

175676

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Berberis crataegina DC. KÖKLERİNDEN  
HAZIRLANAN DEKOKSİYONUN KÖPEKTE  
KAN ŞEKERİ ÜZERİNE AKUT ETKİSİ

FARMAKOLOJİ PROGRAMI  
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Yusuf SARIOĞLU

ANKARA, 1978

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Berberis crataegina DC. KÖKLERİNDEN  
HAZIRLANAN DEKOKSİYONUN KÖPEKTE  
KAN ŞEKERİ ÜZERİNE AKUT ETKİSİ

FARMAKOLOJİ PROGRAMI

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Yusuf SARIOĞLU

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ : Prof. Dr. S. OĞUZ KAYAALP

ANKARA, 1978

## Ö N S Ö Z

Tüm çalışmalarımnda değerli desteğini gördüğüm H.Ö. Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü Müdürü Sayın hocam Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'e, tezin hazırlanmasında büyük emeği geçen Sayın Doç. Dr. Rüşti Onur'a, bitkinin cins tayinini yapan Doç. Dr. Ekrem Sezik'e ve yetişmemde katkısı olan hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No</u>
<b>BÖLÜM I. GİRİŞ</b>	
I. 1. Bitkinin Toksonomideki Yeri ve Morfolojik Özellikleri .....	1
I. 2. Berberis crataegina DC.'nin İçerdiği Alkaloidler .....	1
A- Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri .....	1
B- Farmakolojik Özellikleri .....	5
I. 3. Berberinin Toksisitesi .....	6
I. 4. Berberinin Absorpsiyonu ve İtrafı .....	7
I. 5. Berberinin Tedavide Kullanılışı .....	7
I. 6. Çalışmanın Amacı .....	8
<b>BÖLÜM II. ARAÇ, GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	
II. 1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması .....	9
II. 2. Deney Hayvanlarının Pankreatektomi için Hazırlanması .....	9
II. 3. Kan Şekeri Tayini .....	10
II. 4. Kullanılan İlaçlar .....	12
II. 5. İlaçların Uygulanması .....	13
II. 6. Sonuçların Analizinde Kullanılan İstatistik Yöntemler .....	14
<b>BÖLÜM III. BULGULAR</b>	
III. 1. Açlık Kan Şekeri Üzerindeki Etki .....	16
III. 2. Glikoz İle Yükseltilmiş Kan Şekeri Üzerindeki Etki .....	16

III. 3. Glükagon ile Yükseltilmiş Kan Şekeri Üzerindeki	
Etki.....	16
III. 4. Adrenalin ile Yükseltilmiş Kan Şekeri Üzerindeki	
Etki .....	17
III. 5. Pankreatektomili Hayvanda Kan Şekeri Üzerindeki	
Etki .....	17
BÖLÜM IV. TARTIŞMA .....	23
ÖZET .....	26
KAYNAKLAR .....	27

## B Ö L Ü M İ

### GİRİŞ

#### I. 1. BİTKİNİN TOKSONOMİDEKİ YERİ VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ :

Çalışmamızın konusunu teşkil eden *Berberis crataegina* DC. Berberidaceae familyasındandır. Bu familyadaki bitkilerin çoğu Kuzey Yarımkürenin ılıman bölgelerinde yetişen, çok yıllık otsu bitkiler veya çalılardır. Yaprakları basit veya parçalı, çiçekleri ise aktinomorfüdür. Periantı 6-9 parçalı, stameni 4-18 tane dir. Anterler kapakla veya yarıklıla açılır. Ovaryum üst durumlu, tek gözlü, 1-3 karpellidir. Meyvası bakka veya kapsuladır. Memleketimizde 4 cins ve 8 türü yetişmektedir.

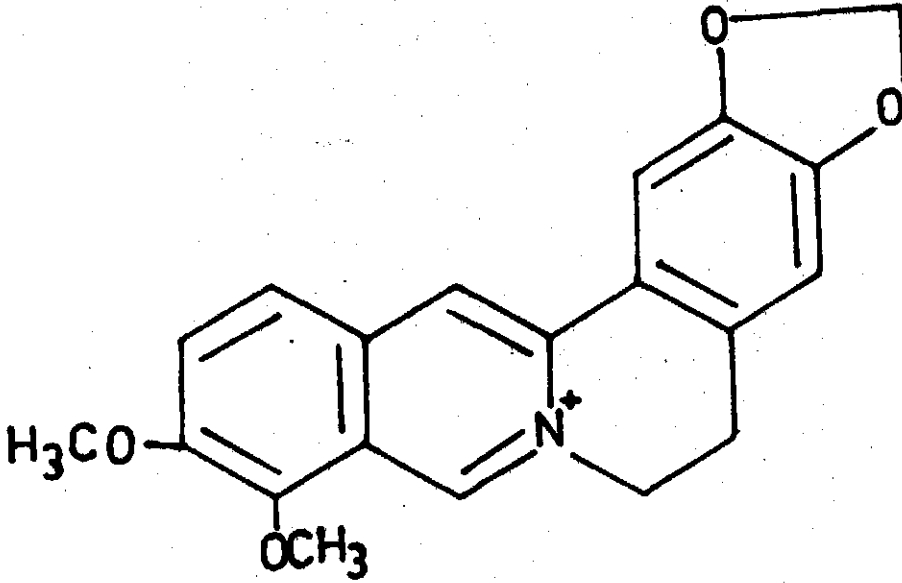
Bu familyanın içerdiği *Berberis* türü bitkilerin çalıları dikenli olup, yaprakları ovat, derimsi ve kenarları batıcı dişlidir. Her nodusta 3 (Bazen 1) kollu bir diken bulunur, bunun koltuğunda demet şeklinde yaprak taşıyan kısa sürgünler vardır. Kaliks üçer parçalı 2 halkadan, korolla üçer parçalı 2 halkadan yapılmıştır. 6 stamen vardır, anterler kapakla açılır, filamentlerin tabanında ikişer nektaryum bulunur. Meyva ovat bir bakkadır. Filamentlere dokunulduğu zaman derhal içe doğru kapanır, bu şekilde polen çiçeğe gelen böcek üzerine dökülür.

Çalışmamızın konusunu teşkil eden *Berberis crataegina* DC. Orta Anadolu da yaygın olarak bulunur. Meyvaları siyahtır. Bitkinin kökü berberin, palmatin, jatronizin magnoflorin isimli alkaloidleri taşır(1).

#### I. 2. *Berberis Crataegina* DC.' NİN İÇERDİĞİ ALKALOIDLER :

##### A. KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ :

## 1. Berberin



Berberinin kimyasal adı, 5,6- dihidro-9,10- dimetoksi benzo [ q ]- 1,3- benzodioksolo [ 5,6-a ] kinolizinyum veya 7,8,13,13a- tetrahidro- 9,10- dimetoksi- 2,3- (metilendioksi) berbinyum'dur. Molekül ağırlığı 336,37, erime noktası 145° C' dir (2).

Suda az çözünür, kuvaterner baz özelliğine sahip olup, alkali reaksiyon verir. Kloroform ve aseton ile kristalleşir. Sülfürik asit ve klorlu su ile muamele edildiği zaman birleşme yerinde kan kırmızısı halka meydana gelir. Berberin; Mayer reaktifi, potasyum iyodür, kromik asit, pikrik asit, platinik asit, sülfürik asit ve diğer asitlerin oldukça düşük solüsyonlarında ve bromlu su gibi hemen hemen bütün alkaloid çöktürücüleriyle çöker (3).

Berberin Sülfat (C<sub>20</sub> H<sub>18</sub> NO<sub>8</sub> S):

1 kısım 150 kısım suda çözünür. % 2'lik solüsyonu, normal serum ve kan ile temasa gelince kalın, ağır bir tortu verir (3).

Berberin hidroklorür (C<sub>20</sub> H<sub>19</sub> NO<sub>4</sub> Cl):

1 kısım 400 kısım suda çözünür. Suda çözünürlük, solüsyonun ısıtılmasıyla veya benzol ve alkolün ilavesiyle artar.

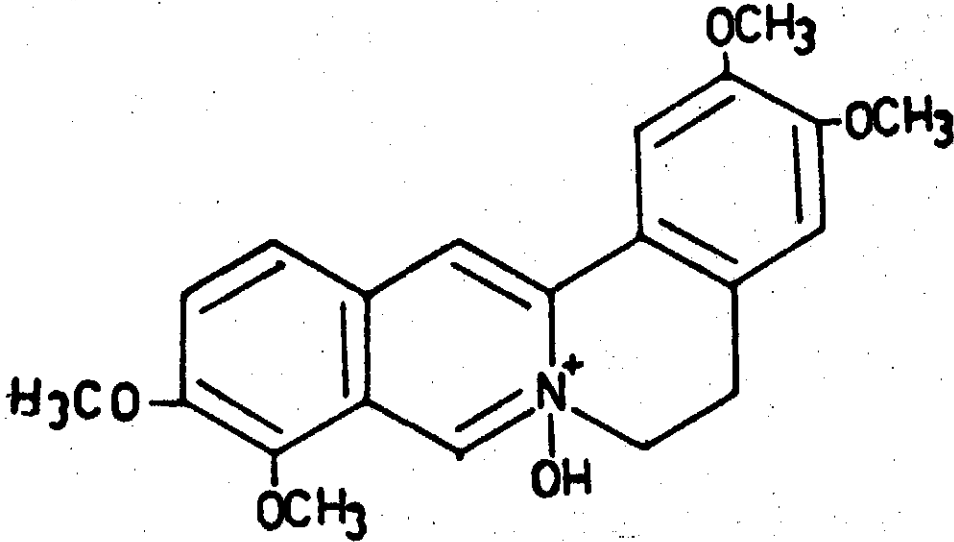
Berberin asid sülfat ( $C_{20} H_{19} NO_8 \cdot S$ ) :

1 kısmı 100 kısım suda çözünür. Alkolde az çözünür(2).

Berberin klorür dihidrat ( $C_{20} H_{18} NO_4 \cdot Cl \cdot 2H_2O$ ) : Soğuk suda az, kaynamış suda kolay çözünür. Pratik olarak soğuk alkol, eter ve kloroformda çözünmez (2).

Berberin sülfat trihidrat [ $(C_{20} H_{18} NO_4)_2 \cdot SO_4 \cdot 3 H_2O$ ] : Yaklaşık olarak 30 kısım suda ve alkolde çözünür.

## 2. PALMATIN :



Kimyasal adı, 5,6- dihidro-2,3,9,10- tetrametoksi benzo [ a.q ] kinolizinyum hidroksid veya 7,8,13,13a- tetradehidro -2,3,9,10- tetrametoksi berbinyum hidroksid'dir. Molekül ağırlığı 369,10 dur.

Palmatin iyodür ( $C_{21} H_{22} NO_4$ ) I : Sıcak suda ve alkolde az çözünür.

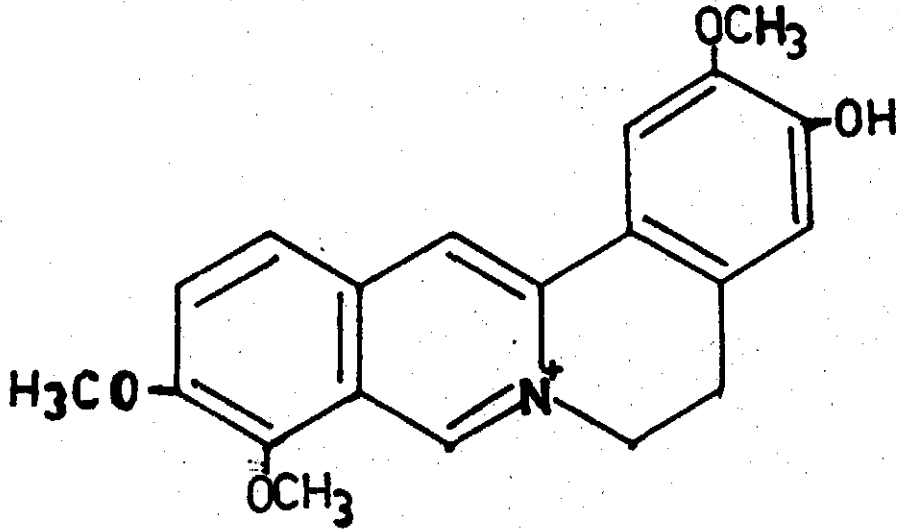
Palmatin klorür trihidrat [ $(C_{21} H_{22} NO_4) Cl \cdot 3H_2O$ ]: Sıcak su ve alkolde kolay çözünür.



Palmitin nitrat ( $C_{21}H_{22}NO_4 \cdot NO_3$ ) : Çözücülerin birçoğunda çözünür.

Palmitin sülfat pentahidrat [ ( $C_{21}H_{22}NO_4$ ) $_2 \cdot SO_4 \cdot 5H_2O$  ] :  
Suda ve alkolde çözünür(2).

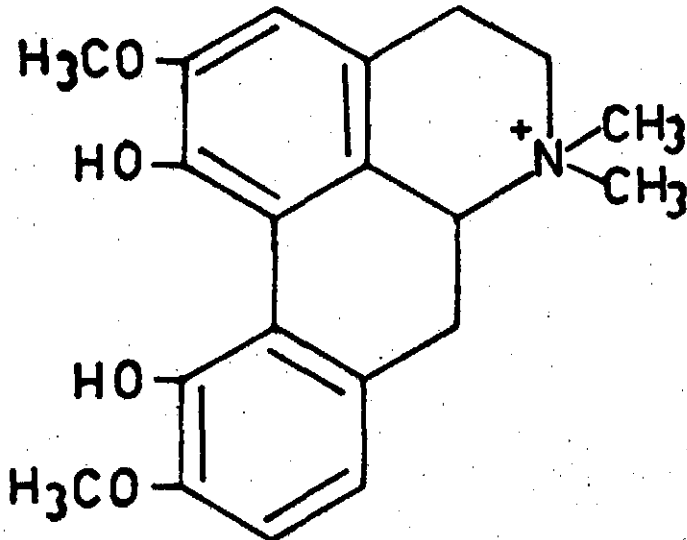
### 3. JATRORİZİN :



Kimyasal adı, 7,8,13,13a- tetradehidro-3- hidroksi-2,9,10- trimetoksi  
berbinyum'dur.

Molekül ağırlığı 338,39 dır (2).

### 4. MAGNOFLORİN :



Kimyasal adı, 5,6,6a,7- tetrahidro- 1,11- dihidroksi- 2,10- dime-  
toksi- 6,6- dimetil- 4H- di benzo (de,q ) kinolizinyum'dur. Molekül ağır-  
lığı 342,50 dir (2).

#### B. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ :

Bitkiden hazırlanan ekstrelerin şimdiye kadar incelenen farmakolo-  
jik etkilerinden berberin alkaloidinin sorumlu olduğu bildirildiğinden(3),  
berberinin farmakolojik özelliklerinden bahsedilecektir.

Anestezi edilmiş köpek, kedi, sıçan ve kurbağada berberinin dozla  
orantılı ve reversibl olarak kan basıncında düşme meydana getirdiği bil-  
dirilmiştir. Deney hayvanlarına berberinin tekrar verilmesinin taşiflak-  
siye neden olmadığı ve berberinin kan damarları üzerine direkt etkisiyle  
hipotansiyona sebep olduğu belirtilmiştir(4).

Deney hayvanlarında berberin taşikardiye neden olur. Acık göğüs  
preparatlarında ventrikül ve atriyum kasılmalarının amplitüdünü artardı-  
ğı bildirilmiştir(4).

Köpekte 10 mg/kg dozunda berberinin solunum hızını ve amplitüdünü  
artırdığı, daha yüksek konsantrasyonlarda ise başlangıçtaki stimülasyonu,  
solunum hareketlerinin durmasıyla sonuçlanan depresyonun takip ettiği bil-  
dirilmiştir. Köpekte gözlenen solunum stimülasyonunun, dolaşımda alkaloi-  
din çökmesiyle akciğerlerde teşekkül eden ufak embolilere(3) veya kan ba-  
sıncındaki düşmenin baroreseptörleri aktive etmesine bağlı olabileceği(4)  
bildirilmiştir.

Farelerde berberin santral sinir sistemi depresyonu belirtilerine  
sebeb olmakta(4), rektal temperaturü düşürmektedir(4,6). Yine farelerde  
pentobarbitalin yaptığı uyumayı potansiyalize etmektedir(5).

Berberinin sindirim sistemi üzerinde antispazmodik etkisi vardır(4). Yüksek konsantrasyonlarda ise mesane ve uterusun kasılmasını ve tonusunu artırmaktadır(3).

Berberinin % 1 ve % 2'lik solüsyonlarının lokal anesteziye sahip olduğu(4), % 0,5'lik solüsyonun ise kobay derisine lokal infiltrasyonunun derinin refleks cevaplarının yaklaşık 11 saat bloke olmasına ve kobayda korneal refleksin 5 dakika kaybolmasına neden olmaktadır(3).

1-3 mg dozlarında berberin, in vitro insan ve köpek kanında 500/ml heparinin antikoagulan etkisini nötralize ettiği, 10 mg/ml berberinin ise antikoagulan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir(7).

Berberinin (0,5 mg) trahom etkeni ile enfekte edilmiş yumurta embriyonlarında elementer cisimciklerin üremesini tamamen inhibe ettiği, mortaliteyi azalttığı ve berberinin bu etkisinin 1 mg sülfadiyazinin etkisine eşit olduğu belirtilmiştir(8).

Berberinin gerçek ve psödokolinesterazı inhibe ettiği, düşük dozlarda izole kobay ileumu üzerinde anjiyotensinin etkisini potansiyalize ettiği, yüksek dozlarda ise anjiyotensinin etkisini bloke ettiği bildirilmiştir(4).

1/80.000 konsantrasyonunda berberin modifiye edilmiş N.N.N. ortamında leishmania tropica'nın üremesini inhibe etmektedir(9).

### I. 3. BERBERİNİN TOKSİSİTESİ :

Kurbağaların anteriyor lenf bezine verildiği zaman berberinin minimum letal dozu 0.1 mg/kg ve tavşanlar için (s.k.) 100 mg/kg'dır(3).

Farelerde berberin sülfatın medyan letal dozu (LD<sub>50</sub>) 24.3 mg/kg olup, köpeklerde 45 mg/kg berberin sülfat (i.v.) ölüme neden olmamaktadır(4).

Tavşanlar ve farelerde postmortem incelemelerde; akciğerlerin tümüyle konjestif, kanamalı ve sert, atriyumların ileri derecede dilate, karaciğerin soluk ve sarımsı renkte olduğu bildirilmiştir(3).

#### I. 4. BERBERİNİN ABSORPSİYONU VE İTRAHI :

Alkaloid tuzlarının deri altından tamamen absorbe olduğu, insanda oral verilmesinden sonra 20-30 dakika içinde idrarda tespit edildiği, bu sonuca göre berberinin mide-barsak kanalından absorpsiyonun hızlı olduğu bildirilmiştir(3).

Oral yoldan verilmesi halinde absorpsiyondan sonra deney hayvanlarının idrar ve feçesinde berberinin çok az bulunduğu veya hiç bulunmadığı görülmüştür. Bu sonuca göre ilâcın vucutta tamamen yıkıldığı ve böbreklerden itrah edilmediği belirtilmiştir. İnsanlarda ise berberinin oral alınmasından sonra idrarda tayin edilebilir miktarlarda bulunduğu, dolayısıyla vücutta bir kısmının oksidasyona uğradığı belirtilmiştir(3).

#### I. 5. BERBERİNİN TEDAVİDE KULLANILIŞI :

Berberin içeren bitkiler Hintli ve Müslüman doktorlar tarafından diyaforetik ve stomaşık olarak kullanıldığı, sarılık, kronik dizanteri ve deri hastalıklarının tedavisinde yararlı olduğu ileri sürülmüştür(3,4). Memleketimizde de ateş düşürücü ve kuvvet verici olarak kullanıldığı belirtilmiştir(10).

Berberin sıtma vak'alarında denenmiş ve sıtmanın klinik semptomları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür(3).

Cilt layşmanyazisi (Şark çıbanı) tedavisinde berberin sülfatın % 2'lik solüsyonunun, yara alanına haftada 2-3 kez lokal enjeksiyonun antimon bileşiklerinden daha etkili olduğu(12), ayrıca CO<sub>2</sub> karı, kusturucu

tartar ve diğerk antimon bileşiklerine rezistan şark çıbanı vak'alarının berberin sülfat ile başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir(3).

Berberinin *Vibrio cholerae*'ya karşı bakteriyostatik etkisi olduğu(11), koleranın tedavisinde kloramfenikol ve tetrasiklin kadar başarıyla kullanılabileceği ileri sürülmüştür(12).

Farelerde, berberin hidroklorürün *Syphacia obvelata*'ya karşı antihelmintik etkisi piperazininki kadar güçlüdür. İnsanlarda askariyazis ve oksiyurazis tedavisinde kullanılabilir(13).

Berberinin iyi bir antidiyareyik ilaç olduğu (11,14) ve gastroenteriti olan 50 çocukta başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir(15).

#### I. 6. ÇALIŞMANIN AMACI :

Yurdumuzun iç ve güneydoğu anadolu bölgelerinde *Berberis crataegina* DC. kökleri suda kaynatılarak diabetes mellitus hastalığının tedavisinde halk ilâcı olarak kullanılmaktadır.

Literatür taramasında *Berberis crataegina* DC.'nin içerdiği alkaloidler ve dekoksionun kan şekeri üzerine etkisinin araştırılmadığı saptanmıştır. Bu nedenle, *Berberis crataegina* DC. köklerinden hazırlanan dekoksionun köpekte kan şekeri üzerine akut etkisinin araştırılması planlanmıştır.

## B Ö L Ö M   I I .

### ARAÇ , GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### II.1. DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI :

Deneylerde her iki cinsten 7-15 kg ağırlığında köpekler kullanıldı. Hayvanlar 30 mg/kg i.v. sodyum pentobarbital ile anesteziye edildikten sonra boynun sağ tarafı ve sağ bacağıın iç tarafı traş edildi. Vena jugularis trajesine uyacak şekilde longitudinal bir kesi yapılarak v. jugularis ortaya çıkarıldı ve 2-3 cm'lik bölümü kanüle edilmek üzere çevre dokulardan ayrıldı. İçleri 25 Ü/ml heparin içeren serum fizyolojik solüsyonu ile doldurulmuş polietilen kanül ven içine yerleştirilerek tespit edildi. Kanülün dışarda kalan serbest ucu bir kısıkaç ile tespit edildi. Ölçümler için gerekli olan kan örnekleri kanülün serbest ucuna tespit edilen 2 ml'lik enjektör vasıtasıyla alındı. Kanülden biriken kanın numuneye girmemesi için, numuneden önce 3-4 ml kan çekilerek atıldı. Polietilen kanüllerin pıhtılaşma nedeni ile tıkanmalarını ve kanüller içinde bulunması muhtemel olan pıhtıların sistemik dolaşıma karışmasını ve embolilere yol açmasını önlemek için numune alındıktan sonra kanül 2 ml serum fizyolojikle yıkandı.

Intravenöz enjeksiyonlar için sağ femoral ven kanüle edildi ve içi serum fizyolojik ile doldurulmuş bir büretilerle irtibatlandırıldı.

#### II. 2. DENEY HAYVANLARININ PANKREATEKTOMİ İÇİN HAZIRLANMASI :

Deneylerde her iki cinsten 8-12 kg ağırlığında köpekler kullanıldı. Hayvanlar 30 mg/kg i.v. sodyum pentobarbital ile anesteziye edildikten

sonra boynun ön tarafı, sağ bacağıın iç tarafı ve karnı traş edildi. Ameliyat masasına sırt üstü yatırıldı ve ayaklarından tespit edildi. Boynun ön tarafında, orta hatta yapılan longitudinal bir kesi ile trakea ortaya çıkarıldı ve kânüle edildi. İntravenöz enjeksiyonlar için sağ femoral ven kânüle edildi ve bir büretle irtibatlandırıldı. V. jugularise yerleştirilen polietilen kanül vasıtasıyla kan nümuneleri alındı.

Koter kullanılarak karın orta hattına longitudinal kesi yapıldı. Pankreas bulunduktan sonra çevre bağ dokusu diseke edildi, arteriya pankreatika, vena pankreatika ve duktus pankreatikus bağlanarak kesildi. Pankreas çıkarıldıktan sonra karın bölgesi tekrar dikildi.

### II. 3. KAN ŞEKERİ TAYİNİ :

Kan şekeri tayini Somogy-Nelson metoduna göre yapıldı (16).

#### A. Somogy-Nelson metodunun prensibi:

Molekül yapısında bir aldehit grubu içeren glikoz sıcak alkali ortamda bakırı indirger ve indirgenmiş bakır, arsenomolibdat ile ortamdaki glikoz konsantrasyonuyla orantılı olarak mavi renkte bir kompleks meydana getirir.

Bu metotta kan nümunelerindeki proteinleri çöktürmek için 0.3 N  $Ba(OH)_2$  ve % 5  $Zn SO_4$  solüsyonları kullanılır.

#### B. REAKTİFLER :

##### 1. % 5 $Zn SO_4$ solüsyonu:

50 g çinko sülfat bir miktar suda eritilir ve bir litreye tamamlanır.

##### 2. 0.3 N $Ba (OH)_2$ solüsyonu :

Bir litrelik behere 600 ml su konur ve 5 dakika kaynatılır. 47.2 g

kristal  $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$  ilave edilerek kaynatmaya tamamen çözülinceye kadar devam edilir ve bir litreye tamamlanır.

% 5  $Zn SO_4$  ile 0.3 N  $Ba (OH)_2$  solüsyonları indikatör olarak fenolftalein (% 0.1'lik) kullanılarak titre edilir.

3. Bakır sülfat tartarat reaktifi :

Bir litrelik behere 700 ml distile su konur ve 28 g anhidr dibazik sodyum fosfat ilave edilir, eriyinceye kadar karıştırılır. Bundan sonra sırasıyla 40 g kristal sodyum potasyum tartarat, 100 ml 1 N sodyum hidroksid, 80 ml % 10'luk bakır sülfat solüsyonu, 180 g anhidr sodyum sülfat ilave edilir. Katı maddelerin ilavesinden sonra eriyinceye kadar karıştırılır. Karışımın hacmi bir litreye tamamlanır.

4. Arsenomolibdat solüsyonu :

Bir litrelik balona 25 g amonyum molibdat konur ve 450 ml suda eritilir. 21 ml konsantre sülfürik asit ve 25 ml suda eritilmiş 3 g kristal sodyum asit arsenat sırasıyla ilave edilir. 48 saat  $37^{\circ}C$ 'de etüvde inkübe edildikten sonra kahverengi şişede saklanır.

5. % 0.25 benzoik asit solüsyonu :

100 ml'lik bir balondaki 50 ml kaynar distile su üzerine 250 mg benzoik asit ilave edilir ve karıştırılarak eritilir. Soğuduktan sonra 100 ml'ye tamamlanır.

6. Dekstroz standardı (1 mg/1 ml) :

100 ml'lik balona desikatörde kurutulmuş 100 mg dekstroz konur, 50 ml % 0.25'lik benzoik asitle karıştırılarak eritilir, distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.



C. METODUN UYGULANMASI :

Her biri 5 ml, distile su içeren 3 adet fiol alınır. Kör tüpüne 1 ml distile su, standart tüpüne 1 ml dekstroz standardı.

nümune tüpüne 1 ml kan konduktan sonra herbirine 2 ml çinko sülfat ve 2 ml baryum hidroksid ilave edilip karıştırılır. Tüpler 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir. 3 adet 25 ml'lik işaretli boğumlu tüp alınır ve herbirine santrifüj edilen tüplerin üzerinde kalan berrak kısımdan 1 ml konur. Üzerlerine 2 ml bakır fosfat-tartarat reaktifi ilave edilir ve karıştırılır. 20 dakika kaynar su banyosunda bırakılır. Soğutulduktan sonra üzerlerine 2 ml arseno-molibdat solüsyonu konur, karıştırılır ve 5 dakika kendi haline bırakıldıktan sonra hepsi distile su ile 25 ml'ye tamamlanır, karıştırılır ve Coleman tüplerine aktarılır. Spektrofotometrik analiz Bausch and Lomb Spectronic 20 spektrofotometresinde 540<sub>mμ</sub>'da yapılmıştır.

Ç. HESAPLAMA :

Nümunenin kan şekeri aşağıdaki formüle göre hesap edilmiştir.

$$A = \frac{OD_N}{OD_S} \times 100$$

A = 100 ml kanda mg kan şekeri

OD<sub>N</sub> = Nümunenin absorbanası

OD<sub>S</sub> = Dekstroz standardının absorbanası

II. 4. KULLANILAN İLAÇLAR :

1. % 2'lik Berberis crataegina DC. kökü dekoksasyonu:

Berberis crataegina DC.'nin kurutulmuş ve ufalanmış köklerinden 2 g

tartılıp ağız iyi kapalı bir kap içine konur. Üzerine hesaplanmış miktarda kaynar su ilâve edilir ve kaynar su banyosunda 30 dakika ısıtılır. Sıcak iken sıkılır, 40°C'ye kadar soğuması için beklenir ve süzülür. Eksilen su miktarı kadar kaynamış soğumuş su, drog üzerine dökülerek istenilen miktara tamamlanır.

2. Kristal glükagon (11y) :

Serum fizyolojikte çözüldü, 50 µg/ml'lik solüsyon halinde kullanıldı.

3. Distile suda çözülmüş % 50'lik glikoz solüsyonu.

4. % 0.1'lik adrenalin solüsyonu :

Baz ağırlığı üzerinden % 0.1 adrenalin bitartarat solüsyonu hazırlandı ve oksidasyonu önlemek için içine % 2 oranında sodyum metabisulfit ilâve edildi.

II.5. İLAÇLARIN UYGULANMASI :

Bütün deneyler 12 saat önceden aç bırakılmış köpekler üzerinde yapıldı. Deney hayvanları anestezi edildikten sonra açlık kan şekeri numunesi alındı . Glikoz (500 mg/kg, i.v.), kristal glükagon( 50 µg/kg, i.v.) ve adrenalin (2µg/kg, i.v.) ile yükseltilmiş kan şekeri üzerine % 2'lik Berberis crataegina DC. kökü dekoksasyonun etkisi incelendiği deneylerde, açlık kan şekeri numunesi alındıktan sonra kan şekeri düzeyini yükseltmek için kullanılan ilaç enjekte edildi. Enjeksiyonun başlangıcı deneyin başlama zamanı(0.dakika) olarak kabul edildi. Pankreatektomili köpeklerde ise, operasyonun bitiminden sonra 30 dakika beklenildi ve kan numunesi alınarak deneye başlandı. Deney süresince başlangıçtan sonra 5., 20., 35., 50., 65., 95. ve 125. dakikalarda kan numunesi alındı ve deney başlangıcında (ilaçtan önce) alınan kan numunesindeki değerin yüzdesi olarak

ifade edildi. Ortalama değerler üzerinden grafik çizildi. Kontrol deneyler ve dekoksasyon verilerek yapılan deneyler ayrı köpeklerde yapıldı.

% 2'lik berberis crataegina DC. kökü dekoksasyonu kan şekerini yükseltmek için kullanılan ilâçlardan hemen sonra i.v. yoldan verildi; enjeksiyon 5-10 dakika sürdü. Verilen miktar, kan şekerinin glikoz solüsyonu ile yükseltildiği deneylerde 15 ml/kg, diğer etkenlerle yükseltildiği deneylerde içe 10 ml/kg'dir. Ayrıca başka bir madde verilmeden tek başına, 15 ml/kg dekoksasyon verilerek kan şekeri üzerindeki etkisi incelendi.

## II. 6. SONUÇLARIN ANALİZİNDE KULLANILAN İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ:

Ortalama ve standard hata bilinen istatistik yöntemlerle hesaplandıktan sonra grup ortalamaları arasındaki farkın önem kontrolü "Student'in t testi " ile incelendi.

### 1. Grup ortalamasının hesaplanması ( $\bar{X}$ ) :

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$\bar{X}$  = Ortalama  
 $X$  = Grup içindeki bireysel değerler  
 $n$  = Deney sayısı

### 2. Standard hatanın hesaplanması ( $S_{\bar{x}}$ ) :

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n(n-1)}}$$

### 3. "t" deęerinin hesaplanması :

$$t = (\bar{x}_a - \bar{x}_b) \sqrt{\frac{(n_a + n_b - 2) (n_a \cdot n_b)}{[\sum (x_a - \bar{x}_a)^2 + \sum (x_b - \bar{x}_b)^2] (n_a + n_b)}}$$

$\Sigma (x_a - \bar{x}_a)^2$  = a grubundaki bireysel değerlerinin grup ortalamasından farkının kareleri toplamı.

$\Sigma (x_b - \bar{x}_b)^2$  = b grubundaki bireysel değerlerinin grup ortalamasından farkının kareleri toplamı.

$n_a$  = a grubundaki deney sayısı

$n_b$  = b grubundaki deney sayısı

$(n_a + n_b - 2)$  = serbestlik derecesi

Hesaplanan " t " değerine isabet eden " p " değeri, t - tablosundan bulundu.  $p < 0.05$  ise karşılaştırılan grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğuna hükmedildi.

## B Ö L Ü M III

### BULGULAR

#### III. 1. AÇLIK KAN ŞEKERİ ÜZERİNDEKİ ETKİ :

Anestezi altındaki hayvanlarda 15 ml/kg dekoksion 5., 35., 50., 65., 95. ve 125. dakikalarda kan şekerini kontrol grubuna oranla düşürmüştür. 20. dakikada alınan numunelerde ise kan şekerinin artmış olduğu görülmüştür (Şekil 1). Yalnız 50. dakikada kan şekerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

#### III. 2. GLİKOZ İLE YOKSELTİLMİŞ KAN ŞEKERİ ÜZERİNDEKİ ETKİ :

Anestezi altındaki hayvanlarda glikoz (500 mg/kg, i.v.) ile yükseltilmiş kan şekerini, dekoksion (15 ml/kg, i.v.) 5., 20., 65., 95. ve 125. dakikalarda kontrol grubuna oranla düşürmüştür. 35. ve 50. dakikalarda alınan numunelerde ise kan şekerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2). Değişik zamanlarda kan şekerinde gözlenen düşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

#### III. 3. GLOKAGON İLE YOKSELTİLMİŞ KAN ŞEKERİ ÜZERİNDEKİ ETKİ :

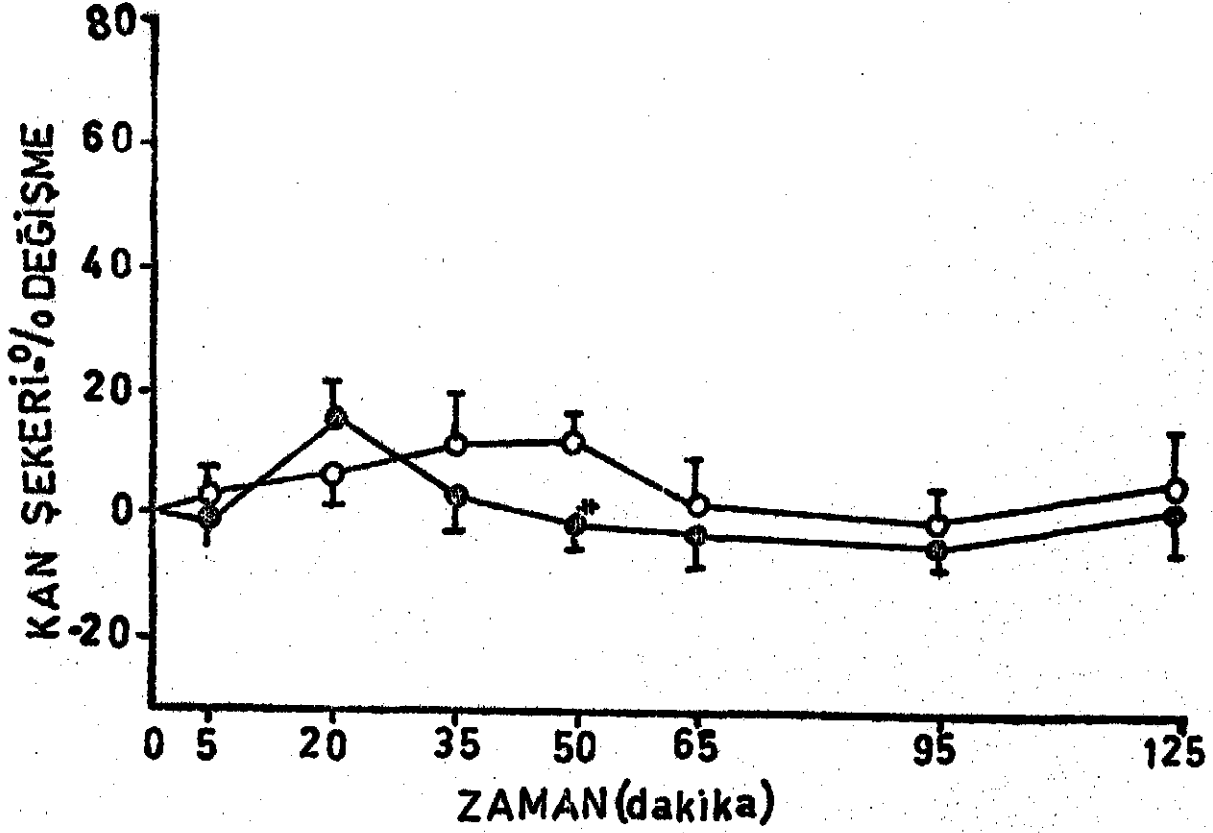
Anestezi altındaki hayvanlarda glukagon (50 µg/kg, i.v.) ile yükseltilmiş kan şekerini, dekoksion (10 ml/kg, i.v.) 5., 20., 35., 50., 65., 95. ve 125. dakikalarda kontrol grubuna oranla düşürmüştür (Şekil 3). Yalnız 125. dakika kan şekerinde gözlenen düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

#### III. 4. ADRENALİN İLE YÜKSELTİLMİŞ KAN ŞEKERİ ÜZERİNDEKİ ETKİ :

Anestezi altındaki hayvanlarda adrenalin (2 µg/kg, i.v.) ile yükseltilmiş kan şekerini, dekoksasyon (10 ml/kg, i.v.) 20., 35. ve 125. dakikalarda kontrol grubuna oranla düşürmüştür. 5., 50., 65. ve 95. dakikalarda ise kan şekerinde artma olmuştur (Şekil 4). Değişik zamanlarda kan şekerinde gözlenen düşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

#### III. 5. PANKREATEKTOMİLİ HAYVANDA KAN ŞEKERİ ÜZERİNDEKİ ETKİ :

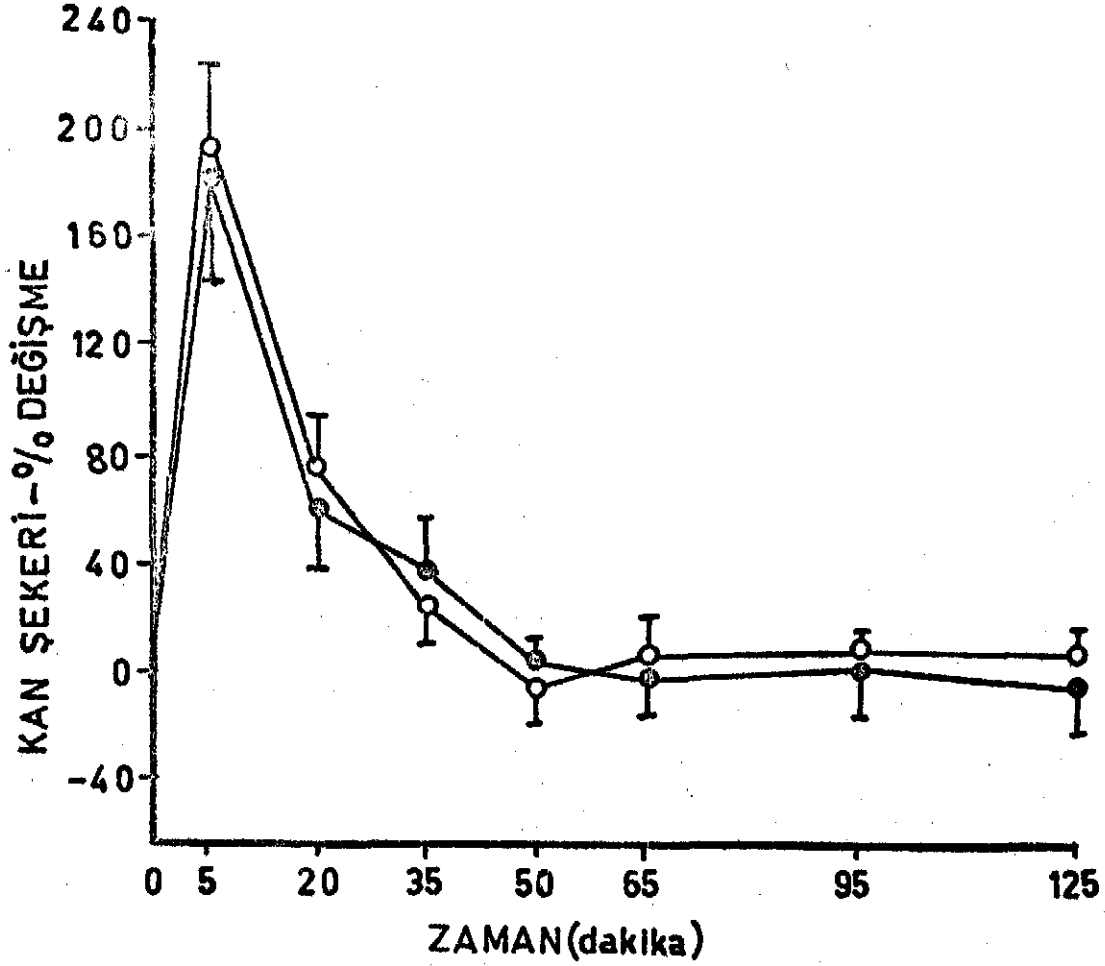
Anestezi altındaki hayvanlarda pankreatektomi sonucu yükselmiş kan şekerini dekoksasyon (10 ml/kg, i.v.) 30., 45., 60., 75., 90., 120. ve 150. dakikalarda düşürmüştür (Şekil 5). Yalnız 120. dakika kan şekerinde gözlenen düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



○—○ Kontrol

●—● 15 ml/kg dekoksyon.

Şekil 1. Açlık kan şekeri üzerine *Berberis crataegina* DC. köklerinden hazırlanan dekoksyonun etkisi. Grafikte gösterilen değerler 4 deneyin ortalamasını göstermektedir ve açlık kan şekerinin yüzdesi olarak verilmiştir. Dikey çubuklar standard hatayı belirlemektedir. Yıldız kontrol grubuna göre dekoksyon verilmiş deney hayvanlarının kan şekerinde meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

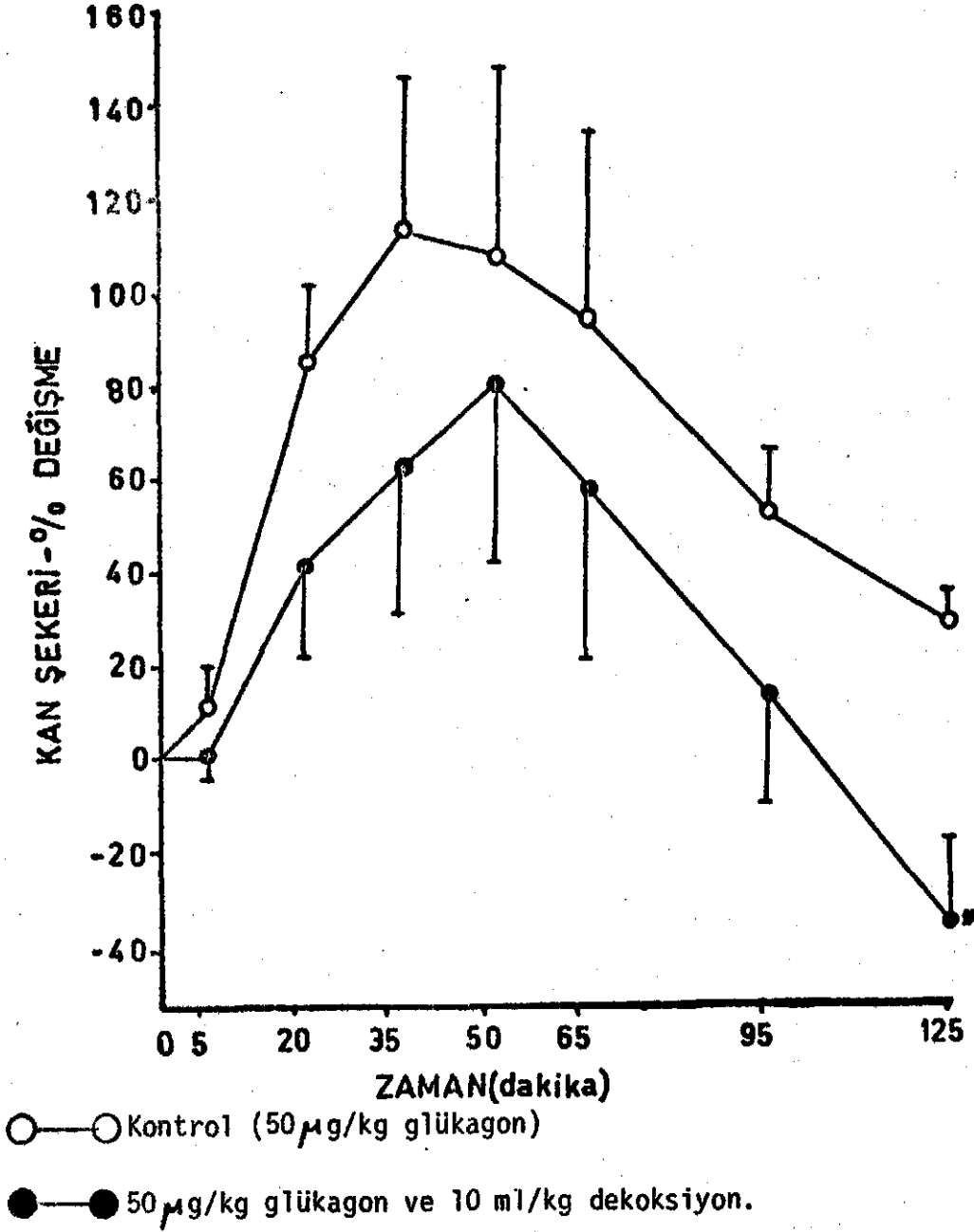


○—○ Kontrol (500mg/kg/glikoz)

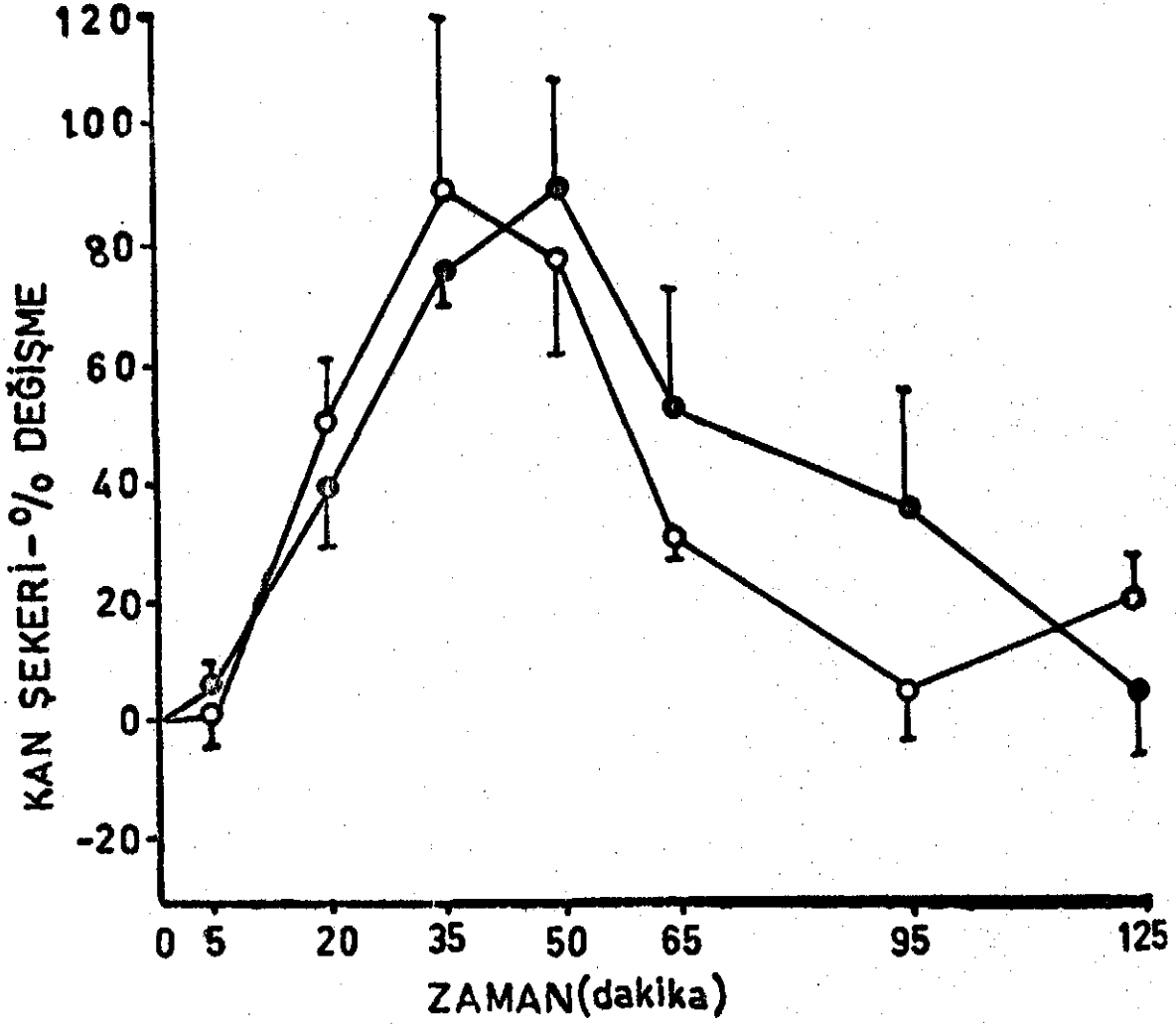
●—● 500 mg/kg glikoz ve 15 ml/kg dekoksion.

Şekil 2. Glikoz ile yükseltilmiş kan şekeri üzerine *Berberis crataegina* DC. köklerinden hazırlanan dekoksiyonun etkisi. Grafikte gösterilen değerler 4 deneyin ortalamasını göstermektedir ve açlık kan şekerinin yüzdesi olarak verilmiştir. Dikey çubuklar standard hatayı belirlemektedir.



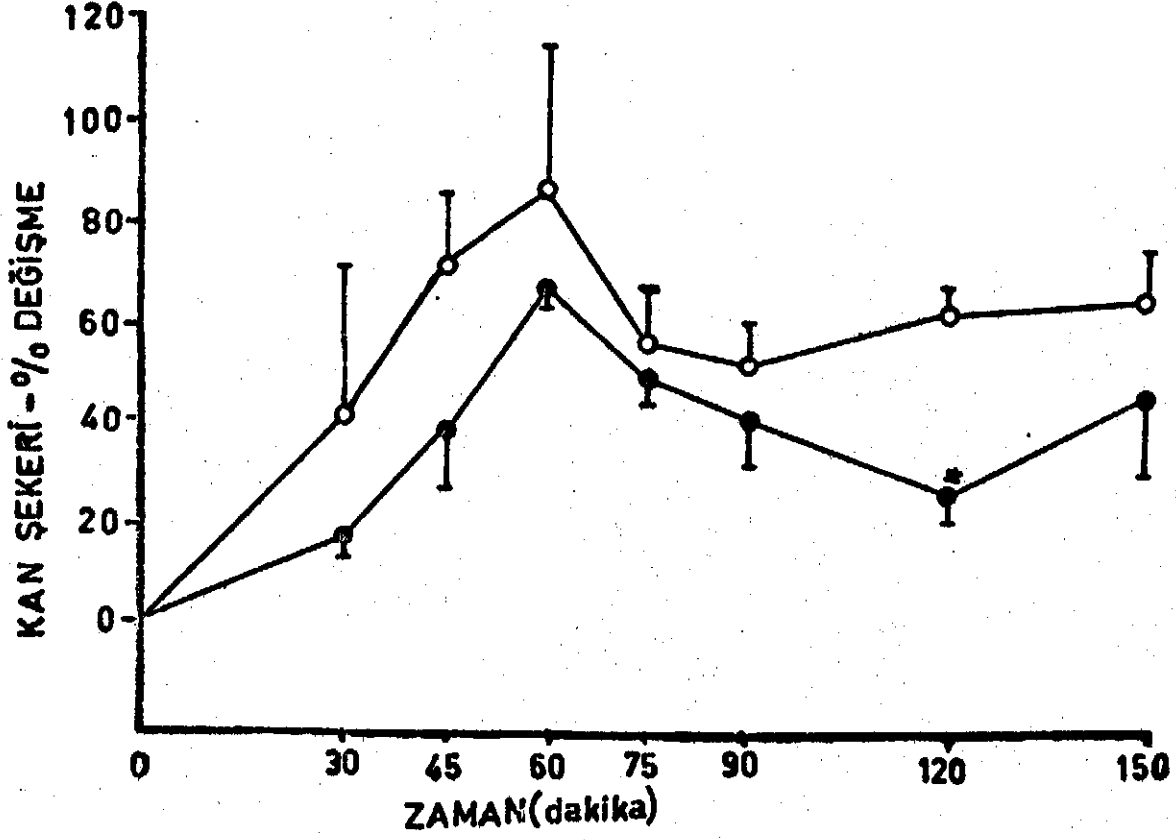


Şekil 3. Glükagon ile yükseltilmiş kan şekeri üzerine *Berberis crataegina* Dc. köklerinden hazırlanan dekoksionun etkisi. Grafikteki değerler 4 deneyin ortalamasını göstermektedir ve açlık kan şekerinin yüzdesi olarak verilmiştir. Dikey çubuklar standart hatayı belirlemektedir. Yıldız kontrol grubuna göre dekoksion verilmiş deney hayvanlarının kan şekerinde meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.



- Kontrol (2 µg/kg adrenalin)  
●—● 2 µg/kg adrenalin ve 10 ml/kg dekoksion

Sekil 4. Adrenalin ile yükseltilmiş kan şekeri üzerine Berberis cretaegina DC. köklerinden hazırlanan dekoksionun etkisi. Grafikteki değerler 3 deneyin ortalamasını göstermektedir ve açlık kan şekerinin yüzdesi olarak verilmiştir. Dikey çubuklar standard hatayı belirlemektedir.



○—○ Kontrol (Pankreatektomi)

●—● Pankreatektomi ve 10 ml/kg dekoksiyon

Şekil 5. Pankreatektomili hayvanda kan şekeri üzerine Berberis crataegina DC. köklerinden hazırlanan dekoksiyonun etkisi. Grafikteki değerler 2 deneyin ortalamasını göstermektedir ve açlık kan şekerinin yüzdesi olarak verilmiştir. Dikey çubuklar standard hatayı belirlemektedir. Yıldız kontrol grubuna göre dekoksiyon verilmiş deney hayvanlarının kan şekerinde meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

## B Ü L Ü M İ V ,

### TARTIŞMA

Berberis crataegina DC.'nin içerdiği alkaloidlerin ve köklerinden hazırlanan dekoksiyonun değişik fizyolojik parametreler üzerindeki etkileri araştırılmakla beraber kan şekeri üzerine olan etkisi henüz araştırılmamıştır. Bu tez çalışmasında bitki köklerinden hazırlanan dekoksiyonun açlık ve yükseltilmiş kan şekeri üzerine etkisi araştırılmış ve elde edilen sonuçların değerlendirilmesi yapılmıştır.

Yapılan akut deneylerde dekoksiyonun açlık kan şekeri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Halk arasında bitkiden hazırlanan ekstreler diabetes mellituslu kişiler tarafından kullanılmaktadır. Bu kişilerde kan şekeri düzeyinin yüksek olması nedeniyle deney hayvanlarında değişik etkenler kullanılarak yükseltilmiş olan kan şekeri üzerine dekoksiyonun etkisi araştırılmıştır.

Kan şekerini yükseltmek için deney hayvanlarına glikoz, adrenalin ve glükagon verilmiş ayrıca pankreatektomi yapılmıştır. Bu maddelerin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri birbirinden farklı olması nedeniyle etkilerinden kısaca bahsetmek yerinde olacaktır.

Glikozun damara verilmesi direkt olarak kan şekerini artırmakla beraber periferik dolaşımda glikozun yüksek konsantrasyonda bulunması pankreastan insülin salgılanmasını stimüle eden en önemli faktördür(18). İnsülin salgılanmasının artması ve glikozun metabolize edilmesi sonucu kan şekerinde zamanla düşme olacaktır.

Adrenalin karaciğere direkt etkisi ile glikojenin glikoza yıkılmasını hızlandırır bu etkiye karbonhidrat olmayan maddelerden glikojen sentezini stimüle etmesinde katkısı vardır. Kasa direkt etkisiyle kas glikojeninin laktik aside dönüşümünü hızlandırır. Böylece kanda hiperlaktik asidemi oluşur, laktik asitte karaciğerde glikojene çevrilir. Ayrıca  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler vasıtasıyla pankreasa direkt etki ederek insülin salgılanmasını inhibe etmekle beraber  $\beta$ -adrenerjik reseptörler vasıtasıyla insülin salgılanmasını stimüle eder(17). Adrenalinin bu etkileri sonucu kan şekerinde yükselme olur.

Glükagon karaciğerdeki adenilsiklazı stimüle ederek fosforilazın aktivasyonuna neden olur. Böylece karaciğerde glikojenolizi artırarak kanın glikoz düzeyini yükseltir(19).

İlk defa 1889'da köpeğin pankreasının cerrahi yolla çıkarılması- nın diyabetle sonuçlandığı gösterilmiştir(18). Pankreatektomi sonucu pankreasın  $\beta$ -hücreleri tarafından yapılan insülinin periferik dolaşımdan uzaklaştırılması kan glikoz düzeyinin yükselmesiyle sonuçlanır.

Adrenalin (i.v.) ve glikoz (i.v.) vererek kan şekerini yükselttiğimiz deneylerde dekoksasyonun 125 dakikalık süre içinde kan şekerini anlamlı olarak düşürücü etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu sonuca göre dekoksasyonun adrenalin ve glikoz ile karbonhidrat metabolizması düzeyinde etkileşmediğini söyleyebiliriz.

Glükagon (i.v.) ve pankreatektomi ile kan şekerini yükselttiğimiz deneylerde dekoksasyonun gözlenen süre içinde kan şekerini düşürdüğünü yalnız 120. ve 125. dakikalardaki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca glükagon ve dekoksasyonu beraber verdiğimiz bir deneyde değerlerin çok düşük bulunmasının grup ortalamasını azalttığını

belirtmekte faydalı olacaktır. Deneylerden elde edilen sonuçlara göre dekoksionun glükagon ve pankreatektomi ile yükseltilmiş kan şekeri düzeyini akut olarak düşürücü bir etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.

Bu araştırmada dekoksionun açlık ve yükseltilmiş kan şekeri üzerinde akut bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ancak halk arasında bitkiden hazırlanan ekstreler oral yolla ve kronik olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, bitkinin içerdiği maddelerin sindirim sisteminde metabolize edileceği ve asıl etkinin bu metabolitler üzerinden veya aktif maddelerin birikici etkilerinden dolayı kan şekerinde düşmeye neden olabileceği düşünülebilir.

## Ö Z E T

Berberis crataegina DC. köklerinden hazırlanan % 2'lik dekoksiyonun köpekte kan şekerine akut etkisi incelenmiştir.

Deneylerden elde ettiğimiz sonuçlara göre :

- 1- Kullanılan dozda dekoksiyon kan şekerini düşürücü etkisi yoktur.
- 2- Kan şekerini yükselten çeşitli mekanizmaları etkilememektedir.

## K A Y N A K L A R

1. Çubukçu, B. : Les alcaloïdes quaternaires de *Berberis crataegina* DC. et de *B. cretica* L. *Plantes medicinales et phytotherapie* 2: 272, 1968.
2. Windholz, M. : *The Merck Index*, 9<sup>th</sup> Edition, Rahway, New Jersey, 1976.
3. Chopra, R. N. ve Dikshit, B.B.: Pharmacological action of berberine. *Ind. Jour. Med. Res.* 19: 1193, 1932.
4. Sabir, M. ve Bhide, N.K. : Study of some pharmacological actions berberine. *Ind. Jour. Physiol. Pharmacol.* 15: 11, 1971.
5. Shanbhag, S. M., Kulkarni, H.J. ve Gaitonde, B.B.: Pharmacological actions of berberine on the central nervous system. *Jap. J. Pharmac.* 20 : 482, 1970.
6. Mardikar, B.R., Moholkar, A.L. ve Joglekar, G. V.: A report on the behavioral studies in albino mice with berberine sulfat. *Ind. J. Med. Sci.* 27: 540, 1973.
7. Sabir, M.ve Bhide, N.K.: In vitro antiheparin action of berberine on the dog and human blood. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 15: 97, 1971.
8. Sabir, M., Mahajan, V.M., Mohapatra, L.N. ve Bhide. N.K.: Experimental study of the antitrachoma action of berberine. *Ind. J. Med. Res.* 64 : 1160, 1976.
9. Das Gupta, B.M. ve Dikshit, B.B.: Berberine in the treatment of oriental sore. *Ind. Med. Gaz.* 64 : 67, 1929.
10. Baytop, T. : *Farmakognozi*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, s. 102, Baha, İstanbul, 1971.



11. Dutta, N.K., Marker, P.H. ve Rao, N.R.: Berberine in toxin-induced experimental cholera. Br. J. Pharmac. 44: 153, 1972.
12. Dutta, N.K. ve Panse, M.V. : Usefulness of berberine (an alkaloid from *Berberis aristata*) in the treatment of cholera (experimental). Ind. J. Med. Res. 52 : 732, 1962.
13. Singhal, K.C. : Anthelmintic activity of berberine hydrochloride against *Syphacia obvelata* in mice. Ind. J. Exp. Biol. 14 : 345, 1976.
14. Sharda, D.C. : Berberine in the treatment of diarrhoea of infancy and childhood. J. Ind. Med. Ass. 54 : 22, 1970.
15. Desai, A.B., Shah, K. M. ve Shah, D.M.: Berberine in treatment of diarrhoea. Indian Pediatrics. 8 : 462, 1971.
16. Frankel, S., Reitman, S. ve Sonnenwirth, A.C. : Gradwohl's clinical Laboratory Methods and Diagnosis. 7 th. Edition. Mosby, St. Lois, 1970.
17. Goth, A. : Medical Pharmacology. 8 th. Edition. Mosby, St. Louis, 1976.
18. Goodman, L. S. ve Gilman, A.: The pharmacological Basis of Therapeutics. 5 th. Edition, Macmillan, New York, 1975.
19. Aras, K. : Klinik Biokimya. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Yayınlarından, S. 246, A. O. Basımevi, Ankara, 1970.

