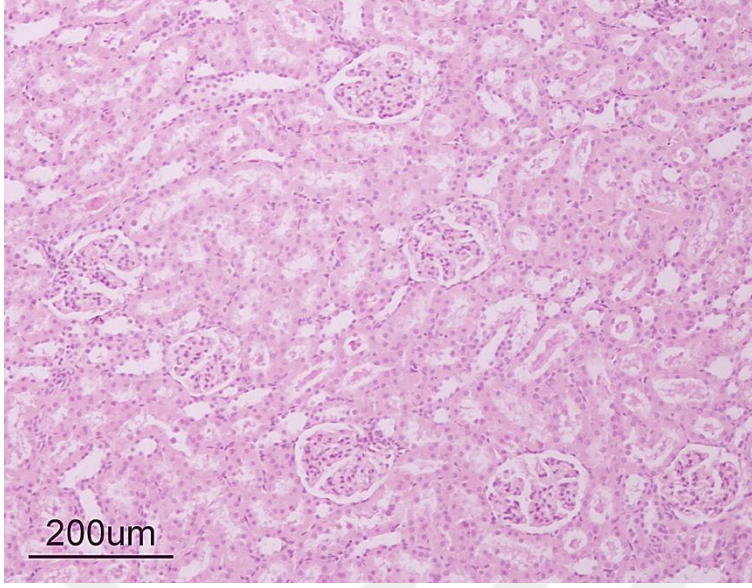
Şekil 14. DM Grubu: Glomeruluslarda atrofi ve glomerular boşlukta genişleme izlenmekte. H&E.



Şekil 15. DM + ardıç grubu: DM grubuna oranla bulguların azaldığı izlenmekte. H&E.



Şekil 16. DM + akarboz: Kontrol grubu ile benzer histolojik yapı izlenmekte. H&E.



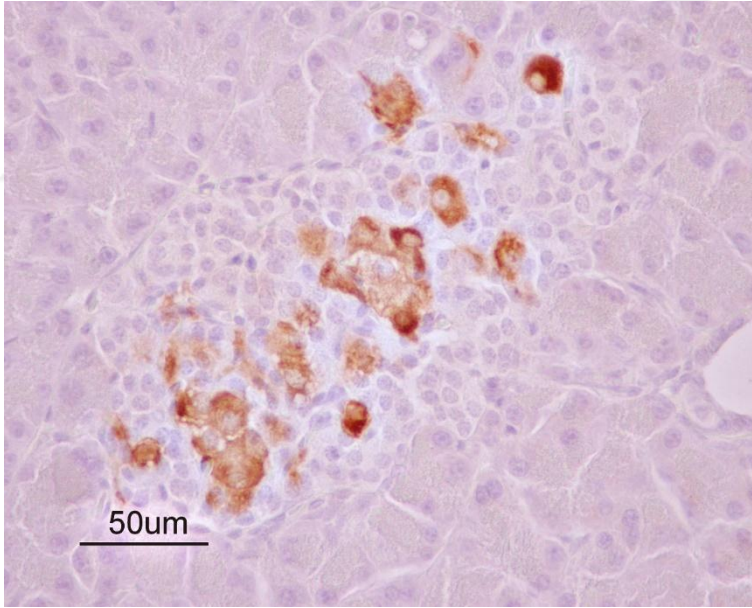
Şekil 17. Ardıç grubu: Böbrek dokusunun normal histolojik yapısı izlenmekte. H&E.

4. 4. İmmunohistokimyasal Bulgular

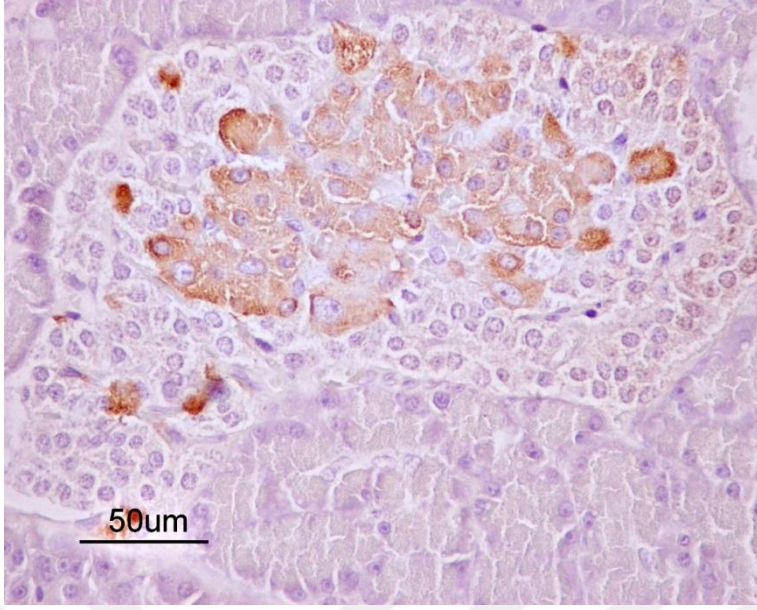
Kontrol grubu sıçanların pankreas dokusu kesitlerinde, Langerhans adacıklarının β hücrelerinde yoğun insülin immün-pozitif reaksiyon gözlemlendi (Şekil 18). DM grubu ratların pankreas kesitlerinde, insülin immün-pozitif hücrelerin sayısının kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi (Şekil 19). DM + ardıç (Şekil 19) ve DM + akarboz (Şekil 20) tedavi gruplarında, DM grubundan daha fazla insülin immün-pozitif hücreler mevcuttu. Ardıç grubu sıçanların pankreas doku kesitlerinde, kontrol grubu ile benzer şekilde Langerhans adacıklarında yoğun insülin immün-pozitif hücreler görüldü.



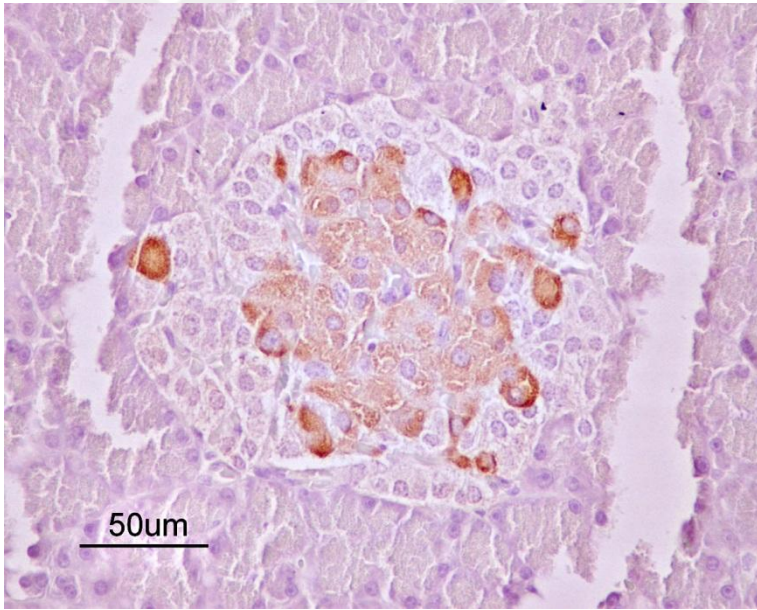
Şekil 18. Kontrol grubu: Langerhans adacıklarının β hücrelerinde yoğun insülin immun-pozitif reaksiyon izlenmekte. IHC.



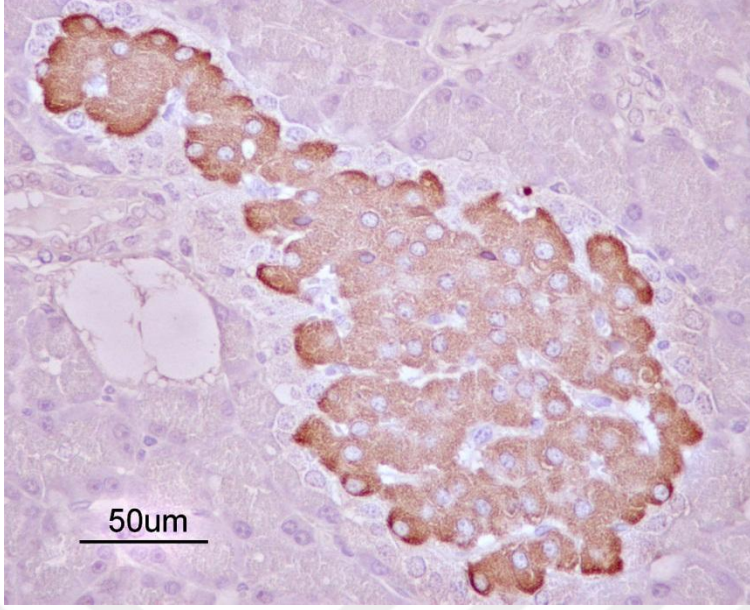
Şekil 19. DM grubu: Az sayıda β hücrelerinde insülin immun-pozitif reaksiyon izlenmekte. IHC.



Şekil 20. DM + ardıç grubu: DM grubuna kıyasla insülin immun-pozitif β hücre sayısında belirgin artış izlenmekte. IHC



Şekil 21. DM + akarboz: DM grubuna kıyasla insülin eksprese eden β hücrelerinde belirgin artış izlenmekte. IHC.



Şekil 22. Ardıç grubu: Langerhans adacıklarının β hücrelerinde yoğun insülin immun-pozitif reaksiyon izlenmekte. IHC.

4. 5. Biyokimyasal sonuçlar

Tüm grupların kolesterol, trigliserid, AST, ALT, ALP, LDH, üre ve kreatinin değerleri Tablo-3 de sunuldu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DM grubu sıçanlarda trigliserid, AST, ALT, ALP, üre ve kreatinin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü. DM grubu ile karşılaştırıldığında, DM + ardıç grubu sıçanlarda AST, ALT, üre ve kreatinin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı belirlenirken, ALP düzeyinde artış tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ardıç grubu ratlarda trigliserid ve LDH düzeylerinin daha düşük olduğu görülürken, diğer değerler arasındaki farklar anlamlı değildi.

Tablo 3. Gruplar arası kolesterol, trigliserid, AST, ALT, ALP, LDH, kreatinin ve üre değerleri

Parametreler	Kontrol	DM	Ardıç	DM + ardıç	DM + akarboz
Kolesterol	52.00±4.83 ^a	54.00±4.93 ^a	55.14±9.59 ^a	53.00±6.45 ^a	58.60±9.55 ^a
Trigliserid	61.75±18.99 ^{a, b, c}	74.85±22.34 ^b	50.28±12.29 ^c	73.40±20.67 ^{a, b}	83.25±9.39 ^{a, b}
AST	151.00±18.56 ^a	422.14±236.30 ^b	134.71±44.83 ^a	186.16±135.64 ^{a, b}	206.33±53.40 ^{a, b}
ALT	49.25±17.72 ^a	351.33±190.67 ^b	40.85±5.01 ^a	71.00±50.70 ^a	177.33±87.03 ^c
LDH	2120.00±196.76 ^a	1460.60±255.512 ^b	1119.85±153.83 ^c	1032.28±415.69 ^{b, d}	1384.60±335.60 ^{b, e}
Kreatinin	0.52±0.11 ^{a, b}	0.74±0.05 ^d	0.48±0.02 ^a	0.60±0.07 ^{b, c}	0.65±0.09 ^{c, d}
ALP	421.50±135.85 ^a	761.83±142.89 ^b	426.71±87.58 ^a	1018.00±373.24 ^c	815.80±263.73 ^d
Üre	54.75±5.37 ^a	99.57±10.54 ^b	47.57±5.38 ^a	54.95±13.95 ^a	53.00±8.15 ^a

Aynı satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05)

5. TARTIŞMA

Günlük hayatta tüketilen meyve ve sebzeler biyoaktif fitokimyasal içerikler açısında zengin besinler olup, insan sağlığını geliştirmenin yanında insan diyetine olumlu yönde katkı sağlamaktadırlar (Hasler, 2002). Kullanılan doğal diyet ürünlerinin içerisinde birbirinden farklı kemopreventif, antioksidan ve kimyasal bileşiklerin olduğu bilinmektedir (Bagchi ve ark., 2000). Biyoaktif polifenolik fitokimyasallardan bir olan flavonoidler, farmakolojik açıdan yüksek düzeyde faydalı ve bitkisel kaynaklı diyetlede bol olması sebebiyle sağlıklı gıda takviyelerinde önemli bir yere sahiptir (Uyar ve ark., 2017; Yaman ve ark., 2017). Dünya üzerinde ortalama olarak 2/3'u diyabet (şeker hastalığı) hastalığı olan bireylerin tedavi amacıyla 400'den fazla bitki türünü kullandığu ya da bu tıbbi bitkilerin faydalarından dolayı 700 çeşit kadar geleneksel yemek çeşitine eklendiği bilinmektedir (Orhan ve ark., 2012). Erişilebilirliği kolay doğal bir antioksidan olan ardıç yağı, gıda takviyesi ya da tıbbi ve ilaç sanayisinde yararlanılabilir bir bitki olduğu bildirilmiştir (Elmastaş ve ark., 2007). Sunulan bu çalışmada, STZ ile oluşturulan diyabetik sıçan modelinde ardıç yağının antidiyabetik etkisi histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak araştırıldı.

Diyabetes mellitus, pankreatik β hücrelerinin yetersizliği veya mekanizmalarının bozulması sonucu ile β hücrelerinin artma kapasitesinin yeterli olmamasıyla meydana gelen endokrin bir hastalıktır (Shaw ve ark., 2010). β hücrelerinde yıkıma sebep olarak insülin yetersizliği ve hipergliseminin meydana gelmesine sebep olduğu için deneysel diyabet çalışmalarında STZ kullanılmaktadır. STZ pankreatik hücrelerde toksisiteye neden olan reaktif oksijen türevlerinin fazla miktarda üretimine sebep olmaktadır. Böylelikle, insülin salgılanmasını ve sentezini düşürerek karaciğer, böbrek ve hematopoetik sistem organlarının doğal mekanizmasını etkilemektedir (Wu ve Huan, 2008). Bu modelde STZ'nin sıçanlarda serbest radikal üretiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Maritim ve ark., 2003). Artan bu serbest radikallerin antioksidan savunma bileşenlerini yok ederek hücrelerde fonksiyonel bozukluklara, membranlarda oksidatif harabiyete ve yağ peroksidasyonuna eğilimin artmasına sebep olur (Baynes, 1991). Bundan dolayı serbest radikalleri temizleme özelliğine sahip olan bileşiklerin diyabetik sonuçları onarabileceği düşünölmüştür (Ahmed ve ark., 2014).

Yapılan çalışmalarda, fenolik bileşiklerin serbest radikaller üzerinde süpürücü bir etkiye ve güçlü antioksidan özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Mai ve ark., 2007; Sakulnarmrat ve Konczak, 2012). Yüksek ihtimalle antioksidanların, diyabette hasar görmüş oksidatif stresin, protein glikasyonun ile glukoz metabolizmasının onarılmasında önemli bir etki oluşturduğu saptanmıştır (Altun ve ark., 2006). Glukoz metabolizmasındaki olumlu etkisi ve hipergliseminin zararlı sonuçlarına karşı koruma özelliğinden dolayı diyabetin tedavisinde antioksidan etkiye sahip bitkiler ve bu bitkilerden elde edilen bazı etken maddelerin tüketilmesinin olumlu bir diyet yöntemi olduğu kabul edilmektedir (Nicolle ve ark., 2011). Ardıç ekstraktının laboratuvar ortamında antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Böyle bir sonucun ortaya çıkmasında büyük olasılıkla, ardıç ekstraktının güçlü bir hidrojen peroksit, süperoksit ve serbest radikal temizleyici özelliğe sahip olması ile ilişkilendirilmiştir (Won ve ark., 2013; Soltani ve Hosseyni Moghaddam, 2014).

Karaciğer, diyabet gelişiminde oluşan oksidatif hasar sonucu meydana gelen reaktif oksijen türlerine maruz kalmaktadır (Seven ve ark., 2004). Bu sebepten dolayı hepatositlerde ve endotelial hücrelerde apoptozisin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Jaeschke, 2000). STZ modelinin baz alındığı diyabet çalışmalarında hepatositlerde yangısal hücre infiltrasyonu, nekroz, lipidozis (Zhang ve ark., 2012), sinüzoidlerde genişleme (Noor, 2008) ve portal aralıklarda hasarın (Ahmed ve ark., 2014) meydana geldiği görülmüştür. Takdim edilen bu çalışmada, DM grubu sıçanlarda da benzer bir bulgu tablosunun görüldüğü ve bu bulgu tablosunun ardıç tedavisiyle önemli derecede azaldığı saptanmıştır.

Histopatolojik yapı olarak incelendiğinde pankreasta temel lezyonların langerhans adacıklarında meydana geldiği görülmüştür (Yaman ve ark., 2017). Yapılan deneysel çalışmalarda STZ uygulanan pankreatik β hücrelerinin toksisitesi incelenmiş olup, reaktif oksijen çeşitlerinin üretimi sonucu olduğu ön görülmüştür (Meral ve ark., 2001). Çalışmamızda, DM grubu sıçanların pankreasları incelendiğinde, langerhans adacık çeperlerinin bozulup büzüştüğü, endokrin hücrelerde ise kayda değer sitoplazmik vakoustasyon ve piknotik nükleus görüldüğü saptanmıştır. Elde edilen sonuçların daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir (Kante ve ark.,

2004, El-Kordy ve Alshahrani 2015). Ardıç yağı tedavisi uygulanan sıçanlarda bu bulguların önemli düzeyde azalmış olduğu görüldü.

STZ uygulanarak yapılan diyabet çalışmalarında, langerhans adacıklarındaki insülin immünoreaktif hücrelerde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (Uyar ve ark., 2017; Yaman ve ark., 2017). Bitki ekstraktlarıyla yapılan çalışmalar sonucunda, morfolojik bakımından adacık yapısının korunduğu bildirilmiş ve insülin antikoruna için immün-reaktif hücre sayısında artış meydana geldiği belirtilmiştir (Abunasef ve ark., 2014; Osorio ve ark., 2016). Dolayısıyla, STZ ile indüklenen sıçanlarda hasara uğramış β hücrelerinin yenilenmesinin mümkün olabileceği vurgulanmıştır (Talchai ve ark., 2012; Halban, 2015). Sunulan bu çalışmada, ardıç tedavisinden sonra langerhans adacıklarındaki immün-reaktif hücrelerin oranının, DM grubuyla kıyaslandığında önemli derecede fazla olduğu görülmüştür. Bu gelişmenin sebebi, β hücrelerinin oksidatif strese karşı korunması olabilir.

Diyabetik nefropatide, görülme sıklığı değişmekle beraber hem tubulointerstisyel hem de glomerüllerde hasar ortaya çıkmaktadır (Fioretto ve ark., 1998). Glomerulopati, glomerüler epitel hücre (podosit) kaybı, glomerulus bazal membranlarda kalınlaşma, glomerulosklerozis (Dalla ve ark., 2001; Forbes ve ark., 2008), glomerular küçülme ve Bowman boşluğunda dilatasyon (Mauer ve ark., 1984) ile karakterize bir durumdur. Ayrıca, histopatolojik olarak tubuluslarda atrofi ve dilatasyon (De Haan ve ark., 2005), epitel hücrelerinde yıkımlanma ve nekroz bulguları bildirilmiştir (Uyar ve ark., 2017; Yaman ve ark., 2017). DM grubu sıçanlarda benzer bulguların görülmesi, sıçanların diyabetik nefropatiden olumsuz etkilendiklerini gösterdi (Liu ve ark., 2008). Ardıç yağı ile tedavi edilen DM + ardıç grubundaki sıçanlarda ise bu bulguların önemli oranda azaldığı görüldü.

Nefropati, diyabet sonucu gelişen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir (Reutens, 2013). STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında serum kreatin ve üre düzeyinde artış, osmotik diürez ve ekstraselüler sıvı seviyesinde azalmanın görüldüğü bildirilmiştir (Sheela ve ark., 2013; Madhuri ve Naik, 2017). Sunulan bu çalışmada, diyabetik sıçanlarda artış gösteren kreatin ve üre düzeylerinin DM + ardıç grubunda anlamlı şekilde azalması, ardıç yağının diyabette

görülen mikrovasküler komplikasyonları azaltarak nefropatiye karşı koruyucu aktiviteye sahip olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak, STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde, ardıç yağının pankreas, karaciğer ve böbrekte şekillenen hasarı önlediği görülmüştür.



KAYNAKLAR

- Abacı A, Böber B, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. Güncel Pediatri. 2007;5: 1-10.
- Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clin Chim Acta. 2004;346: 161-70.
- Abunasef SK, Amin HA, Abdel-Hamid GA. A Histological and immunohistochemical study of beta cells in streptozotocin diabetic rats treated with caffeine. Folia Histochem Cytobiol. 2014;52(1): 42-50.
- Acartürk R. Şifalı Bitkiler Flora ve Sağlığımız. Ankara: OGM Mensupları Yardımlaşma Vakfı Yayınları, No:1;1996.
- Adamopoulos S, Koch G. Wood structure and topochemistry of *Juniperus excelsa* . IAWA Journal. 2011; 32(1): 67-76.
- Adams RP, Hagerman A. Diurnal variation in the volatile terpenoids of *Juniperus scopulorum* (Cupressaceae). AJB. 1977; 64(3) 278-85.
- Adeshara KA, Diwan AG, Jagtap TR, Advani K, Siddiqui A, Tupe RS. Relationship between plasma glycation with membrane modification, oxidative stress and expression of glucose transporter-1 in type 2 diabetes patients with vascular complications. J Diabetes Complications. 2017; 31(2): 439-48.
- Ahmed D, Kumar V, Verma A, Gupta PS, Kumar H, Dhingra V, Mishra V, Sharma M 2014. Antidiabetic, renal/hepatic/pancreas/cardiac protective and antioxidant potential of methanol/dichloromethane extract of *Albizia Lebbeck Benth*. Stem bark (ALEX) on streptozotocin induced diabetic rats. BMC complement Altern Med. 2014; 1472-627.
- Aksoy T. Karbonhidrat Metabolizması, Diabetes mellitus, İstanbul, Alemdar Ofset, Cerrahpaşa Tıp Fak Yayınları 1988; 24-88.
- Alberti KG, Zimmet P. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. In: Wass JAH, Stewart PM. (Eds), Oxford textbook of endocrinology and diabetes, New York: Oxford University Press Inc. 2011; 1703-711.
- Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus and Oxidative Stress. Turk J Biochem. 2006; 31 (2): 51-56.
- American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations. Diabetes Care. 2005; 28(1): 51-79.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014; 37: 81-90.
- Argawal OP, Bharadwaj S, and Mathur R. Antifertility effects of fruits of *Juniperus Communis*. Planta Medice. 1980; 98-101.
- Arslan M, Diabetes mellitusta tanı ve sınıflandırma. Eliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). Temel İç Hastalıkları. Ankara: Öncü Basımevi. 2005; 2: 2279-95.
- Aykan BT, Tüzüner N, Sav A, İnce U. Kısa Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;1990; 546-52.

- Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: Importance in human health and disease prevention. *Toxicol.* 2000; 148: 187-97.
- Bais S, Gill NS, Rana N, Shandil S. A phytopharmacological review on a medicinal plant: *Juniperus communis*. *Int Sch Res Notices.* 2014.
- Banerjee S, Singh H, Chatterjee TK. Evaluation of anti-diabetic and anti-hyperlipidemic potential of methanolic extract of *Juniperus Communis* (L.) in streptozotocinnicotinamide induced diabetic rats. *Int J Biomed Sci.* 2013; 4(3): 10-7.
- Başkal N, Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G. (editör) Koloğlu. *Endokrinoloji Temel ve Klinik.* Ankara: MN Medical & Nobel. 2005; 2: 342-8.
- Baynes JW, Dominiczak MH. *Medical Biochem.* MOSBY Elsevier limited. 2009.
- Baynes JW, Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 1991; 40: 405-12.
- Baytop A, Özocak N. İSTE Herbariumundaki Türkiye Bitkileri. İ.Ü. Ecz Fak Mec. 1965; 6-73.
- Baytop T. Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi. İstanbul: İ.Ü. Yayınları, Yayın No: 3255, Ecz Fak. Yayın No: 40; 1984: 520.
- Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), *Joslin's diabetes mellitus.* Boston: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;14: 331-39.
- Benson L. *Plant classification.* D C Heat and company. Boston. 1965.
- Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fizyoloji.* Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Güneş Tıp Kitapevleri. 2008; 5: ISBN: 978-9755-277-165-9.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular biology of diabetic complications. *Nature.* 2001; 414: 813-20.
- Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott's İllustrated Biyokimya.* Reviyes serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitap Evi Yayınları. 2007; 25: 335.
- Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. *Mechanisms and management.* *Drug Saf.* 1996; 15812: 135-57.
- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20(4): 546-51.
- Chillemi S. *The Complete Herbal Guide: A Natural Approach to Healing the Body.* Lulu Press, Inc., (e-book). 2013.
- Dalla VM, Saller A, Mauer M, Fioretto P. Role of mesangial expansion in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Nephrol.* 2001; 14(4): 51-7.
- Dallas J. editor *Diabetes, Doctors and Dogs: An exhibition on Diabetes and Endocrinology* by the College Library for the 43rd St. Andrew's Day Festival Symposium. 2011.

- Davis PH. Flora of Turkey and East Aegean Islands. Edinburg. 1965; 1: 78.
- De Haan JB, Stefanovic N, Nikolic-Paterson D, Scurr LL, Croft KD, Mori TA, Hertzog P, Kola I, Atkins RC, Tesch GH. Kidney expression of glutathione peroxidase-1 is not protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289, 544-51.
- DeMedina FS, Gamez MJ, Jimenez I, Osuna JI, Zarzuelo A. Hypoglycaemic activity of juniper berries. *Planta Medica*. 1994; 60: 197-200.
- Dogan A, Celik I, Kaya MS. Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (*Quercus brantii* Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2015; 176: 243-51.
- Doğan A, Çelik İ. Healing effects of sumac (*Rhus coriaria*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharm Biol*. 2016; 54(10): 2092-102
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Danemon D, Danne TPA, Glase NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savaga MO, Tasker RJ, Wolfsdorf JI. ESPE/WPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child J*. 2004; 89: 188-94.
- Eliçin G. Türkiye doğal ardıç taksonlarının (*Juniperus L.*) yayılışları ile önemli morfolojik ve anatomik özellikleri üzerine araştırmalar. İstanbul: İ Ü Orman Fak yayını. 1997; 232: 09.
- El-Kordy EA, Alshahrani AM. Effect of genistein, a natural soy isoflavone, on pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats: Histological and immunohistochemical study. *J Microsc Ultrastruct*. 2015; 3(3): 108-19.
- Elmastaş M, Gülçin İ, Beydemir Ş, Küfrevioğlu İÖ, Aboul- Enein HY. A study on the in vitro antioxidant activity of juniper (*Juniperus communis L.*) fruit extracts. *Anal Lett*. 2006; 39(1): 47-65.
- Erenler R. Yüksek Ardıç (*Juniperus excelsa* Bieb.)'ın Meyvelerindeki Bileşiklerin İzolasyonu, Yapı Tayini ve Aktivite Testleri. Tokat: Gaziosmanpaşa Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü [Yüksek Lisans Tezi] 1997; 68.
- Feliciano AS, Gordaliza M, Miguel Del Corral, JM, Castro MA, Garcia MD, Lazaro PR. Antineoplastic and antiviral activities of some cyclolignans. *Planta Med*. 1992; 59(3): 246-49.
- Feliciano AS, Medarde M, Lopez JL, Puebla P, Jose M, Barrero AF. Lignans from *Juniperus Thurifera* Phytochem. 1989; 28: 2863.
- Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, Chiesura-Corona M, Brocco E, Carraro A, Bortoloso E, van Hinsbergh VW, Crepaldi G, Nosadini. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia*. 1998;41(2): 233-6.
- Fonseca V. Diabetes improving patient care. New York: Oxford University Press. 2009; 1-9.
- Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as amajor culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57: 1446-54.

- Gülen N. *Juniperus Nana* Willd. Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. İstanbul: İ Ü Eczacılık Fak. [Doktora Tezi] 1958.
- Gürkan E. Bitkisel Tedavi. Marmara Üniversitesi Yayınları. 2003; 699: 19.
- Halban PA. 50 years forward: Beta cells. *Diabetologia*. 2015;58(8):1688-92.
- Hasler CM. Functional foods: Benefits, concerns and challenges – a position paper from the American council on science and health. *J Nutr*. 2002; 132(12): 3772-81.
- Hasselbaink DM, Glatz J. FC, Luiken JJFP, Roemen THM, Vusse GJV. Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats. *Biochem J*. 2003; 371: 753-60.
- Hegnauer R. *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Birkhauser Verlag, Basel. 1986; 498.
- Hegnauer R. *Phytochemistry and plant taxonomy. An essay on the chemotaxonomy of higher plants*. *Phytochem*. 1986; 25 (7): 1519-35.
- Herbst JR. Physical properties and commercial uses of western juniper. General Technical Report, Pacific Northwest Forest and Range Experiment Station, USDA Forest-Service. 1978; 74169-177.
- Herr RR, Eble TE, Bergy ME, Jahnke HK. Isolation and characterization of streptozotocin. *Antibiotics Annual*. 1960; 7: 236-40.
- Hirsch IB. Glycemic control and complications of diabetes mellitus. *West J Med*. 1995; 162 (5): 430-38.
- Hudson JB, Lee MK, Sener B, Erdemoglu N. Antiviral activities in extracts of Turkish medicinal plants. *Pharm Biol*. 2000; 38: 171-75.
- Hui-Ping L, Tzu-Min C, Ru-Huei F, Chih-Pin C, Shao-Chih C, Yu-Hsiung T. Applicability of adipose-derived stem cells in type 1 diabetes mellitus. *Cell Transplant*. 2015; 24 (3): 521-32.
- IDF Diabetes Atlas. 2017; 8. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *J Gastroen Hepatol*. 2000; 15: 718-24.
- Jieli L, Rami J, Rémy B, Philippe B, Chang-Xian Z. Transdifferentiation of pancreatic α -cells into insulin-secreting cells: From experimental models to underlying mechanisms. *World J Diabetes*. 2014; 5(6):847-53.
- Jorgens V, Minkowski O (1858-1931). An outstanding master of diabetes research. *Horm J Athens*. 2006; 5(4): 310.
- Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004; 279(1): 685-91.
- Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850.
- Koç T. *Bitkilerle Sağlıklı Yaşam*. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Ziraat Fak Yayınları. 2002; 102-04.

- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology (Robbins temel patoloji). Çev: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2013; 715-63.
- Leahy JL. β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), Joslin's diabetes mellitus. Boston: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;14: 449-61.
- Leung A.Y, Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics. John Wiley & Sons, New York, USA. 1996;2.
- Liu G, Sun Y, Li Z, Song T, Wang H, Zhang Y, Ge Z. Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress involved in diabetic kidney disease. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 370(4): 651-6.
- Luderitz B. Principles of Diabetes Mellitus: Springer. 1993.
- Madhuri K, Naik PR. Modulatory effect of garcinol in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. Arch Physiol Biochem. 2017; 123(5): 322-9.
- Magliano DJ, Zimmet P, Shaw JE. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti KG. (Eds), International textbook of diabetes mellitus, Hoboken: WILEY-Blackwell. 2015; 3-16.
- Mai TT, Thu NN, Tien P G, Van Chuyen N. Alpha-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Vietnamese edible plants and their relationships with polyphenol contents. J Nutr Sci Vitaminol. 2007; 53 (3): 267-76.
- Maritim AC, Sandres RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. J Biochem Mol Toxicol. 2003; 17(1): 24-38.
- Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest.1984; 74: 1143-55.
- Meral İ, Yener Z, Kahraman T, Mert N. Effect of Nigella sativa on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. J Vet Med A. 2001; 48: 593-9
- Nicolle E, Souard F, Faure P, Boumendjel A. Flavonoids as promising lead compounds in type 2 diabetes mellitus: molecules of interest and structure activity relationship. Curr Med Chem. 2011; 18(17): 2661-72.
- Noor A, Gunasekaran S, Manickam AS, Vijayalakshmi MA. Antidiabetic activity of Aloe vera and histology of organs in streptozotocin-induced diabetic rats. Current Sci. 2008; 94 (8): 1070-6.
- Orasanu G & Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(5): 35-42.
- Orav A, Koel M, Kailas Mati Müürisepp T. Comparative analysis of the composition of essential oils and supercritical carbon dioxide extracts from the berries and needles of Estonian juniper (*Juniperus communis* L.). Procedia Chem. 2010; 2: 161-7.
- Orhan N, Aslan M, Pekcan M, Orhan DD, Bedir E, Ergun F. Identification of hypoglycaemic compounds from berries of *Juniperus oxycedrus* subsp. *oxycedrus* through bioactivity guided isolation technique. J Ethnopharmacol. 2012; 139: 110-8.

- Orhan N, Orhan İE, Ergun F. Insights into cholinesterase inhibitory and antioxidant activities of five juniperus species. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49: 2305-12.
- Osorio PH, Castell-Rodríguez AE, Vargas-Mancilla J, Tovilla-Zárate CA, Ble-Castillo JL, Aguilar-Domínguez DE. Protective Action of *Carica papaya* on β -Cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 3(5): 446.
- Ozmen O, Topsakal S, Haligur M, Aydogan A, Dincoglu D. Effects of caffeine and lycopene in experimentally induced diabetes mellitus. *Pancreas.* 2016; 45: 579-83.
- Öntürk H, and H Özbek. Carried out of experimental diabetes and the measurement of glycemic activity. *General Medicine Journal.* 2007; 17(4): 231-6.
- Özata M veYöner, A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2006; 1: 275-43.
- Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. *FASEB J.* 2009; 16(14): 1853.
- Pepeljnjak S, Kosalec I, Kalodera Z, Blazevic N. Antimicrobial activity of juniper berry essential oil (*Juniperus communis* L., Cupressaceae). *Acta Pharm Zagreb.* 2005; 55(4): 417-22
- Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013; 97: 1-18.
- Sacks DB. Carbohydrates, In: Burtis CA, Ashwood ER, (Eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* Philadelphia. Saunders. 1994;2: 928-01.
- Sakulnarmrat K, Konczak I. Composition of native Australian herbs polyphenolic-rich fractions and in vitro inhibitory activities against key enzymes relevant to metabolic syndrome. *Food Chem.* 2012; 134 (2): 1011-9.
- Sanger F. The free amino groups of insulin. *Biochemical J.* 1945; 39(5): 507.
- Schippmann U, Leaman D, Cunningham AB. Cultivation and wild collection of medicinal and aromatic plants under sustainability aspects. In: Bogers RJ, Craker D, Lange D. (Eds.). *Medicinal and aromatic plants.* Springer, Dordrecht. 2006; 17. (Wageningen UR Frontis).
- Scobie IN, Samaras K. *Fast facts: Diabetes mellitus.* Oxford: Health Press. 2014; 5: 7-33.
- Seven A, Güzel S, Seymen O, Civelek S, Bolayirli M, Uncul M. Effects of Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress in Streptozotocin induced diabetic rats: investigation of liver and plasma. *Yonsei Med J.* 2004; 45 (4): 703-10.
- Shapiro J. Eighty years after insulin: parallels with modern islet transplantation. *CMAJ.* 2002; 167(12):1398-400.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimme PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 203. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87: 4-14.
- Sheela N, Jose MA, Sathyamurthy D, Kumar BN. Effect of silymarin on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic nephropathy in rats. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7: 117-23.

- Simoni RD, Hill RL, Vaughan M. The discovery of insulin: the work of Frederick Banting and Charles Best. *J Biol Chem.* 2002; 277(26): 15.
- Singh P, Jain P, Pandey R, Shukla SS. Phytotherapeutic review on diabetes. *Spatula DD.* 2016; 6: 59-67.
- Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman pathologic physiology mechanism of disease. Çevirmenler; V Cesur, N Kemal. Ankara: Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992; 1: 2.
- Soltani J, Hosseini Moghaddam MS. Antiproliferative, antifungal, and antibacterial activities of endophytic alternaria species from cupressaceae. *Curr Microbiol.* 2014; 69: 349-56.
- Sperling MA. Diabetes mellitus in children. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia. WB Saunders cam. 2004; 17: 1947-72.
- Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic cell failure. *Cell.* 2012; 150(6): 1223-34.
- TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem klavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2014; 1-216.
- TEMĐ Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.. Ankara: BAYT Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri. 2018.
- Topçu G, Erenler R, Çakmak O, Johansson CB, Çelik C, Chai H, Pezzuto JM. Diterpenes from the berries of *Juniperus excelsa*. *Phytochemistry.* 1999; 49: 1195-9.
- Tozzo E, Gnudi L, Kahn B. Amelioration of insulin resistance in streptozotocin diabetic mice by transgenic overexpression of GLUT4 driven by an adipose specific promoter. *Endocrinology.* 1997; 134(4): 1604-11.
- Tuzcu H. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Glukoz Düzeylerindeki Değişkenliğin Plazma ve İdrar Oksidasyonuna Etkisi. Akdeniz üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, [Yüksek lisans tezi] Antalya. 2012.
- Tümen I, Süntar I, Keleş H, Küpeli Akkol E. A therapeutic approach for wound healing by using essential oils of cupressus and juniperus species growing in Turkey. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2012.
- Ullah F, Afridi AK, Rahim F, Ashfaq M, Khan S, Shabbier G. knowledge of diabetic complications in patients with diabetes mellitus. *JAMC.* 2015; 27(2): 360-3.
- Uyar A, Yaman T, Keles OF, Alkan EE, Celik I, Yener Z. Protective effects of *Bryonia multiflora* extract on pancreatic beta cells, liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats: histopathological and immunohistochemical investigations. *Indian J Pharm Educ.* 2017; 51(3).
- Veljkovic VB, Lazik ML, Rutic DJ, Stankovic MZ. Inhibitory effects of Juniper Berry oils on ethanol fermentation of Juniper berries. *Enzyme Microb Technol.* 1988; 10: 440-1.
- Weiss J, Sumpio B. Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus. *EJVES.* 2006; 31(2): 143-50.

- WHO (World Health Organization). WHO traditional medicine strategy 2002-2005. WHO. Geneva. 2002.
- WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications, WHO. Geneva. 1999; 2 (1): 1-49.
- Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(20): 154-79.
- Won JN, Lee SY, Song DS, Poo H. Antiviral activity of the plant extracts from *Thuja orientalis*, *Aster spathulifolius*, and *Pinus thunbergii* against influenza virus A/PR/8/34. *J Microbiol Biotechnol*. 2013; 23: 125-30.
- Wu KK, Huan Y. Streptozotocin- induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2008; 547: 40.
- Yaman T, Doğan A. Streptozotocin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda meşe palamudu (*Quercus branti* Lindl.) ekstraktların karaciğer ve pankreası koruyucu etkileri. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*. 2016; (1): 7-15.
- Yaman T, Uyar A, Celik I, Alkan EE, Keles OF, Yener Z. Histopathological and immunohistochemical study of antidiabetic effects of *Heracleum persicum* extract in experimentally diabetic rats. *Indian J Pharm Educ*. 2017; 51: 450-7.
- Yedigün M. Diabetes Mellitus. İstanbul, Haseki Hastanesi Vakfi. 1995; 3-45.
- Yeşilbağ D, Cengiz SS, Cetin I, Meral Y, Biricik H. Influence of juniper (*Juniperus communis* L.) oil on growth performance and meat quality as a natural antioxidant in quail diets. *Br Poult Sci*. 2014; 55(4): 495-500.
- Zhang C, Lu X, Tan Y, Li B, Miao X, Jin L, Shi X, Zhang X, Miao L, Li X, Cai L. Diabetes-induced hepatic pathogenic damage, inflammation, oxidative stress, and insulin resistance was exacerbated in zinc deficient mouse model. *Plos One* . 2012.
- Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):56-64.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Iğdır'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Iğdır'da tamamladı. Lise eğitimini Iğdır Atatürk Lisesinde (Yabancı Dil Ağırlıklı Lise) tamamladı. 2009 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu'na girdi, 2013 yılında mezun oldu. 2017 yılında Yüksekova Devlet Hastanesinde hemşire olarak göreve başladı ve halen devam etmektedir.





EKLER


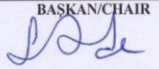
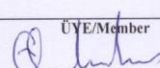
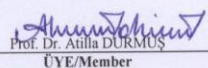




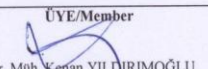
EK 1. Tez Orijinallik Raporu

EKLER

EK 1. Tez Orijinallik Raporu

	<p>T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		
Tez Başlığı / Konusu:		Tarih: 14/05/2019
<p>"Diyabetik Ratlarda Ardıç (Juniper Communis L) Yağının Antidiyabetik Etkisinin Histopatolojik, İmmunohistokimyasal ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması"</p> <p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 31 sayfalık kısmına ilişkin, 09/05/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 5 (BEŞ) dir.</p> <p><u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayınlar hariç,- 7 kelmeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) <p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">Gevez BAĞIŞ İmza</p>		
Öğrencinin Adı Soyadı	Gevez BAĞIŞ	
Anabilim Dalı	: Patoloji	
Öğrenci No	159301012	
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora	
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Turan YAKMAN	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Hacer SAHİN AYDINYURT	

EK 2. Etik Kurulu Raporu

	VAN YÜHADYEK VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ		
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE		
Araştırmanın Adı	Diyabetik Ratlarda Ardıç (<i>Juniper Communis</i> L) Yağının Antidiyabetik Etkisinin Histopatolojik, Immunohistokimyasal ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması	
Research Title	Histopathologic, Immunohistochemical and Biochemical Investigation of the Antidiabetic Effect of Juniper (<i>Juniper Communis</i> L) Oil in Diabetic Rats	
Araştırmacı(lar) Investigator(s)	Yürütücü / Chief investigator : Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Y. Lisans Öğr. Gevez BAĞIŞ	
Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date:	01.05.2017	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:	01.01.2019	
Proje Süresi / Total Time of Project:		
Proje No / Project Number:		
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):		
Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:		
Karar:	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 02/05/2019 tarih ve 2019/04 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.	
Decision:	Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 02/05/2019 (decision number 2019/04)	
	BASKAN/CHAIR  Prof. Dr. Semiha DEDE ÜYE/Member	
ÜYE/Member Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL ÜYE	ÜYE/Member Prof. Dr. Sıddık KESKİN ÜYE/Member	ÜYE/Member  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL ÜYE/Member
 Prof. Dr. Atilla DÜRMÜŞ ÜYE/Member	 Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ ÜYE/Member	Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN ÜYE/Member
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV ÜYE/Member	 Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR ÜYE/Member	Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT ÜYE/Member
 Dr. Öğr. Üyesi Şükri ONALAN ÜYE/Member	 Vet. Hek. Kerem OĞRAK ÜYE/Member	Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET ÜYE/Member
 Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU ÜYE/Member		