

TÜRKİYE’DE HALK ARASINDA DİABETES MELLİTUS  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN *Arctium lappa* EKSTRELERİNİN  
STZ İLE HİPERGLİSEMİ YAPILMIŞ SIÇANLARIN KAN GLİKOZ  
SEVİYELERİNE ETKİLERİ

Halil İbrahim TANRIKULU

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Şubat– 2009

TÜRKİYE’DE HALK ARASINDA DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
*Arctium lappa* EKSTRELERİNİN STZ İLE HİPERGLİSEMİ YAPILMIŞ SIÇANLARIN  
KAN GLİKOZ SEVİYELERİNE ETKİLERİ

Halil İbrahim TANRIKULU

Dumlupınar Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Biyoloji Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT

Şubat- 2009

**KABUL ve ONAY SAYFASI**

Halil İbrahim TANRIKULU'nun YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Türkiyede halk arasında diabetes mellitus tedavisinde kullanılan *Arctium lappa* eksterelerinin stz ile hiperglisemi yapılmış sıçanların kan glikoz seviyelerine etkileri" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

18.02.2009

Üye : Prof.Dr.M.Sabri ÖZYURT



Üye : Prof.Dr.Hayri DAYIOĞLU



Üye : Doç.Dr.Ali CİMBİZ



Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun .... / .... /2009 gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atalay KÜÇÜKBURSA  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**TÜRKİYEDE HALK ARASINDA DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE  
KULLANILAN *Arctium lappa* EKSTERELERİNİN STZ İLE HİPERGİLİSEMİ  
YAPILMIŞ SIÇANLARIN KAN GLİKOZ SEVİYELERİNE ETKİLERİ**

Halil İbrahim TANRIKULU

Biyoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2009

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT

**ÖZET**

Türkiye’de *Arctium lappa* özütleri halk tarafından diabetes mellitus tedavisi için kullanılmıştır. Bu yüzden, dekoksasyonla hazırlanmış *Arctium lappa* kök özütlerinin streptozotosin(STZ) ile uyarılmış diyabetik sıçanların kan glikoz seviyeleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmada 210-255gr ağırlığında 49 adet Wistar türü sıçan kullanılmıştır. Çalışmada ikisi kontrol olmak üzere 7 grup hazırlanmıştır. Diyabet, tek doz streptozotosinin(70mg/kg) intraperitoneal uygulanmasıyla oluşturulmuştur. STZ uygulanmasından 3 gün sonra 4 gruba 14 günlük tedavi süresince oral olarak 50, 100, 250 ve 500 mg/kg/gün *Arctium lappa* özütü verilmiştir. Pozitif kontrol grubu olarak kabul edilen gruba, her gün oral olarak 600µg/kg/gün glibenklamid verilmiştir. Özüt verilmesinden 0.5, 1, 2, 4 ve 24 saat sonra ve 1, 5, 8, 11 ve 14. günlerde açlık kan şekerleri ölçülmüştür. Tek doz 100 ve 250 mg/kg özüt verildikten 24 saat sonra kan glikoz seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenirken 500 mg/kg dozunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (P<0.001). Çalışmanın sonunda 100 mg/kg dozunda görülen anlamlı düşüş (P<0.001) glibenklamid uygulanan gruba aynı düzeyde olmuştur. 500 mg/kg dozunda özüt uygulanan grupta diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabetik durum kötüleşmiştir (P<0.001). Verilerimiz *Arctium lappa*’nın kan glikoz seviyelerini doza bağlı olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğünün göstergesidir. Sonuç olarak *Arctium lappa* özütlerinin antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler :** *Arctium lappa*, antidiyabetik etki, streptozotosin, sıçan

**EFFECTS OF *Arctium lappa* EXTRACTS WHICH WERE USED ON TREATMENT OF  
DIABETES MELLITUS IN TURKISH FOLK MEDICINE ON STZ INDUCED  
HYPERGLICEMIA ON RATS BLOOD GLUCOSE LEVELS**

Halil İbrahim TANRIKULU

Department of Biology, M.S. Thesis, 2008

Thesis Supervisor: Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT

**ABSTRACT**

*Arctium lappa* extracts have traditionally been used in the treatment of diabetes mellitus in Turkey. Therefore, we aimed to investigate the effects of *Arctium lappa* root extracts which prepared by decoction on STZ induced diabetic rats blood glucose levels. In this study, 49 Wistar breed rats which were 210-255 gr were used. The animals were divided into seven groups, two of which were control. Diabetes was induced by a single dose intraperitoneal injection of Streptozotocin (70mg/kg). Three days after STZ inducing, 50, 100, 250 and 500 mg/kg/day *Arctium lappa* extracts were orally administrated to four groups during fourteen-day treatment. 600µg/kg/day glibenclamide was given orally everyday to a group selected as a positive control. Fasting blood levels were determined at 0.5, 1, 2, 4 and 24 hours after extract administration and then after 1, 5, 8, 11 and 14 days. After a single dose of extract at doses of 100 and 250 mg/kg showed a significant reduction in the blood glucose level after 24 hours, where the extract at a dose of 500 mg/kg showed a significant increase ( $P<0.001$ ). At the end of study the extract dose of 100 mg/kg showed a significant reduction ( $P<0.001$ ) in the blood glucose comparable with that of glibenclamide treated group. 500 mg/kg dose of extract was aggravated diabetic condition ( $P<0.001$ ) comparable with diabetic controls. Our data indicated that *Arctium lappa* reduced blood glucose levels significantly in dose-dependent manner. As a result, it is suggested that *Arctium lappa* extracts have antidiabetic activities.

**Key Words:** *Arctium lappa*, antidiabetic effect, Streptozotocin, rat.

## TEŞEKKÜR

Tez konumu seçmemde, çalışmalarımda bana yol gösteren ve her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT'a ve

Çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Fizik Tedavi Bölüm başkanı Doç. Dr. Ali CİMBİZ'a ve Ahievran Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Yusuf Özay'a;

Deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü araştırma görevlisi Dr. M. Kasım ÇAYCI'ya, deney hayvan laboratuvarı çalışanı Ahmet DALYANOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında her zaman destek olan değerli eşim Gülhan TANRIKULU'na;

Hayatımın her aşamasında yanımda olan maddi ve manevi her türlü desteği esirgemeyen değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

**Halil İbrahim TANRIKULU**

**Şubat 2009**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	1
1.1. Giriş .....	1
1.2. Önceki Çalışmalar .....	2
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Diabetes Mellitus (DM).....	5
2.1.1.Diabetes Mellitus'un Tarihçesi.....	5
2.1.2 Diabetes Mellitus'un Tanımı.....	5
2.1.3.Diabetes Mellitus Sıklığını Etkileyen Faktörler.....	6
2.1.3.1. <u>Diyabet Yaygınlığında Coğrafyanın Rolü</u> .....	6
2.1.3.2 <u>Yaş ve Cins</u> .....	6
2.1.3.3. <u>Kalıtım</u> .....	6
2.1.3.4. <u>Şişmanlık</u> .....	6
2.1.3.5. <u>Gebelik</u> .....	7
2.1.3.6. <u>Çevre faktörleri</u> .....	7
2.1.4 Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması.....	7
2.1.4.1 <u>Tip I diyabet(1DDM)</u> .....	8
2.1.4.2 <u>Tip II diyabet (N1DDM)</u> .....	9
2.1.4.3 <u>Gestasyonel diabetes mellitus</u> .....	10

## İÇİNDEKİLER (DEVAMI)

	<u>Sayfa</u>
2.1.5.Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT).....	11
2.2.Diyabetin Komplikasyonlar.....	11
2.2.1.Akut Komplikasyon.....	11
2.2.1.1. <u>Hipoglisemik koma</u> .....	11
2.2.1.2. <u>Diyabetik ketoasidoz</u> .....	12
2.2.1.3. <u>Hiperosmolar nonketotik koma</u> .....	12
2.2.2. Kronik Komplikasyonlar.....	12
2.2.2.1. <u>Diyabetik Retinopati</u> .....	13
2.2.2.2. <u>Diyabetik Nefropati</u> .....	14
2.2.2.3. <u>Diyabetik Nöropati</u> .....	14
2.2.2.4. <u>Amputasyon</u> .....	14
2.3.Diyabette Kullanılan Tedavi Yöntemleri.....	14
2.3.1.Diyet tedavisi .....	15
2.3.2.Eğitim.....	15
2.3.3.Egzersiz.....	15
2.3.4.İlaç Tedavisi.....	16
2.3.4.1. <u>insülin tedavisi</u> .....	16
2.3.4.2. <u>insülin tedavisinin komplikasyonları</u> .....	17
2.3.4.3. <u>Oral antihiperglisemik ilaçlar</u> .....	18
2.3.5. Adacık nakli.....	19
2.4.Türkiye’de halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan bazı bitkiler.....	19
2.4.1.Salvia fruticosa (adaçayı) .....	19
2.4.2.Sarcopoterium spinosum (aptesbozanotu).....	19
2.4.3.Trigonella foenum-graecum (boyotu) .....	20
2.4.4. Rubus caesius L. (böğürtlen).....	20
2.4.5.Juglans regia L. (ceviz).....	20
2.4.6.Vaccinium myrtillus L. (çobanüzümü).....	20
2.4.7.Morus nigra L. (karadut).....	20



**İÇİNDEKİLER (DEVAMI)**

	<u>Sayfa</u>
2.4.8.Sorbus domestica L. (üvez).....	21
2.4.9.Olea europea L. (zeytin).....	21
3.MATERYAL ve METOD .....	22
3.1.Materyal.....	22
3.1.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	22
3.1.2.Kullanılan Araç Gereçler.....	22
3.1.3.Kullanılan Bitki(Arctium lappa) Materyali ve ilaç(Gliben).....	22
3.1.3.1 <u>Gliben</u> .....	23
3.2.Metod.....	27
3.2.1.Dekoksasyon yöntemi.....	27
3.2.1.1. <u>Arctium lappa (dulavratotu) bitki kökünün dekoksasyon yöntemiyle hazırlanması</u> .....	28
3.2.2.Deney Hayvanlarının Hazırlanması.....	28
3.2.2.1. <u>Deneyel Diyabet Modelleri</u> .....	28
3.2.2.2. <u>Deneyel Diyabetin Oluşturulması</u> .....	29
3.2.2.3. <u>Deney Gruplarının Oluşturulması ve denemenin yürütülmesi</u> .....	29
3.2.3.Kan Alma Metodu.....	30
3.2.4. Kan glukoz değerlerinin ölçülmesi .....	30
3.2.5. İstatistik Analizler.....	30
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	41
6.KAYNAKLAR.....	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	<i>Arctium lappa</i> bitkisi .....	22
2.2	Çiçek açmış <i>Arctium lappa</i> .....	23
2.3	<i>Arctium lappa</i> çiçekleri.....	23
4.1	İlk 24 saatlik uygulamadaki kan şekeri değerlerinin değişim grafiği.....	34
4.2	Çalışma gruplarının günlere göre açlık kan şekeri değerlerinin değişim grafiği.....	37
4.3	Çalışma gruplarının canlı ağırlıklarının günlere göre değerlerinin grafiği.	39

**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.1 . İlk 24 saatlik uygulamada kan şekeri değerleri.....	32
4.2. 0.saate göre kan şekerinin düşme oranı (%).....	33
4.3. Çalışma gruplarının günlere göre açlık kan şekeri değerleri.....	35
4.4. 0.saate göre kan şekerinin düşme oranı (%).....	36
4.5. Çalışma gruplarında canlı ağırlıklarının günlere göre değerleri.....	38
4.6. İlk ölçüm değerlerine göre canlı ağırlıklarındaki değişim oranı (%).....	40

## 1.GİRİŞ VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 1.1.Giriş

Diyabet insan yaşamını olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle, insanoğlu diyabet tedavisi için çok çeşitli tedavi yolları arayışına girmiştir. Diyabet tedavi edilmediğinde yaşamsal organlarda ciddi ve kalıcı hasarlara neden olmakta ve bundan dolayı en sık ölüm nedeni olan pek çok hastalığın hazırlayıcısıdır.

Diyabet hastalarında görülen komplikasyonların başında dolaşım sistemindeki damarların elastikiyetlerin kaybetmeleri gelmektedir. Bu nedenle diyabet hastalarında kalp krizi ve felç riskini 2-4 kat artmaktadır. Göz damarlarının deformasyonu ile katarakt, görme zayıflığı ve körlüğe (% 60-70 ) kadar gitmektedir. Böbreklerdeki damarlarda ise böbrek yetmezliği hatta böbrek kaybına varan komplikasyonlar görülmektedir. Ayrıca uç damarlardaki deformasyonlardan dolayı ayak yaraları, ülsere ve daha sonra kangrene neden olmaktadır.

Diyabetli hastalarda sinir sisteminde nöropati, his ve hareket kaybına sebep olmaktadır.

Kandaki şeker oranının artması diğer dokulardaki sıvıların kana çekilişini hızlandırmakta ve bu da hipertansiyona sebep olmaktadır. Hipertansiyon tedavi edilmediği takdirde beyin kanamalarına ve felce neden olmaktadır. Hipertansiyon görülme oranı yüzde 60-65 civarındadır[1].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünyada 110 milyon şeker hastası bulunuyor. Bu rakamın 2010 yılında 240 milyona çıkacağı tahmin ediliyor. ABD'de 1990-1998 yılları arası diyabet hastası oranında % 33 artış olmuştur[2] Türkiye'de ise diyabetli oranı %7,2'dir. Diyabet öncesi hasta oranı ise %6,7'dir. Ülkemizde diyabete yönelik yapılan harcamaların tutarı, ortalama 1,1 milyar dolardır[3].

Diabetes mellitus(şeker hastalığı)'un görülme sıklığının ve tedavi masraflarının fazla olması, bunun yanında kesin tedavi yönteminin henüz geliştirilememiş olması onu çekici bir araştırma konusu yapmaktadır. Saydığımız bu sebeplerden dolayı diyabet hastalığının tedavisi için çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmaların sonucunda elde edilen sentetik ilaçların tedavi etme özelliklerinin yanı sıra ilacın türüne bağlı çok sayıda kontrendikasyonlarına rastlanmaktadır[4]. Bitkilerin bir çok ilacın hammadde kaynağı olduğunu düşünecek olursak, diabetes mellitus'un tedavisinde de bitkilerle yapılan çalışmaların ileride çok olumlu sonuçlar

verebileceğini düşünebiliriz. Diyabetin tedavisi için bitkilerle yapılan mevcut çalışmaların bir çoğunda olumlu sonuçlar alınsa da bu çalışmaların geliştirilmesi gerekmektedir.

Zengin bir bitki florasına sahip olan ülkemiz, bu tür çalışmaların yapılması için ideal bir zemin oluşturmaktadır. Bunun yanında ülkemizde halk arasında bir çok hastalığın tedavisinde bitkilerin kullanılıyor olması dikkat çekicidir. Fitoterapi olarak da adlandırılan bu bitkisel tedavi yöntemlerinin araştırılması ve bu yöntemlere bir bilimsel nitelik kazandırılması bir çok hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımlar getirebilir

Türkiye’de halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan bir çok bitki bulunmaktadır. Bu bitkilerden bir tanesi de *Arctium lappa* (dulavrat otu) bitkisidir. Bitki halk arasında kök kısımları kaynatılmak (dekoksasyon) suretiyle diyabet hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır [5].

Bu çalışmamızın amacı ise Türkiye’de halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan *Arctium lappa* (dulavrat otu) bitkisinin kök ekstrelerinin, STZ ile diyabet yapılmış Wistar cinsi sıçanların kan glikoz seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

## 1.2.Önceki çalışmalar.

*Secale cereale* L. Meyvesi dekoksasyon ekstresinin, alloksanla diyabet yapılmış farelere verilerek 1.2.3.4 ve 24. saatlerdeki kan şeker seviyelerine bakılmıştır. Sıfırıncı saate göre kan şekerinin düşme oranı yüzde olarak son ölçüm değerlerine göre bakıldığında, ilaç kontrol (glibenclamid) grubunda  $-48.92 \pm 2.6$  oranında kan şekeri değerleri düşmüştür. *Secale cereale* L ekstresinin değeri ise  $-51.85 \pm 1.5$  kan şekeri değerlerini düşürmüştür[6].

*Nelumbo nucitera* kök özütlerinin sıçanlardaki kan şekerleri değerlerine etkisi ile ilgili çalışmada bu bitkinin etil alkoldeki özütleri kullanılmış ve sıçanlar 70 mg/kg STZ ile hiperglisemi yapılmışlardır. Kan şekeri birer saat ara ile 4 saat ölçülmüş,4 saat sonunda kan şekeri yüzde olarak kontrolde  $110 \pm 3.5$ ;alkolik kök özütünde (400mg/kg)  $72 \pm 5.5$  ve tolbutamide (250mg/kg) verildiğinde 30.0 olarak bulunmuştur.İnsülin verilenlerde ise (1U/kg)  $45.2 \pm 3.8$  olmuştur. Bu çalışmaya göre *Nelumbo nucitera* kök özütlerinin güçlü antihiperglisemik etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur[7].

*Clausena anisoto* bitkisinin köklerinden elde edilen metanolik kök çözeltilisinin normal ve STZ ile hiperglisemi yapılmış wistar sıçanlarına kan şeker seviyelerine etkisi incelenmiştir. Deneysel diyabetik sıçanlara kök çözeltilisinden 100 ve 800 mg/kg verilen dozlardan 800 mg/kg

0. saatte 112 mg/dl olan kan glikoz düzeyini 8. saatte 48 mg/dl düzeyine düşürdüğü bulunmuştur[8].

*Hibiscus rosasinensis* bitkisinin çiçeklerinin etanol ile hazırlanan ekstratları alloksan'la diyabet yapılmış wistar cinsi sıçanlara verilerek 1.,3.,5. saatlerde ve 1.,3.,5.,7.günlerdeki kan şeker değerleri ölçülmüştür. 250 mg/kg lık ekstrat verilen grubun 7. günde kan şeker seviyelerini  $53.55 \pm 1.17$  mg/dl ye 500 mg/kg'lık ekstrat verilen grup ise  $109.55 \pm 2.12$  mg/dl ye düşürdüğü görülmüştür[9].

*Myrtus communis* ekstresinin STZ ile diyabet edilmiş farelerde kan şeker değerlerini düşürdüğünü normal kontrol grubunda ise herhangi bir etki göstermediğini Elfellah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada saptamışlardır[10].

*Ganoderma lucidum* bitkisinin sulu ekstresinin, intravenöz adrenalin ve oral glikoz infüzyonu uygulanan ratlarda kan şekeri değerlerini düşürdüğü, kan-insülin değerlerinde ise değişiklik yapmadığını Kimura ve arkadaşları gözlemişlerdir[11].

Akev ve arkadaşları Türkiye'de halk arasında kan şekeri düşürücü olarak kullanıldığı belirtilen *Prunus mahaleb* tohumlarının kan şekerini düşürücü etkisini tavşanlar üzerinde çalışmışlar, fakat bitki ekstresini bu etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir[12].

Kavalalı ve arkadaşları *Urtica pilulifera* bitkisinin meyvelerinden elde ettikleri ekstrenin sıçanlar üzerindeki hipoglisemik etkisini araştırdıkları çalışmalarında, hazırlanan ekstrenin istatistiksel olarak anlamlı derecede hipoglisemik etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır[13].

Özbek ve arkadaşları Van ili ve civarında tüketilen *Rheum ribes* kökünün kan şekerini düşürmek için kullanıldığını saptamışlardır. Bunun üzerine normal farelerde ve alloksan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisini araştırarak, bitki ekstresinin fareler üzerinde hipoglisemik etkisinin olmadığını göstermişlerdir[14].

Pereira ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *Arctium lappa* bitkisinin yaprak kısımlarından hazırladıkları ekstratın, endodontik enfeksiyonlarda görülen mikroorganizmaların çoğalmasına etkilerini araştırmışlar ve bitki ekstresinin mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu saptamışlardır[15].

Lin ve arkadaşları karbon tetraklorid ve etanol tüketimine bağlı karaciğerde oluşan hasarlara karşı *Arctium lappa* bitkisinin koruyucu etkisi üzerine yapılan çalışmada bitkinin

karaciğerde etanol ve karbon tetraklorid'in yapmış olduğu hasar üzerine koruyucu etkisinin olduğunu saptamışlardır[16].

Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde diyabetle ilgili yüksek lisans ve doktora tezi olarak yapılmış olan bazı çalışmalar aşağıda verilmiştir.

Isırgan otu(*Urtica dioica*), zeytin yaprağı(*Olea europea*), ökaliptus(*Eucalyptus globulus*) ve ökse otu(*Viscum album*)'nun alloxan ile hiperglisemi edilmiş erkek fareler (*Mus musculus*)'in kan ve karaciğerlerindeki glikoz seviyelerine etkilerini araştırıldığı yüksek lisans tezinde Özyay bu bitkilerin kan şekeri değerlerini düşürdüğünü saptamıştır[75].

Stresli fareler (*Mus musculus*)'in beyin ve karaciğerlerindeki toplam lipid ve toplam glukoz seviyelerine paxil, kedi otu (*Valeriana officinalis*), rezene (*Foeniculum vulgare*) ve oğul otu (*Melissa officinalis*)'nin etkilerini araştırıldığı yüksek lisans tezinde Dayıoğlu çalışmasında kullandığı bitkilerin kan şekeri, organlardaki lipid ve glukozu seviyelerini düşürdüğünü saptamıştır[85].

Streptozotosin (STZ) ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine *Equisetum arvense* bitki merheminin etkilerinin araştırıldığı doktora tezinde Özyay bitkiden hazırlanan merhem diyabetli sıçanların yaralarını iyileştirdiğini saptamıştır[86].

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.DİABETES MELLİTUS(DM)

#### 2.1.1. Diabetes Mellitus'un tarihçesi

Tarihçesi çok eskilere dayanan bir hastalıktır. M.Ö.1500 yıllarda Mısır'da yaşayan Ebers Papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Milattan 200 yıl sonra Cappodocia'lı Areateus hastalığa "Diabetes" ismi vermiştir. Bu isim Yunanca sifon kelimesinden üretilmiştir. Thomas Willis, 1674 yılında poliürik hastaların idrarının tatlı olduğunu fark etmiş ve bundan dolayı "Mellitus"(tatlı bal) demiştir. 1860'da Langerhans'ın memeli pankreasındaki adacıkları belirlemiş, 1889'da V.Mering ve Minkowski adlı iki bilim adamı pankreası çıkarılmış köpeklerin diyabetik belirtiler gösterdiği ve şeker hastalığının merkez organının pankreas olduğu tanımlanmıştır. 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi ve insülinin diyabet hastalarının tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir. 2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, taif, etyoloji ve tedavisinde devamlı değişimler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır[17].

#### 2.1.2. Diabetes Mellitus'un tanımı

Diabetes mellitus (DM), sindirim bezi görevi yapan pankreasın, insülin salgısının kısmen veya tamamen azalmasıyla ortaya çıkan ve karbonhidrat, yağ ve protein mekanizmalarını etkileyen kronik bir hastalıktır[18]. Diyabetin teşhisinde uluslararası kuruluşların belirlediği ölçütlere göre(WHO):

- Hastadan herhangi bir zamanda ölçülen kan plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl olması
- En az 8 saat aç bir kişide kan plazma şekeri 140 mg /dl olması
- Şeker yükleme testinde (oral glikoz tolerans testi) 2. saatteki kan plazma glikoz düzeyinin 200 mg /dl olması

Şeker hastalığının tanısının konulmasında kullanılan ölçütlerdir[19].



Diyabetin üç önemli bulgusu vardır. Bunlar

Polifaji: Aşırı beslenmedir. Hasta özellikle karbonhidratlar başta olmak üzere fazla gıda alır. Glikozun kullanılamaması ve idrarla dışarı atılması, bu bulgunun nedenidir.

Polidipsi: Çok su içmektir. Hasta idrarla glikoz atarken beraberinde suyu da atmak durumundadır. Atılan suyun tekrar yerine konması ancak çok su içmek suretiyle olur.

Poliüri: Çok idrara çıkmaktır. Polidipsi'nin sonucudur.[20]

### **2.1.3. Diabetes Mellitus sıklığını etkileyen faktörler**

#### **2.1.3.1. Diyabet yaygınlığında coğrafyanın rolü**

Diyabet, bütün dünya üzerinde görülen bir hastalıktır. Bazı bölgelerde seyri ve sıklığı değişiktir. Greonland ve Alaska'da seyrek ve hafif seyretmektedir. İnsüline bağımlı diyabet tipi hemen hemen yoktur.

Pima'lı yerlilerde ve Arizona'lılarda diyabet çok sıktır. Malta'da oldukça sık görülür. Uzak doğudaki sıklık batıdaki gibidir. Tip 1 diyabet seyrek olup, erkeklerde diyabet daha sıktır.

Göçler diyabet sıklığını etkilemektedir. İsrail'e göç edenlerde ve Uzakdoğu, Japonya'dan Amerika'ya göç edenlerde diyabet daha sık olarak gözlenmiştir.

#### **2.1.3.2. Yaş ve cins**

Diyabet sıklığı yaşlanmakla artmaktadır. Kadınlarda daha sık olduğu saptanmaktadır. Uzakdoğu ve özellikle Japonya'da erkeklerde daha sık olduğu gözlenmiştir.

#### **2.1.3.3. Kalıtım**

Ailesinde diyabet tarif edenlerde diyabetin daha sık olduğu gözlenmiştir. Diyabetteki kalıtımın çok genli ve multifaktörel olduğu çağdaş görüştür.

#### **2.1.3.4. Şişmanlık**

Diyabet şişmanlarda daha sıktır. Diyabetik nüfusun hemen hemen %85'i şişmandır.

### **2.1.3.5.Gebelik**

Gebelik, diyabetojen bir faktör olup; diyabete yatkın kişilerin sık hamilelik ve doğum diyabete götürür. Gebelikte ortaya çıkan diyabete gestasyonel diyabet denir. Gebelikte glikoza tolerans bozulur. Tip II ve tip I diyabet gebelikte oluşur.

### **2.1.3.6.Çevre faktörleri**

Dengesiz beslenme, aşırı ve yetersiz beslenme diyabet sıklığını etkiler. Enfeksiyonlar, ameliyat ve anestezi stresleri, sık hamilelik, bilinçsiz ilaç kullanma da diyabet sıklığını etkileyen çevre faktörleridir[17].

### **2.1.4 Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması**

Diabetes mellitus'un etiyolojik bir sınıflandırılması aşağıdaki gibi yapılmıştır.

I.Tip 1 Diyabet ( $\beta$  hücre hasarı, tam olarak insulin eksikliğine yol açar.)

a-İmmün sistem vasıtası ile

b-İdiopatik olarak

II.Tip 2 Diyabet (Rölatif insulin eksikliği ile predominant insulin direncinden, insulin direnci ile predominant salgı bozukluğuna kadar olan vakaları kapsar.)

III.Diğer spesifik tipler

a- $\beta$  hücre fonksiyonunun genetik hata sonucu bozulması

b-İnsulin aktivitesinde genetik hata oluşması

c-Ekzokrin pankreas hastalıkları

d-Endokrin patiler

e-İlaçlar veya kimyasal nedenler

f-Enfeksiyonlar

g-İmmün sistemle ilişkili fakat bu forma girmeyen grup

h-Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar.

IV.Gebelikte görülen DM (Gestasyonel DM) [22]

#### **2.1.4.1 Tip I diyabet(İDDM)**

Bütün diyabetikler arasında %10 civarında olan ve daha çok çocuklarda görülen hücrenel kaynaklı, otoimmün yıkım sonucu pankreatik beta hücrelerin insülin sekresyonunun bozulmasıyla karakterize bir hastalıktır. Hastalık kronik olup belirtileri ortaya çıkmadan en az 3-8 yıl önce hastalık başlamıştır[23].

Bu hastalıkta glikoz, diyetle alınıp bağırsaklardan emilerek kana geçer ve karaciğere ulaşır. Burada glikoliz, glikojenez, lipogenez mekanizmaları çalışmadığından kan glikoz seviyeleri ayarlanamaz. Karaciğerde insülin\glukagon oranının düşük olması yağ dokusunda lipoliz'in kontrol edilemeyen bir şekilde artmasına neden olur. Dolaşımdaki serbest asitlerinin artması sonucu keton cisimleri ve VLDL sentezi artar. Yağ asitleri sentezinin azalmasına bağlı olarak hipertrigliseridemi tablosu ortaya çıkar. Artan trigliseridler, lipoprotein lipaz enzimi ile kandan temizlenir. Enzim aktivitesi insülin \glukagon oranına bağlı olup enzim aktivitesinde bir hata sonucu kanda hiperşilomekronemi ortaya çıkar. Diyabetli hastalarda her doku devamlı açlık durumundadır. Bu nedenle hastaya dışarıdan insülin takviyesi yapılması gerekmektedir. Aksi takdirde hasta birkaç hafta ya da bir aydan fazla yaşayamaz. Tip I diyabet her iki cinste görülme oranı eşittir. Beyaz ırkta daha çok görülür[24].

- **İmmün kaynaklı diyabet**

Çocuklarda sık görülmesine karşın yetişkinlerde daha nadir görülmektedir. Hastalığın sebebi beta hücrelerinin otoimmün sistem tarafından yıkıma uğramasıdır. Genellikle bir veya daha çok oto antikor, hipergliseminin ilk olarak tespit edildiği dönemde bulunmaktadır. Bu hiperglisemi, enfeksiyon veya stres varlığında ketoasidoza dönüşebilir[24].

- **İdiopatik diyabet**

Çoğunlukla Afrika ve Asya kökenlilerin oluşturduğu hastalıktır. Otoimmün kaynaklı olduğuna dair bulgu saptanamamakla beraber genellikle kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalarda insülin yüklemesi ihtiyacı vardır[25].

#### **2.1.4.2 Tip II diyabet (NIDDM)**

İnsüline bağlı olmayan diyabettir. Öncelikle 40 yaşını geçmiş kimselerde kendini gösterir. Diyabetlilerin %90-95'ini oluşturur. Pankreas beta-hücreleri sayıca azalmamıştır. Bu hücrelerin insülin yapma ve salgılama yeteneklerinde azalma görülür.

Yemek yedikten sonra vücudumuzdaki total glikoz kullanımının büyük kısmı insüline bağımlı olmayan dokular tarafından (beyin %50, gastrointestinal sistem %25) gerçekleştirilir. Geriye kalan %25'lik bölüm ise bata kas dokusu olmak üzere insüline bağımlı dokular tarafından kullanılır.

Glikoz alımını veya infüzyonunun takiben plazma glikoz düzeyindeki yükselmeye yanıt olarak pankreas beta hücresinden insülin sekresyonu artarak bir yandan oluşan hiperinsülinemi ve hiperglisemi karaciğer, bağırsak ve periferik dokularda glikoz alımını artırırken, diğer yandan da karaciğer glikoz üretimini baskı altına alır. Bu özet metabolizma dengesine göre insülinin yapılıp salgılandığı beta hücresi düzeyinde, insülinin etki ettiği kas dokusu ve karaciğerde herhangi bir bozukluk söz konusu olduğunda glikoz entoleransının gelişeceği aşikardır.

Tip II diyabetin tüm bulgularıyla oluşması iki majör defektin yani insülin direncinin ve beta hücresi fonksiyonunun bozukluğunun birlikte gelişmesiyle gerçekleşir.

Tip II Diabet insidansının çok yüksek olduğu toplumlarda ( Amerika yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar) ilk saptanan bozukluk erken dönemde insülin duyarsızlığıdır. Beta hücresi kan glikoz ayarını sağlayabilecek düzeyde insülin salgılayamadığı anda açlık kan glikoz düzeyi yükselecek ve diyabet yerleşecektir. Bu anlatılan genelde şişman Tip II diyabetli hastalarda ilk bozukluk beta hücresi düzeyinde olup hastalık kendini başlangıçta bir insülin sekresyonu bozukluğu olarak gösterir ve insülin direnci daha sonra tabloya eklenecektir.

Bazı durumlarda insülin sekresyonundaki bozukluk o denli ağır olabilir ki; diyabet insülin direnci olmaksızın da gelişebilir. Bu kişiler genellikle zayıftırlar. Diyabetli kişilerde yaklaşık %10 oranında yavaş ilerleyen Tip I diyabet olabileceği için Tip II diyabet gibi görünebilen Tip I diyabeti ayırmak için kanda adacık hücresine ve GAD' a karşı antikoları ölçmek çok önemlidir[26].

**Risk faktörleri:**

- Oturgan hayat
- Ailede diyabet öyküsü
- Sık gebelik ve iri bebek doğurma
- Gebelikte diyabet öyküsü
- Etnik yapı, Asya-Afrika vs. kökenli olma
- Stres
- 40 yaş üzeri ve şişman olanlar.

**Belirtileri:**

- Poliüri
- Polifaji
- Polidipsi
- Yorgunluk
- Kuru ve kaşıntılı cilt
- Bulanık görme
- Sık sık infeksiyon gelişmesi
- Ellerde veya ayaklarda uyuşma, karıncalanma
- Ciltteki kesiklerin veya yaraların çok yavaş iyileşmesi
- Cinsel sorunlar [27,28,75]

- **Sendrom X**

Hiperglisemi, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyon ile seyreden bir tip II diyabettir. Oluşan insülin direncinin genetik bir defekt olduğu obezitenin bu direnci artırdığı söylenir. Bozulmuş insülin aktivitesi hiperglisemiyi düzeltmeye yetersiz ise tip II diyabet belirginleşir. Artmış insülin renal tübüllerden, artmış sodyum retansiyonunu sağlar ve hipertansiyona neden olur. Karaciğerden VLDL üretim artışına yol açar. Yüksek insülin düzeyleri endotel ve vasküler düz kas hücrelerini prolifer eder ve aterosklerozis oluşur[29,64].

**2.1.4.3 Gestasyonel diabetes mellitus**

Gebelik esnasında gelişen ve gebelik diyabeti olarak adlandırılan hastalıktır. Genellikle hamilelikten sonra kaybolur. Hastaların yarısından çoğunda ise tip II diyabet olarak görülmektedir.

Gebelikte bebeğin beslenmesini sağlayan plasentanın salgıladığı ve bebeğin gelişimi için çok önemli olan bazı hormonlar, insülin etkisini engelleyerek, insülin direnci yaratabilir. Gebelik diyabeti; gebelik sona erdikten sonra, kadınların çoğunda ortadan kaybolur. Ancak hamilelik de diyabet öyküsü olan kadınlar, yaşamları boyunca diyabet olma riski taşıdıklarından sürekli kontrol edilmelidir. Bu kadınların en az %50'si, ileriki yıllarda tip II diyabetli olacaklardır[17,75].

### **2. 1. 5. Bozulmuş Glikoz Toleransı**

Hasta açlık kan şekeri değerlerinde sürekli dalgalanmalar görüldüğünden hastaya diyabet tanısı konulamaz. Oral glikoz tolerans testi yapıldığı zaman 30., 60. ve 90. dakikalarda kan glikoz değerlerinden herhangi biri 200 mg/dl'nin üzerinde ise bozulmuş glikoz toleransı tanısı konur. Bu tarz açlık kan şekeri değeri dalgalanması yaşayan bireylerin %1-5'i diyabet hastasına dönüşür[20].

## **2.2.Diyabetin Komplikasyonları**

### **2.2.1. Akut Komplikasyonları**

Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketonik koma ve hipoglisemik koma, diyabetin akut ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarıdır.

#### **2.2.1.1. Hipoglisemik koma**

İnsülin kullanan bir kişi, sık sık kan şekerinin çok düşük seviyelere düşme problemi ile karşılaşabilir. Buna, ihtiyaçtan fazla insülin yapmak, aşırı egzersiz yapmak veya yeterli karbonhidrat almamak yol açmış olabilir. Hipoglisemi biraz şeker yiyerek hızla düzeltilebilir. Eğer düzeltilmez ise kişinin bilincini yitirmesine yol açabilir, acil hastane tedavisi gerektirir. Bunu önlemek için diyabetli hastaların daima yanlarında kan şekerini hemen yükselten glucagon iğnesi bulundurması gerekir.

Diyabetli kişinin hipoglisemiden korunmak için belirtilerini bilmesi çok önemlidir. Kan şekeri düşmesi hastada; acıkma, baygınlık, fenalık, terleme, el, ayak titremesi, daha sonra şuur kaybı gibi belirtiler gösterir[31].

### **2.2.1.2. Diyabetik ketoasidoz**

Diyabet ketoasidozu etyopatogenez ve tedavisi yönünden büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, halen diyabetiklerin ciddi bir sorunu olarak karşımızda durmaktadır.

Kan şekeri çok yükseldiğinde (>300 mg%) organizma, yağları yakıt olarak kullanır. Vücut yağları parçalandığında, keton diye bilinen asitli atıklar oluşur. Vücut çok fazla miktardaki ketonları harcayamaz veya önleyemez ise bunları idrar yolu ile atıp tüketmeyi dener. Ancak, vücut tüm ketonları serbestleştiremez ve kanda birikirler. Bu durum ketoasidoz denen tabloya yol açar. Ketoasidoz, insülin yokluğu ile ortaya çıkan ciddi bir durumdur. Esas olarak, tip 1 diyabetli kişilerde çokça, tip 2 diyabetlilerin ayarsız olanlarında da daha nadir görülür.

Diyabetik ketoasidozda görülen bulgular şunlardır.;

Susuzluk hissi, poliüri, halsizlik, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, adale krampları, hiperventilasyon, dehidratasyon, taşikardi, hipotansiyon, kuru deri, şuur kaybı veya koma, keton kokulu solunum, yüksek kan şekeri, kanda keton cisimlerinin artması, düşük kan PH, arteriyel PCO<sub>2</sub> düşüklüğü, düşük veya normal PO<sub>2</sub>, düşük plazma bikarbonat, düşük plazma sodyumu, plazma potasyumunda değişiklik ve lökosidoz görülür.[23]

### **2.2.1.3.Hiperosmolar nonketotik koma**

Genellikle tip2 diyabetli hastalarda, 60 yaş üzeri sıvı ihtiyacını karşılamakta zorlanan ve diyabet tanısı konmamış kişilerde görülür. Diyabetik ketoasidoz daha seyrek görülür ancak mortalitesi daha yüksektir. Bu komplikasyonda kan şekeri çok yüksek değerlere çıkar, ağır su eksikliği görülür ve akli durumda ileri derecede azalmaya neden olur. Kanda ve idrarda keton cisimleri yoktur[33].

### **2.2.2. Kronik Komplikasyonlar**

Diabetes mellitus karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozuklukla karakterize kronik sistemik bir hastalıktır. İnsülin yetmezliği ile kan damarlarının fonksiyonel veya yapısal bozukluklarına yol açar.

#### A) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kalp hastalıkları
- Felç
- Hipertansiyon
- Damar hastalıkları

#### B) Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Retinopati hastalığı (Göz hastalıkları)
- Nefropati (Böbrek hastalıkları)
- Nöropati (Sinir hastalıkları)[34,75]

#### **2.2.2.1. Diyabetik Retinopati**

Diyabetin görme kaybına yol açan en önemli komplikasyonu diyabetik retinopatidir. Diyabet göz kapakları, konjonktiva, kornea, ekstraoküler kaslar, iris, lens ve retina olmak üzere hemen tüm oküler yapılarında komplikasyonlara neden olmaktadır. Komplikasyonlarının %84'ü retina ile ilgilidir. Diyabetin süresi göz komplikasyonları ile direkt ilişkilidir. Diyabetin başlamasından 20 yıl sonra Tip I diyabetli olguların hemen hemen tümü, Tip II diyabetli olguların ise %60'ından fazlasında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir. Buna bağlı olarak gelişen maküla ödemi, retina ve vitreus içine olan kanamalar, neovasküler glokom, körlüğe götüren sonuçlardır. Diyabetin kendisi sorbitolün yol açtığı patolojik değişimler sonucu katarakta yol açabildiği gibi, normal yaşlılığa bağlı kataraktı da hızlandırır. Diyabet nedeniyle retinada bulunan damarlarda zamanla tıkanmalar meydana gelir. Ancak bu tıkanan damarların yerine tekrar yeni damarlar oluşur. Bu damarlar kolay kanayan anormal damarlardır. Bunun dışında retina damar duvarındaki hücre kaybı mikroanevrizmaların gelişmesine ve geçirgenlik artışına yol açar. Mikroanevrizmalar ve iç kanamalar, retina bariyerindeki bozulma nedeni ile retina-maküla ödemi gelişmektedir. Bu da görme kayıplarını ortaya çıkarır.

Diyabetik retinopati tedavisinde en yaygın olarak kullanılan tedavi lazer tedavisidir. Lazer tedavisi etkin olmadığına, olguların yaklaşık 1/3'ünde ameliyat gerekmektedir.



Sonuç olarak diyabetik retinopati tedavi edilmez ise ileri derecede görme kaybına sebep olabilen düzgün metabolik kontrol, takip ve tedavi ile olumsuz etkileri en azda tutulabilecek olan diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından birisidir[35].

#### **2.2.2.2. Diyabetik Nefropati**

Bu hastalıkta böbreklerin zarar görmesinin nedeni yüksek kan basıncıdır (hipertansiyon). Böbrekler de diyabetik Mikroanjiopati komplikasyonundan ve buna bağlı kan dolaşımı bozukluklarından zarar görür. Diyabet hastalarında, hastalık başlangıcından ortalama 10 yıl sonra üre değeri yükselmeye başlamaktadır. Böbreklerin diyabet yüzünden zarar görmesinden dolayı ileride kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir ve bu da hastanın sürekli diyalize girmesini zorunlu kılabilir. Bu hastalığın etkilerinden en az etkilenmenin yolu, kan şekerinin iyi ayarlanarak fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmasıdır[36,75].

#### **2.2.2.3. Diyabetik Nöropati**

Diyabetik sinir hastalığı veya nöropati, diyabetli tüm kişilerin en az yarısını etkiler. Kan şekerinin sürekli yüksek seviyelerde olması, özellikle çevresel sinirleri etkilemekte ve bu etkilenme duyu bozukluklarına bağlı hasarlara neden olur. El ve ayaklarda sinir hücrelerinin tahribatı sonucu; uyuşma, karıncalanma, kaşınma ve ağrı ortaya çıkabilmekte ve bu tür yakınmalar özellikle gece daha da fazlalaşmaktadır. Hastalar ayaklarındaki sancılardan şikayetçidirler. Vücut ısısının genelde bozuk olması nedeniyle, hastalar ayaklarının daima soğuk olmasından şikayet ederler. Ayaklarda duyu kaybı, diyabetli kişilerin farkına varmadan ayaklarını yakmalarına ve yaralamalarına yol açar[37,38].

#### **2.2.2.4. Amputasyon(diyabetik ayak yarası)**

Diyabetik hastalarda amputasyon hızı diyabetik olmayanlardan 15 kat fazla olarak bildirilmiştir[39]. Diyabet, yaralanma veya travma sonucu olan amputasyonlardan sonra en yaygın amputasyon nedenidir.

### **2.3. Diyabette Kullanılan Tedavi Yöntemleri**

Bugün diyabeti, tamamen iyileştirici bir tedavi yoktur. Ancak diyabetli hastalarda, diyabete bağlı komplikasyonları önlemek için genellikle şu tedavi yöntemleri kullanılmaktadır;

- Diyet Tedavisi
- Eğitim

- Fiziksel Aktivite
- İlaç Tedavisi (insülin, oral antidiyabetik) [2,40,42]

### **2.3.1.Diyet tedavisi**

Diyet, diyabet tedavisinin vazgeçilmez bir unsurudur. Diyabetik hastalar medikal tedavinin yanı sıra diyet tedavisini de mutlaka uygulamalıdır. Bazı tip II diyabetli hastalarda sadece diyet ile kan şekeri düzeyleri ayarlanabilmektedir. Diyet tedavisinin amacı, diyabetlinin tüm hayatı boyunca uygulayabileceği en ideal beslenme programını oluşturarak glisemi düzeyini normale yakın seviyede tutmak, hiperglisemi ve hipoglisemiyi önlemek, ideal vücut ağırlığını sağlamak ve korumak, hastalıkla ilgili olarak uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları önlemek, çocukluk ve adolesan döneminde normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, gebelik ve emzicilik döneminde yeterli ve dengeli beslemeyi sağlamak, kısaca hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve yaşam süresini uzatmaktır[43,44].

Teşhis konulduktan sonra hemen bir diyet programı hazırlanarak, hastaya özgü kalori miktarı saptanır. Kalori belirlemede ideal vücut ağırlığı baz alınır ve bundan sonra kalori ihtiyacının; % 15'i proteinlere, % 35'i yağlara, % 50'si karbonhidratlara dağıtılır. Bu türde dağılım hastalığın tedavisinde çok önemlidir. Karbonhidratlı besinler tek başlarına alındıklarında kan şekerini aniden yükseltirler. Bu yüzden şekerin kanda daha yavaş yükselmesini sağlayan proteinli bir besin her öğünde muhakkak bulunmalıdır[44].

### **2.3.2.Eğitim**

Diyabet eğitimine en az insülin tedavisi kadar önem verilmelidir. Herkesin ihtiyaç ve problemleri dikkate alınarak eğitim planlanmalıdır. Diyabetin nedenleri, kan şekeri ölçümü, insülin kullanımı , diyabetin komplikasyonları ve tedavisi, beslenme ilkeleri, egzersiz yaparken dikkat edilmesi gerekenler vb. dikkatlice anlatılmalıdır[45].

### **2.3.3.Egzersiz**

Düzenli egzersiz, kan şekerini ve yağlarını normal düzeylere indirdiğinden, kan basıncını ayarladığından, kilo verilmesini sağladığından şeker hastaları kendilerine uygun bir egzersiz programı oluşturmalarıdır[46].

### 2.3.4. İlaç tedavisi

Diabet tedavisinde kullanılan ilaçlar iki türdür.

- İnsülin tedavisi
- Oral antihiperglisemik ilaçlar

#### 2.3.4.1. İnsülin tedavisi

Tip I Diyabet'te insülin kullanılır. 1921 de insülin keşfedilmeden önce Tip I diyabetli hastalar genellikle 1-2 yıl içerisinde ölürlendi. İnsülin tedavisi ile kan şeker düzeyleri mümkün olduğunca kontrol altına alınır ve bunu yaparken de tehlikeli hipoglisemi oluşmasının önüne geçilmeye çalışılır.

İnsülin protein yapısında bir hormon olduğundan midede sindirilir. Bu nedenle ağız yoluyla hap şeklinde kullanılamaz; sadece enjeksiyon tarzında kullanılabilir. Günümüzde insan insüline benzer yapıda, saflaştırılmış preparatlar kullanılmaktadır. Günlük insülin ihtiyacı hastanın boy, ağırlık, yaş, gıda tüketimi ve aktivite düzeyine göre değişir. Ayrıca araya giren başka bir hastalık, stres ya da kullanılan diğer ilaçlar insülin dozunu etkileyebilir[47,48,49].

Etki sürelerine göre 3 tip insülin vardır[47]:

**Kısa etki süreli insülinler:** Etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Etkisi subkutan enjeksiyonlarda 30-60 dk'da başlar, 2-4 saatte maksimum seviyeye ulaşır, 8 saat sürer. İnsülin pompasında kristalize veya lispro insülin kullanılmaktadır. Lispro insülin de orta ve uzun etkili insülinlerle karıştırılabilir. Acil durumlarda kullanılan insülinidir.

**Orta etki süreli insülinler:** Kısa etkili olanlar dışındaki insülinler cilt altı emilimlerini geciktirmek amacıyla modifiye edilmişlerdir. Subkutan enjeksiyonlarda 1-2 etkisi başlar, 5-7 saatte maksimum seviyeye ulaşarak, 13-18 saat arasında etki gösterir.

**Uzun etki süreli insülinler:** Ülkemizde bulunmamakla birlikte dünyada kullanılan tipi ultralentedir. Uzun etkisi nedeniyle gün boyunca bazal insülin düzeyini sağlamak amacıyla kullanılır. Uzun etki süreli insülinler subkutan enjeksiyonlarda etkisini 2-4 saat içinde gösterir, 8-10 saatte maksimum seviyeye ulaşır ve 18-36 saat sürer[47].

### 2.3.4.2. İnsülin tedavisinin komplikasyonları

**Hipoglisemi:** İnsülin kullanan hastalarda en sık görülen komplikasyondur. TipI diyabetli hastaların %4-7'sinde primer veya sekonder ölüm nedenini oluşturmaktadır. Hipoglisemi nedeni sıklıkla insülin, öğünle ve egzersiz arasındaki zamanlama uygunsuzluğudur. Glisemisi stabil olan bir diyabetlide hipoglisemi gelişmeye başladığında nedeni araştırılmalıdır.

**İnsülin ödemi:** Aşırı hiperglisemisi olan yeni tanı konmuş diyabetiklerde veya kronik hiperglisemisi olan eski diyabetiklerin daha yoğun bir insülin tedavisine başlaması sonrasında sıklıkla ayak veya ayak bileğinde lokalize, kimi zaman da anazarka tarzında ödem gelişir.

**Lipoatrofi:** İnsülinin enjekte edildiği yörede cilt altı yağ dokusunun kaybına sebep olmasıdır. Nedeni saflaştırılmamış insülindeki yabancı maddelere karşı gelişen lokal immünolojik reaksiyondur.

**Lipohipertrofi:** Enjeksiyon bölgesinde insülinin lipoöjenik nedeniyle oluşmaktadır. Bu bölgeler ağrısız insülin emilimi sebebiyle hastalarca tercih edilmektedir. Lipohipertofik bölgeden insülin emilimi de düzensiz olacağından iyi bir glisemik kontrol sağlanamaz.

**İnsülin alerjisi:** Saf insan insülinleri kullanım alanına girdikten sonra daha seyrek ortaya çıkmaktadır. Lokal veya jeneralize reaksiyonlar görülebilir. Semptomlar ilk kez insülin kullanmaya başladıktan en az yedi gün sonra ortaya çıkar ve olguların çoğu tedavinin başlamasından sonra altı ay içinde görülür. En sık gözlenen lokal reaksiyonlar genellikle 1-2 ay içinde kendiliğinden iyileşir.

**İnsülin antikorları:** Dolaşımdaki insülin antikorları enjekte edilen insülinin emilimini ve biyo yararlanımını etkiler. Antikorlar bağladığı için dolaşımdaki serbest insülin miktarı azalır ve hiperglisemi gelişir. Yine bu antikor-insülin kompleksleri birer insülin rezervuarı olarak görev yapar ve uygunsuz zamanlarda serbestleşerek hipoglisemiye neden olurlar.

**Ağırılık artışı:** İnsülin tedavisi sırasında gelişen hipoglisemi atakları fazla kalori alınmasına neden olur. Bununla beraber insülinin hipojenik etkisi gıda alımından bağımsız olarak yağ dokusu kitlesin arttırır. İnsülin kullanan diyabetiklerin ağırlığının artması insülin gereksinimini arttıracak, fazla insülin ağırlık artışına neden olarak bir kısır döngüyü oluşturacaktır[47].

### **2.3.4.3. Oral antihyperglisemik ilaçlar**

Oral antihyperglisemik ilaçlar çoğu Tip II diyabet hastasında kan şekerinin düşürülmesinde yeterli olurlar. Ancak bu ilaçlar Tip I diyabet tedavisinde etkili değildirler. Oral antihyperglisemik ilaçları 3 grupta toplanabilir. Bunlar sulfonilüre preparatları, biguanidler ve alfa-glikozidaz enzim inhibitörleridir. Bu ilaçların kullanılması için pankreasta az ölçüde de olsa insülin sentez ve sekresyonu olmalıdır. Tip I diyabette ancak insülin tedavisine yardımcı olarak kullanılırlar[50].

- **Sulfonilüreler**

Pankreastan insülin sekresyonunu uyarak daha fazla insülin üretimini ve açığa çıkmasını sağlarlar. Bu da kan şekeri düzeylerini kontrol altında tutar. Bu ilaçların etkili olabilmesi için pankreasta etkin beta hücrelerinin olması gerekmektedir. Hemen hepsi yemekten 4 saat sonra hipoglisemiye neden olabilir ancak bu seyrek görülen bir durumdur. Kullanılacak sulfonilüre'nin seçimi hastanın yaşına ve böbrek işlevlerinin durumuna bağlıdır. Yaşlı hastalarda klorpropamid ve glibenklamid gibi uzun etkili sulfonilüreler yerine gliklazid yada tolbutamid gibi kısa etkili kullanılırsa hipoglisemi gelişme riski azaltılmış olur. Kilo alımını sınırlandırılması ile kan şekeri kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılmalıdır. Çünkü bu grup ilaçlar kilo alımını kolaylaştırıcı etkiye sahiptirler. Şişman hastalarda ise kullanılmamalıdır. En önemli yan etkileri özellikle böbrek ve karaciğer bozukluklarında vücutta birikip günler süren hipoglisemilere neden olmalarıdır. Klorpropamid, Glibenklamid, Glibornurid, Gliklazid, Glimepirid, Glipizid, Glikidon, etken maddesi içeren ilaçlar Sulfonilüre grubu ilaçlardır[50,36].

- **Biguanidler**

Karaciğerde depolanan glikozun salınımını azaltır. Aminoasit ve yağlardan glikoz üretimini azaltır ve glikozun vücutta kullanımını artırır. Etkili olabilmesi için pankreasta Langerhans adacık hücrelerinin az da olsa etkin olması gerekmektedir. Sıkı diyet ve sulfonilüreler etkili olamazsa kullanılmalıdır. Ancak şişman hastalarda ilk ilaç olarak kullanılabilir. Hipoglisemi oluşturma tehlikesi yoktur. Böbrek bozukluğu olanlarda laktik asidoza sebep olabileceğinden kullanılmamalıdır. Piyasadaki tek formu Metformin etken maddeli ilaçlardır[50].

- **Alfa-glikozidaz**

Bağırsaklarda karbonhidratlar monosakkaridlere parçalanıp emilirler. Bağırsak villuslarındaki enzimler disakkaridleri monosakkaride parçalarlar. Acarbose bu enzimlerin en önemli ve aktif alt grubu olan glikozidazları inhibe ederek etkisini gösterir. Bağırsakta emilen karbonhidrat formu olan monosakkarid oluşumunu güçleştirir. Yemekle birlikte alınmalı ve sadece nişasta gibi kompleks karbonhidrat emilimi üzerine etkili olduğu unutulmamalıdır[36].

### **2.3.5.Adacık nakli**

Dr Shapiro ve arkadaşları Tip 1 diyabet hastası olan ve kan şekeri seviyelerinde düzensizlik yaşayan 7 kişiye, kadavra pankreasından beta hücrelerini izole ederek, bağırsaklar ile karaciğer arasında bir damar olan portal venin içine enjekte etmişlerdir. Portal venden karaciğerin içine giden beta hücreleri buraya yerleşerek insülin salgılamaya başlamışlardır. Birinci yılın sonunda bu yedi hasta halen insülinsiz olarak hayatlarını devam ettirmekte ve kan şekerleri sağlıklı insanlarla aynı düzeyde seyretmektedir[51].

Vücuda dışarıdan verilen bu yabancı adacık hücrelerinin, antikorlarla harap edilmemesi için bu hücrelerin gücünü azaltan ilaçlarında verilmesi gerekmektedir[52].

## **2.4. Türkiye’de halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan bazı bitkiler**

Türkiye’de bölgelere göre diyabet tedavisinde farklı yüzlerce bitki halk tarafından kullanılmaktadır. Bunlardan bazılarını aşağıda yer verilmiştir[5].

### **2.4.1.Salvia fruticosa (adaçayı)**

120 cm yüksekliğe kadar erişebilen, çalı görünüşünde, çok yıllık bir bitkidir. Dalları yatık ve beyaz renkli tüylere kaplıdır. Yapraklar saplı, basit veya 1-2 kulakçıklı, grimsi beyaz renkli ve kuvvetli kokuludur. Batı ve Güneybatı Anadolu’da bol olarak yetişmektedir. Diyabet tedavisinde yaprak kısımları kullanılmaktadır[5].

### **2.4.2.Sarcopoterium spinosum (aptesbozanotu)**

Bu tür, 75 cm ve daha da yüksek bir boya erişebilen dikenli bir çalıdır. Türkiye’nin Ege ve Akdeniz bölgelerinde çok yaygındır. Kabuklarda bir saponin karışımı bulunur ve infüzyon halinde şeker hastalığının tedavisinde kullanılır[53].

#### **2.4.3. *Trigonella foenum-graecum* (boyotu)**

Bu tür 10-50 cm yükseklikte, çiçekleri sarımsı-beyaz, bazen hafif pembe renklidir. Bitkinin kullanılan kısmı olgun tohumlarıdır. Orta ve Güney Anadolu da, tohumları için yetiştirilir.

Konya'da şeker hastalığının tedavisinde kullanılır. Bunu için çemen tohumu toz edilir ve bu tozdan, sabah ve akşam aç karnına, iki kahve kaşığı bir bardak su ile içilir[54].

#### **2.4.4. *Rubus caesius* L. (böğürtlen)**

Bu tür çalı görünümünde, beyaz çiçekli, dikenli ve çok yıllık bir bitkidir. Yapraklar 3 yaprakçıklıdır. Meyvesi önce yeşil, sonra kırmızı ve olgunlukta siyahımsı renklidir. Türkiye'de yaygın bir bitkidir. Bilhassa yol ve hendek kenarlarında yetişir.

Özellikle yaprakları kullanılmakta olup tanen ,organik asitler ve şekerler taşımaktadır.

Dahilen infusyon veya dekoksion halinde , kabızlık giderici, kuvvet verici, idrar söktürücü ve şeker hastalığının tedavisinde kullanılır[5].

#### **2.4.5. *Juglans regia* L. (ceviz)**

25-30 m yüksekliğe kadar ulaşabilen, kışın yaprak döken gösterişli bir ağaçtır. Kuzeydoğu ve doğu Anadolu'da yabani olarak yetiştiği gibi, bahçelerde de yetiştirilmektedir.

Drog elde etmek için yapraklar haziran ve temmuz aylarında toplanır, havadar ve gölgelik bir yere serilerek kurutulur. Çok kullanılan bir halk ilacıdır. İştah açıcı, kabızlık giderici, kan şekerini düşürücü, kuvvet verici etkileri vardır[5].

#### **2.4.6. *Vaccinium myrtillus* L. (çobanüzümü)**

Bu tür kışın yapraklarını döken 30 cm boyunda küçük bir bitkidir. Kuzey Anadolu dağlarının ormanlarında yetişir. Bitkinin yaprak kısmı tanen, organik asitler ve c vitaminince zengindir. Antiseptik, kuvvet verici ve şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır[5].

#### **2.4.7. *Morus nigra* L. (karadut)**

Güney Avrupa Türkiye'de yetişen bir ağaç türüdür. Bitkinin yaprakları şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır[5].

**2.4.8.Sorbus domestica L. (üvez)**

Genellikle 5-10 m boyunda, kışın yapraklarını döken, beyaz çiçekli bir ağaç türüdür. Kuzey Anadolu'nun Batı bölümü, Marmara bölgesi ve Trakya'da yabani olarak yetiştiği gibi, meyvesi için bahçelerde de yetiştirilmektedir.

Yaprakları halk arasında şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Laboratuar deneyleri ile yaprakların kan şekerini düşürücü bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir[55].

**2.4.9.Olea europea L. (zeytin)**

Memleketimizde bu türün iki varyetesi bulunmaktadır. Bitkinin yapraklarında tanen, uçucu yağ, organik asitler ve rezin taşır. Yapraklar ve gövde kabuğu, infüzyon halinde iştah açıcı, idrar verici, kabız önleyici, ateş düşürücü etkilere sahiptir. Şeker hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır. Haricen cerahatli yaraların temizlenmesi ve pansumanında kullanılır[5].



### 3.MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- a. Streptozotosin
- b. Alkol (Grup Deltalar, Türkiye)
- c. Serum fizyolojik
- d. Glibenklamid (Gliben, Nobel İlaç San. Türkiye)

##### 3.1.2. Kullanılan Araç Gereçler

- Glukometre ve strip (Optium Xceed –Plus, UK)
- Elektronik hassas terazi (Shinko-300, Japon)
- Elektronik hayvan tartım terazisi (CT6000, Ohaus Corp. , ABD)
- Buzdolabı (BD43043 ANFE, Profilo, Türkiye)
- Dijital fotoğraf makinesi (Sony W80)
- Flakon tüp

##### 3.1.3 Kullanılan Bitki(*Arctium lappa*) Materyali ve ilaç(Gliben)



Şekil 2.1: *Arctium lappa* bitkisi

*Arctium lappa* bitkisi Asteracea familyasının bir üyesidir. Balkanlar ve Orta Anadolu da, Toroslarda, Maraş, Bursa, Yalova da çok yetişir. Dulavratotu iki yıl ömürlü, ortalama 1 -1, 5 metre boyunda koyu yeşil yapraklı, esmerimsi çiçekleri olan çiçeklerin uçlarında menekşe renginde küçük çiçekleri bulunan bir bitkidir. Yol kenarlarında, hayvanların geçtiği yerlerde gübreli arazi kıyılarında (amonyağı zengin yerlerde) rastlanır. Yaz aylarında çiçek açar. Kullanılan kısmı daha çok köküdür. Kökü kalın iğ şeklindedir. Yaprakları taze olarak kullanılır. Her mevsimde toplanır. Bitki ikinci yılında ilkbaharda kökleri toplanırsa daha verimli olduğu söylenir. Kökler saklanacaksa yıkanır, temizlenir. Kolay kuruması için kalın kökler soyulur dilimlenir. Körpe köklerde gerek yoktur. Güneşte veya 40 derece ısılı fırında kurutulur. Köklerin iyice kurumasına dikkat etmeli, aksi halde çabuk bozular. Havadar yerlerde saklanmalıdır. Sık sık kontrol edilmelidir. Çünkü çabuk küflenir. Saklama süresi bir kaç ayı geçmemelidir. Suyla kaynatılıp içilir[5,56].



Şekil 2.2:Çiçek açmış *Arctium lappa*

Şekil2.3: *Arctium lappa* çiçekleri

Çalışmada pozitif kontrol grubuna verilecek olan oral antidiyabetik ilaç olarak ise gliben kullanılmıştır.

### 3.1.3.1 Gliben

- **Farmakolojik özellikler:**

Glibenklamid pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinden insülin salınımını artırarak kan glukozunu düşürür. Tip II diyabetli hastalarda uzun süreli glibenklamid uygulamalarında,

insülin saliverici etkinin azalmasına rağmen; ilacın kan glukozunu düşürücü etkisi devam eder. Sulfonilüre grubu oral hipoglisemik ilaçların bu etkileri ekstra-pankreatik etkileri ile açıklanabilir. Glibenklamid renal serbest sıvı klirensini artırarak orta dereceli diürece neden olur. Ayrıca, glibenklamidin alkol ile birlikte alınması halinde disulfiram benzeri etki görülebilir. Glibenklamid oral yoldan alımını takiben hızla absorbe olur. Plazma pik konsantrasyonuna 4 saatte ulaşır. Normal sağlıklı kişilerde serumdan uzaklaştırılması bifaziktir, eliminasyon yarı ömrü 10 saattir. Glibenklamidin kan glukozunu düşürücü etkisi, diyabetik hasta tarafından sabahları tek doz, tok karnına alındığında 24 saat devam eder. Glibenklamidin major metaboliti 4-transhidroksil türevidir. Ayrıca 3-sishidroksil türevi de vardır. Bu metabolitlerin hipoglisemik etkileri belirgin değildir. Glibenklamid vücuttan metabolitler halinde % 50 safra ve % 50 idrar yolu ile itrah edilir. Glibenklamid plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Glibenklamidin proteinlere bağlanma noktasından diğer ilaçlar tarafından ayrılması hipoglisemik etkide artmaya yol açabilir.

- **Endikasyonlar:**

Gliben tablet insüline bağımlı olmayan diyabetin tedavisinde (Tip II diyabet), tek başına diyetin yeterli olmadığı hallede, diyetle birlikte kullanılır.

- **Kontrendikasyonlar:**

Gliben tablet,

-Glibenklamide karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,

-Tip I diyabette,

-Koma ile birlikte olan veya olmayan diyabetik ketoasidozda kontrendikedir. Diyabetik ketoasidoz insülin ile tedavi edilmelidir.

- **Uyarılar /Önlemler:**

Oral hipoglisemik ilaçlar, tek başına diyet veya diyet + insülin tedavilerine oranla daha yüksek oranda kardiyovasküler mortaliteye neden olabilirler.

Hipoglisemi: Bütün sulfonilüre grubu ilaçlar hipoglisemi yapabilirler. Bunu önlemek için hasta seçimine, dozaj ve kullanım talimatlarına dikkat etmek gerekir. Renal veya hepatik yetmezlik glibenklamidin plazma düzeylerini yükseltebilir, glukoneojenik kapasiteyi azaltabilir

ve hipoglisemik reaksiyonlara neden olabilir. Yaşlı, zayıf düşmüş hastalar ve adrenal veya pituiter yetmezliği olanlar oral antidiyabetiklerin hipoglisemik etkilerine daha duyarlıdır. Hipoglisemi yaşlılarda veβ- blokerler ile tedavi altında olanlarda daha zor saptanır. Hipoglisemi sıklıkla, yetersiz kalori alındığında, ağır ve uzun egzersizden sonra, alkol veya başka bir oral hipoglisemik ilaç alındığında ortaya çıkar. Diğer oral antidiyabetiklerde olduğu gibi Gliben tablet kullanan hastalarda zamanla kan glukozunu düşürücü etkinin azaldığı görülebilir. Etkideki bu azalma diyabetin şiddetlenmesine veya ilaca karşı organizmanın duyarlılığının azalmasına bağlı olabilir. Glibenklamidin etki ve emniyetini belirleyen yeterli çalışma olmadığından gebelerde, emziren annelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır

- **Yan etkiler/Advers etkiler:**

Gastrointestinal reaksiyonlar: Kolestatik sarılık ve hepatit nadiren görülebilir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları (serum transaminazlarında yükselme) ortaya çıkabilir. Bulantı, epigastrik dolgunluk, midede yanma oluşabilir. Bu yan etkiler doza bağımlıdır ve doz azaltılınca geçer.

Dermatolojik reaksiyonlar: Allerjik deri reaksiyonları; pruritus, eritem, ürtiker ve erüpsiyonlar gibi geçici yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler tedavi süresince kendiliğinden kaybolabilir. Ayrıca porfiri kütane tarda ve fotosensitivite reaksiyonları gelişebilir.

Hematolojik reaksiyonlar: Lökopeni, agranülositoz, trombositopeni, hemolitik anemi, aplastik anemive pansitopeni.

Metabolik reaksiyonlar: Disulfiram benzeri reaksiyonlar nadiren görülebilir. Hiponatremi özellikle hiponatremi yapan diğer ilaçlarla veya ADH salınımını artıran ilaçlarla birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilir.

- **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:**

Sulfonilürelerin hipoglisemik etkileri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, salisilatlar, sulfonamidler, kloramfenikol, probenesid, kumarin, monoamino oksidaz inhibitörleri ve β1 adrenerjik bloker ilaçlar gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar tarafından artırılabilir. Bu ilaçlarla birlikte kullanım sırasında ve tedavi kesilirken hastalar hipoglisemi yönünden dikkatle gözlenmelidir. Tiazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal blokerleri, izoniazid hiperglisemiye neden olabilirler. Bu ilaçlarla birlikte kullanım

sırasında ve tedavi kesilirken hastalar hipoglisemi yönünden dikkatle gözlenmelidir. Glibenklamid ile siprofloksazin arasında, glibenklamidin hipoglisemik etkisinin artması şeklinde sonuçlanan olası bir etkileşim bildirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Glibenklamid oral mikonazol preparatları ile birlikte kullanıldığında ciddi hipoglisemi görülebilir. Bu etkileşiminin I.V., topikal vajinal mikonazol preparatları ile oluşup oluşmadığı bilinmemektedir.

- **Kullanım şekli ve dozaj:**

Gliben tablet için sabit bir doz şeması yoktur. Minimum etkili dozu saptamak için kan ve idrardaki glukoz değerleri periyodik olarak izlenmelidir. Diyetle kontrol edilebilen hastalarda arada, geçici olarak kan şekeri kontrolü kaybolabilir. Bu durumda kısa süreli glibenklamid uygulaması yapılabilir.

a) Başlangıç dozu: Başlangıç dozu günde 1 kez sabahları kahvaltı sırasında alınan 2.5-5 mg'dır. Hipoglisemik ajanlara duyarlı kişilerde başlangıç dozu günde 1 kez 1.25 mg olabilir. Bir başka oral hipoglisemik tedaviden Gliben tablet tedavisine geçen hastalarda başlangıç dozu yine günde 1 kez 2.5-5 mg olmalıdır. Klorpropamid hariç diğer oral hipoglisemik ajanlardan Gliben tablet tedavisine geçişte, geçiş süresine veya başlangıç dozuna gerek yoktur. Klorpropamid kullanan hastalar Gliben tablet tedavisine geçtiklerinde klorpropamidin etkileri uzayabileceğinden ve hipoglisemiye neden olabileceğinden ilk 2 hafta boyunca yakından izlenmelidir.

İnsülin ile tedavi edilen hastalarda günlük insülin dozu 20 üniteden az ise günde tek doz 2.5-5 mg Gliben tablet tedavisine geçilebilir. İnsülin dozu günde 20-40 ünite ise günde tek doz 5 mg Gliben tablet tedavisine geçilebilir. Günlük insülin dozu 40 ünitenin üzerinde ise Gliben tablet tedavisine geçmeden önce geçiş ihtiyacı vardır. İnsülin dozu %50 azaltılıp günde 5 mg Gliben tablet tedaviye eklenmelidir.

b) İdame dozu: İdame dozu günde 1.25-20 mg'dır. Bu doz bir defada veya bölünmüş dozlar halinde uygulanır. Doz artırımları kan glukoz düzeylerine göre haftada 2.5 mg'ı aşmamalıdır. 5 mg glibenklamid, 250-375 mg klorpropamid, 250-375 mg tolazamid, 500-750 mg asetoheksamid ve 1000-1500 mg tolbutamide eşdeğer kan glukoz kontrolü sağlar. Günde 40 üniteden fazla insülin kullanan hastalar Gliben tablet tedavisine geçeceklerse insülin dozu %50 azaltılıp, 5 mg Gliben tablet tedaviye eklenir. Daha sonra insülin dozu giderek azaltılır. Gliben tablet dozu ise 2-10 günlük aralar ile 1.25 - 2.5 mg dozunda artırılır. Bu değişim süreci

içerisinde hem insülin hem Gliben tabletin kullanıldığı dönemlerde nadiren hipoglisemi oluşabilir. İnsülin dozu azaltılırken idrarda glukoz ve aseton sıkça kontrol edilmelidir. İnatçı glukozüri ve asetonüri hastanın tip I diyabeti olduğunu ve insülin tedavisine gerek duyduğunu gösterir.

c) Maksimum doz: Günlük maksimum doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Günde tek doz şeklinde uygulanan Gliben tablet, özellikle 10 mg'dan daha yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda günlük doz 2'ye bölünerek de uygulanabilir. Yaşlı hastalarda, zayıf düşmüş malnütrisyonlu hastalarda, böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda başlangıç ve idame dozları hipoglisemik reaksiyona yol açmayacak şekilde ayarlanmalıdır.

- **Doz aşımı:**

Doz aşımı halinde hipoglisemi oluşabilir. Bilinç kaybı ve nörolojik bulguların olmadığı hafif hipoglisemik semptomlarda oral glikoz verilmeli, ilaç dozu ayarlanmalı ve/veya öğünler yeniden düzenlenmelidir. Tehlike tamamen kayboluncaya kadar hasta izlenmelidir. Koma, nöbet veya diğer nörolojik bozukluklar ile seyreden ağır hipoglisemi durumlarında hasta hastanede tedavi edilmelidir. İntravenöz yoldan hızla konsantre (%50) glikoz solüsyonu verilmeli, bunu daha dilüe (%10) glikoz solüsyonunun devamlı infüzyonu takip etmelidir. İnfüzyon hızı kan glikozunu 100 mg/dl'nin üstünde tutacak şekilde ayarlanmalıdır[57].

### 3.2. Metod

#### 3.2.1 Dekoksiyon yöntemi

Bir bitki çayı demleme yöntemidir. Tıbbi bitkilerin ilaç haline getirilmesinde en çok kullanılan yöntemler arasında infüzyon veya dekoksiyon kullanılır.

Kullanılan bitki sert ya da odunsuysa, etken maddelerin açığa çıkabilmeleri için, dekoksiyonun tercih edilmesi daha doğrudur. Kökler, odunlar, ağaç kabukları ve bazı tohumların hücre duvarları oldukça serttir. Etken maddelerin açığı çıkıp suya karışabilmeleri için de yüksek dereceli ısıya ihtiyaçları vardır. Bu nedenle bu tür drogların belirli bir süre boyunca kaynatılmaları gerekir.

Dekoksiyon yönteminde kurutulmuş kök, odun, ağaç kabukları ve bazı tohumlar ya çok ince kıyılmalı yada bir mikser yardımıyla toz haline getirilmelidir. Eğer taze olarak dekoksiyon yapılacak ise kurutulmuş olarak kullanılacak miktarın 3 misli kadar taze bitki ince ince kıyılarak kullanılmalıdır.

Dekoksasyon kullanılacak drog miktarı genlikle 100gr su için 2gr'dır. Hazırlanacak drog çeşidine göre kullanılacak miktarda değişmektedir. Dekoksasyonlar da infusyonlar gibi taze hazırlanarak kullanılmalıdır. Tatlandırmak için bal veya şeker kullanılabilir.

Gerekli miktarda su ve bitki bir kap içerisinde konularak kaynatılmaya başlanır. Kaynatma işleme genellikle 10-15 dakikadır. Olası uçucu yağların yitirilmemesi için, kabın kapağı kapalı tutulmalıdır. Kaynatma işleminden sonra kap içerisindeki bitkiler süzülür. Bu işlemde sonra soğumaya bırakılır. Daha sonra bir pamuktan süzülerek kullanıma hazır hale getirilir[5].

### **3.2.1.1 *Arctium lappa* (dulavratotu) bitki kökünün dekoksasyon yöntemiyle hazırlanması**

Kurutulmuş dulavrat bitkisinin kökleri dozaj hesaplamaları yapılarak doz I için 50mg/kg, doz II için 100 mg/kg, doz III için 250 mg/kg, doz IV için 500 mg/kg olacak şekilde 4 çeşit bitki ekstresi dekoksasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Halk arasında bitki kaynatılırken çeşme suyu kullandığında bizde çalışmamızda çeşme suyu kullandık. Hazırlanan bitki ekstraları 4 adet steril flakon içerisinde konularak kapakları kapatıldı. Flakon tüplerin üzerlerine etiket yapıştirılarak dozaj miktarları etiket üzerine belirtildi.

### **3.2.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması**

Deneylerde Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyodeneý Ünitesi hayvan üretim laboratuvarından elde edilen yetişkin (3-4 aylık) Wistar cinsi erkek (210–255 g) sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece gündüz döngüsünde), standart sanayi palet yemleri ve çeşme suyu ile ad-libidum olarak beslenmiştir.

#### **3.2.2.1. Deneysel Diyabet Modelleri**

Deneysel diyabet çalışmalarında cerrahi, kimyasal, viral yolla oluşturulan ve kendiliğinden gelişen modeller kullanılmaktadır. Deney hayvanlarının kimyasal ajanlarla diyabet yapımında yaygın olarak streptozotosin (STZ) veya alloksan'nın enjeksiyonuyla oluşturulmaktadır. N- nitroso türevi D- glukozamin yapısındaki streptozotosin veya alloksan pankreasdaki insülin salgılayan  $\beta$  hücrelerin sellektif olarak tahrip ederek denekler diyabet hastası yapılmaktadır. Kullanılan bu iki kimyasal kan şekeri düzeyinde üç fazlı etki meydana getirir. Kimyasalın denek'e verilmesini izleyen 2 saat içinde kan şekeri değeri, karaciğer glikojeninin ani yıkımı nedeniyle yükselir. İkinci faz hipoglisemik fazdır. Bu sırada hasara uğrayan  $\beta$  hücrelerinden salıverilen insülinin plazma düzeyi hızla yükselir. Üçüncü faz, kalıcı

hiperglisemik fazdır. Bu noktadan başlayarak insülin düzeyleri, kullanılan kimyasal ajanın dozu ile ilişkili olarak düşer ve kan şekeri yükselir [58,75].

### **3.2.2.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması**

Sıçanların diyabet yapılmasında, tek doz STZ'nin (70mg/kg) serum fizyolojik içerisinde çözüldü. Zaman geçirmeden intraperitoneal olarak sıçanlara enjekte edildi. STZ uygulandıktan 72 saat sonra sıçanın kuyruk veninden kan alınıp; glukometre ile açlık kan glikoz seviyeleri ölçüldü. Kan glikoz seviyeleri 200mg/dl'nin üzerinde olan sıçanlar deney için kullanıldı. Deney grupları, sıçanlar rastgele seçilerek ve kafeslere tek tek konularak oluşturuldu[59,60,75].

### **3.2.2.3. Deney Gruplarının Oluşturulması ve denemenin yürütülmesi**

Bu çalışmada her grupta 7 adet hayvanın bulunduğu 7 grupta toplam 49 adet hayvan kullanılmıştır. Bu grupların üç tanesi kontrol, dört tanesi de çalışma grubudur.

Deney grupları aşağıdaki gibi oluşturuldu.

Grup 1: Normal kontrol grubu (NK)

Grup 2: Diyabetik kontrol grubu (DK)

Grup 3: İlaç kontrol grubu (İK)(glibenklamid 600µg/kg)

Grup 4: Doz I (*Arctium lappa* 50mg/kg)

Grup 5: Doz II (*Arctium lappa* 100mg/kg)

Grup 6: Doz III (*Arctium lappa* 250mg/kg)

Grup 7: Doz IV (*Arctium lappa* 500mg/kg)

Gruplara ayrılan hayvanların ilaç ve dozaj ayarlamaları yapılmış bitki ekstraktları hayvanların canlı ağırlığı baz alınarak her gün tok karnına saat 9:00-10:00 arasında insülin enjektörü ile ölçülmek suretiyle oral yolla verildi.

Grupların açlık kan şekeri değerlerini ölçmeden 12 saat önce hayvanların yemlikleri boşaltılmıştır.



### **3.2.3 Kan alma metodu**

Deneyde kullanılan sıçanların kan glikoz seviyesini ölçmek için kuyruk venin bulunduğu bölge alkollü pamuk ile sterilize edildi. Alkolün uçmasından sonra bu kısım steril bir bistüri yardımıyla kesildi. Çıkan ilk damla kan kuru bir pamuk ile silindikten sonra ikinci kan damlası glukometreye takılan strip'in uç kısmına değdirmek suretiyle sıçanın kan şeker seviyesi ölçülerek çıkan sonuç kaydedildi[61,62].

### **3.2.4. Kan glukoz değerlerinin ölçülmesi**

Tedaviler başlamadan önce ve tedavilerin başladığı 0.5, 1, 2, 4. ve 24.saatler ile 1, 5, 8, 11 ve 14.günlerde ratların kan glikoz düzeyleri Abott marka Optium Xceed –Plus adlı glukometre aynı marka stripler ile ölçüldü ve değerler kaydedildi.

### **3.2.5. İstatistik Analizler**

Elde edilen bulguların (sıçanların kan şekeri değeri ve ağırlık değışimleri) istatistik hesaplamaları, SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler "ortalama  $\pm$  standart sapma"olarak ifade edildi ( $X \pm SD$ ). Gruplarda varyans analizi Tukey HSD testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistik anlamlılık için  $p < 0.001$  kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Normal kontrol grubu dışındaki bütün gruplara intraperitoneal enjeksiyonla stroptozotosin verilerek hayvanlar hiperglisemi yapılmıştır. Normal kontrol grubunda deney süresince normal açlık kan şekeri değerleri gözlenmiştir.

Glibenclamid ve *Arctium lappa* bitkisinin kökünden dekoksasyon yöntemiyle hazırlanan özütlerinin diyabetik sıçanlarda açlık kan şekeri seviyelerine etkilerini tablo 4.1 ve 4.3'de verilmiştir.

Tek doz bitki ekstresi ve glibenclamid verilmesinden 1 saat sonra açlık kan şekeri, 100 mg/kg grubunda diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak  $p < 0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır. 50 ve 250 mg/kg dekoksasyon dozajlarında açlık kan şekerinde diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 24 saat sonra anlamlı düşüş gözlenirken ( $p < 0.001$ ), 500 mg/kg dozajında anlamlı olarak yükseliş gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ). Glibenclamid verilen grupta da açlık kan şekeri 100 mg/kg grubunda gözlendiği gibi uygulamadan 1 saat sonra diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmeye başlamıştır

Çalışmanın ilerleyen günlerinde 500 mg/kg/gün dozajı haricinde bütün dozajlarda tedrici bir düşme gözlenirken 11. günde 100mg/kg/gün grubunda açlık kan şekeri seviyeleri normal sınırlar içerisine gelmiştir. Bu grupta açlık kan şekeri seviyesi 14. gün sonunda sağlıklı hayvanlarımızın bulunduğu grupta aynı seviyelere inmiştir. 50 ve 250 mg/kg/gün dozajlarında görülen açlık kan şekeri seviyeleri diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olmasına rağmen normal seviyelere inmemiştir. 500 mg/kg/gün dozajında gittikçe kötüleşen bir tablo gözlenmiştir.

Çalışma gruplarında birbiriyle aynı seviyede bir düşüş veya artış olamayacağı açıktır. Bu nedenle elde edilen verilerin sıfırcı satte ölçülen ilk değere göre 100 üzerinden standardize edilmesi gereklidir. Tablo4.2, Tablo4.4 ve Tablo4.6'da bu standardize edilmiş % değerler verilmiştir.

**Tablo 4.1:** İlk 24 saatlik uygulamada kan şekeri değerleri

	stz öncesi	0. saat	0,5. saat	1. saat	2. saat	4. saat	24. saat
normal kontrol(NK)	76,57±4,082	71,14±4,361 <sup>a</sup>	71,14±4,361 <sup>b</sup>	77,86±2,334 <sup>c</sup>	77,86±2,334 <sup>d</sup>	77,86±2,334 <sup>e</sup>	78,57±5,145 <sup>f</sup>
diyabet kontrol(DK)	73,71±3,695	352,14±6,100 <sup>g</sup>	352,14±6,100	351,43±2,626	351,43±2,626	351,43±2,626	356,14±5,914 <sup>g</sup>
ilaç kontrol(İK)	76,00±2,171	354,43±10,85 <sup>g</sup>	301,00±9,902	282,14±8,296 <sup>c</sup>	253,43±6,683 <sup>d</sup>	212,43±2,975 <sup>e</sup>	202,57±2,927 <sup>f,g</sup>
doz 1( D1)	74,14±1,779	359,86±2,923 <sup>g</sup>	359,71±6,889	345,29±4,379	343,29±6,209	337,43±7,761	324,43±6,722 <sup>g</sup>
doz 2(D2)	71,71±1,569	353,14±7,598 <sup>g</sup>	304,29±18,340	286,57±6,754 <sup>c</sup>	257,29±9,712 <sup>d</sup>	215,43±2,506 <sup>e</sup>	204,14±3,188 <sup>f,g</sup>
doz 3(D3)	71,00±1,604	358,57±9,436 <sup>g</sup>	357,71±5,605	342,43±5,300	336,14±3,924	324,86±4,496	319,43±4,391 <sup>f,g</sup>
doz 4(D4)	72,00±2,035	359,00±4,786 <sup>g</sup>	355,71±1,658	363,86±9,657	376,43±4,487	387,29±11,355	406,86±5,492 <sup>f,g</sup>

Veriler ortalama ± Standart hata ortalaması olarak gösterildi. Tukey HSD testi. Varyans analizi için p değerleri: \* P<0.001. Açlık kan şekeri değerleri mg/dl'dir.

<sup>a</sup>: 0. saatteki DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>b</sup>: 0,5. saatteki DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>c</sup>: 1. saatteki DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>d</sup>: 2. saatteki DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>e</sup>: 4. saatteki DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>f</sup>: 24. saatteki DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>g</sup>: NK'dan farklıdır (p<0.001)

STZ öncesi tüm grupların açlık kan şekeri değerleri birbirine yakın olup açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklılık göstermediği saptanmıştır.

NK grubu haricindeki diğer gruplara STZ verilmesinden sonra 0. saatte birbirleriyle yaklaşık aynı değerde bir artış gösterip NK grubu ile aralarında açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

DK ile NK arasında tablo 4.1'de STZ sonrası görülen tüm saat periyotlarında karşılaştırıldıklarında aralarında kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

0,5.saatte DK grubu ile ilaç ve bitki ekstresi verilen gruplar arasında istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklılık göstermediği saptanmıştır.

1.saat periyodunda DK ile karşılaştırılan İK ve D2 gruplarında açlık kan şekeri değerlerinin düşmeye başladığı ve aralarında kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

4. saat periyodunda DK' nın diğer grupların kan şekeri değerleri ile karşılaştırıldığında D4'ün kan şekeri değerlerinin arttığı, D1 ve D3'ün düştüğü görülmüştür. İK ve D2 grupları karşılaştırıldığında ise aralarında kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

24.saat periyoduna bakıldığında DK ile İK ve D2 arasındaki farklılık  $p<0.001$  düzeyinde daha da artmıştır. Bu periyotta DK ile D3 ile aralarında istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklılığın ortaya çıktığı görülmektedir. D4 grubunun değeri bu ölçüm periyodunda artış göstermiş ve DK ile aralarında  $p<0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

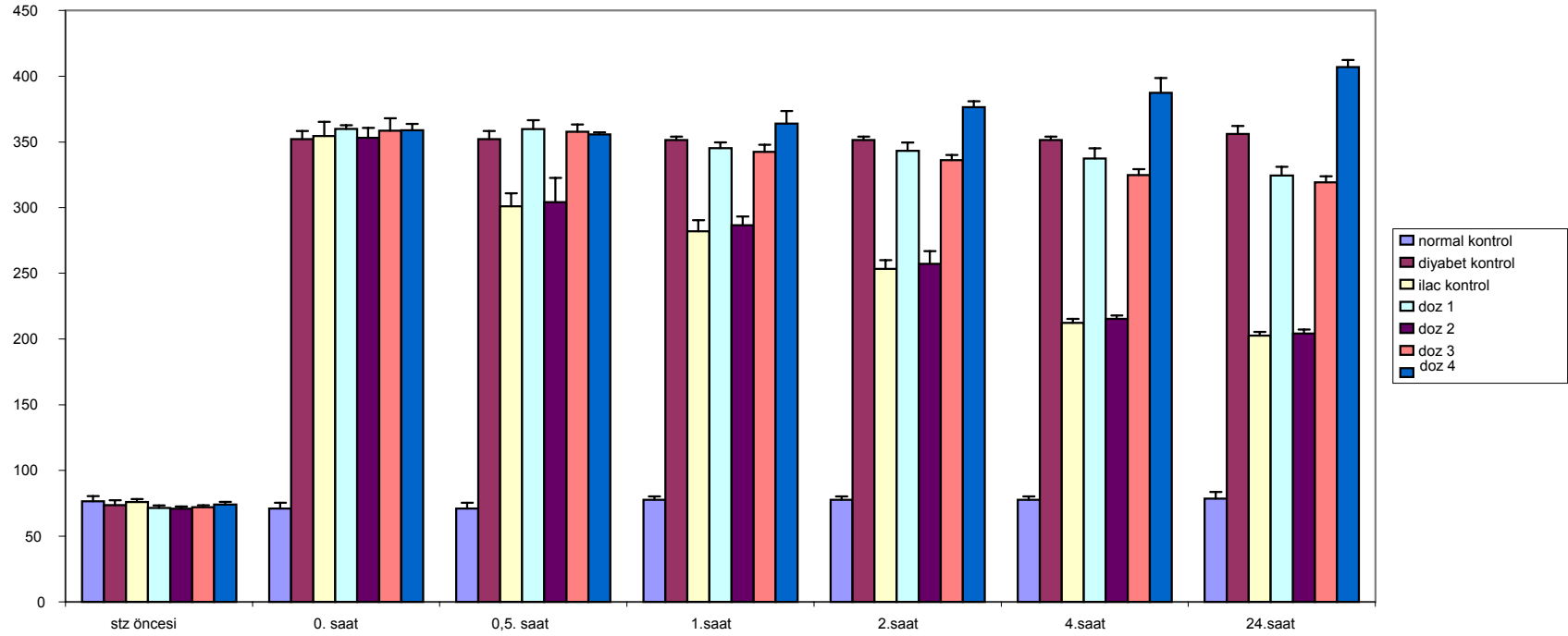
**Tablo 4.2:** 0.saate göre kan şekerinin düşme oranı (%)

	0-0,5. saat	0-1.saat	0-2.saat	0-4.saat	0-24.saat
normal kontrol(NK)	0	+9,4	+9,4	+9,4	+10,44
diyabet kontrol(DK)	0	-0,2	-0,2	-0,2	+1,13
ilaç kontrol(İK)	-15,07	-20,4	-28,49	-40,06	-42,84
doz 1(D1)	-0,041	-4,04	-4,6	-6,23	-9,84
doz 2(D2)	-13,83	-18,85	-27,14	-39	-42,19
doz 3(D3)	-0,23	-4,5	-6,25	-9,4	-10,91
doz 4(D4)	-0,91	+1,35	+4,85	+7,88	+13,09

0.saatte göre değişme oranı (%) =  $100 \times (\text{Kan şekeri}_n - \text{Kan şekeri}_0) / \text{Kan şekeri}_0$ . Kan şekeri<sub>n</sub>: n. yani 1., 2., 4. veya 24. saatteki kan şekeri değeri. Kan şekeri<sub>0</sub>: Sıfırıncı saatte ölçülen kan şekeri değeri.

Tablo 4.2 0.saate göre kan şekeri oranlarının yüzdeleri verilmiştir. Tabloda + işareti yüzde artışı, - işareti de yüzde düşme oranını vermektedir. Bu tabloya göre 24 saat sonunda en iyi düşme oranı yaklaşık % 42 ile İK ve D2 gruplarında görülmektedir.

Yine 24 saat sonunda D1 ve D3 ise yaklaşık %10 civarında bir düşüş görülürken, NK grubunda %10,44' lük D4 grubunda %13,09'lük bir artış DK grubunda %1,13'lük bir artış gözlenmektedir.



**Şekil 4.1:** İlk 24 saatlik uygulamadaki kan şekeri değerlerinin değişim grafiği

Şekil 4.1’de STZ öncesi tüm grupların açlık kan şekeri değerlerinin birbirine yakın değerlerde olduğu görülmektedir. Normal kontrol grubu haricinde diğer gruplara STZ uygulamasından sonra açlık kan şekeri değerlerinin 350 mg/dl’yi aştığı gözlenmektedir. Seçili deney gruplarına ilaç ve bitki ekstereleri verildikten sonra ilaç kontrol ile doz 2, ilerleyen ölçüm periyotlarında kan şekeri değerleri 350 mg/dl’den 24. saatte 200 mg/dl’ye birbirine paralel bir seviye izleyerek indiği görülmektedir. Doz 1 ve doz 4 ise 24. saatte 320 mg/dl seviyelerine inmiştir. Doz 4 ise diğer grupların aksine bitki ekstrelerinin verilmesinden sonra kan şekeri değerlerinin ilerleyen saatlerde artarak devam ettiği ve 24. saatte geldiğindeyse 390 mg/dl’ye yükseldiği görülmektedir.

**Tablo 4.3:** Çalışma gruplarının günlere göre açlık kan şekeri değerleri

	0. saat	1.gün	5.gün	8.gün	11.gün	14.gün
normal kontrol(NK)	71,14±4,361	78,57±5,145 <sup>a.g</sup>	75,14± 2,492 <sup>b</sup>	70,00± 3,222 <sup>c</sup>	73,43± 1,688 <sup>d</sup>	68,71± 2,688 <sup>e.h</sup>
diyabet kontrol(DK)	352,14±6,100 <sup>1</sup>	356,14±5,914	355,00±4,036	353,14±7,446	364,14±3,269	361,29±3,815 <sup>f</sup>
ilaç kontrol(İK)	354,43±10,858 <sup>1</sup>	202,57±2,927 <sup>a.g</sup>	180,14 ±2,849 <sup>b</sup>	131,57±1,556 <sup>c</sup>	100,86±2,262 <sup>d</sup>	73,29± 1,017 <sup>e.h</sup>
doz 1( D1)	359,86±2,923 <sup>1</sup>	324,43±6,722	299,00±4,429 <sup>b</sup>	282,57±5,707 <sup>c</sup>	256,86±4,044 <sup>d</sup>	238,43±2,689 <sup>e.f</sup>
doz 2(D2)	353,14±7,598 <sup>1</sup>	204,14±3,188 <sup>a.g</sup>	188,86±1,487 <sup>b</sup>	134,43±1,824 <sup>c</sup>	105,00±1,447 <sup>d</sup>	79,43± 2,553 <sup>e.h</sup>
doz 3(D3)	358,57±9,436 <sup>1</sup>	319,43±4,391 <sup>a</sup>	295,29±4,471 <sup>b</sup>	278,57±5,214 <sup>c</sup>	256,86±7,005 <sup>d</sup>	238,71±7,466 <sup>e.f</sup>
doz 4 (D4)	359,00±4,786 <sup>1</sup>	406,86±5,492 <sup>a.g</sup>	434,43±7,393 <sup>b</sup>	445,86±6,449 <sup>c</sup>	480,57±3,387 <sup>d</sup>	508,14±1,682 <sup>e.f.h</sup>

Veriler ortalama ± Standart hata ortalaması olarak gösterildi. Tukey HSD testi. Varyans analizi için p değerleri: \* P<0.001. Açlık kan şekeri değerleri mg/dl'dir.

<sup>a</sup>: 1.gün DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>b</sup>: 5.gün DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>c</sup>: 8.gün DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>d</sup>: 11.gün DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>e</sup>: 14.gün DK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>f</sup>: 14.gün NK'dan farklıdır (p<0.001)

<sup>g</sup>: 1.gün D1'den farklıdır (p<0.001)

<sup>h</sup>: 14.gün D1'den farklıdır(p<0.001)

<sup>1</sup>: 1.gün NK'dan farklıdır (p<0.001)

STZ uygulamasından sonra 0. saatte NK grubu ile DK, İK, D1, D2, D3 ve D4 gruplarının açlık kan şekeri değerlerinin aralarında istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

1.gün periyodunda DK ile karşılaştırılan İK ve D2 grupları arasında açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır. D1 ile DK ve D3 arasında açlık kan şekeri değerlerinde istatistiksel olarak farklılık olmamasına rağmen NK, İK ve D2 arasında ise açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

5. gün periyodunda DK ile diğer bütün gruplar arasında ise açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

8. ve 11. gün periyotlarında DK ile diğer bütün gruplar arasında ise açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

14. gün periyodunda DK ile diğer bütün gruplar arasında ise açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır. DK, D1, D3 ve D4 grupları NK grubu ile aralarında karşılaştırıldığında açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır. NK, D3 ve D4, D1 ile karşılaştırıldığında ise açlık kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.4:** 0.saate göre kan şekerinin düşme oranı (%)

	1.gün	5.gün	8.gün	11.gün	14.gün
normal kontrol(NK)	+10,44	+5,62	1,6	+3,21	-3,41
diyabet kontrol(DK)	+1,13	+0,81	+0,28	+3,4	+2,6
ilaç kontrol(İK)	-42,84	-49,17	-62,88	-71,54	-79,32
doz 1( D1)	-9,84	-16,91	-21,47	-28,62	-33,74
doz 2(D2)	-42,19	-46,52	-61,93	-70,26	-77,5
doz 3(D3)	-10,91	-17,64	-22,31	-28,36	-33,42
doz 4(D4)	+13,09	+21,01	+24,19	+33,86	+41,55

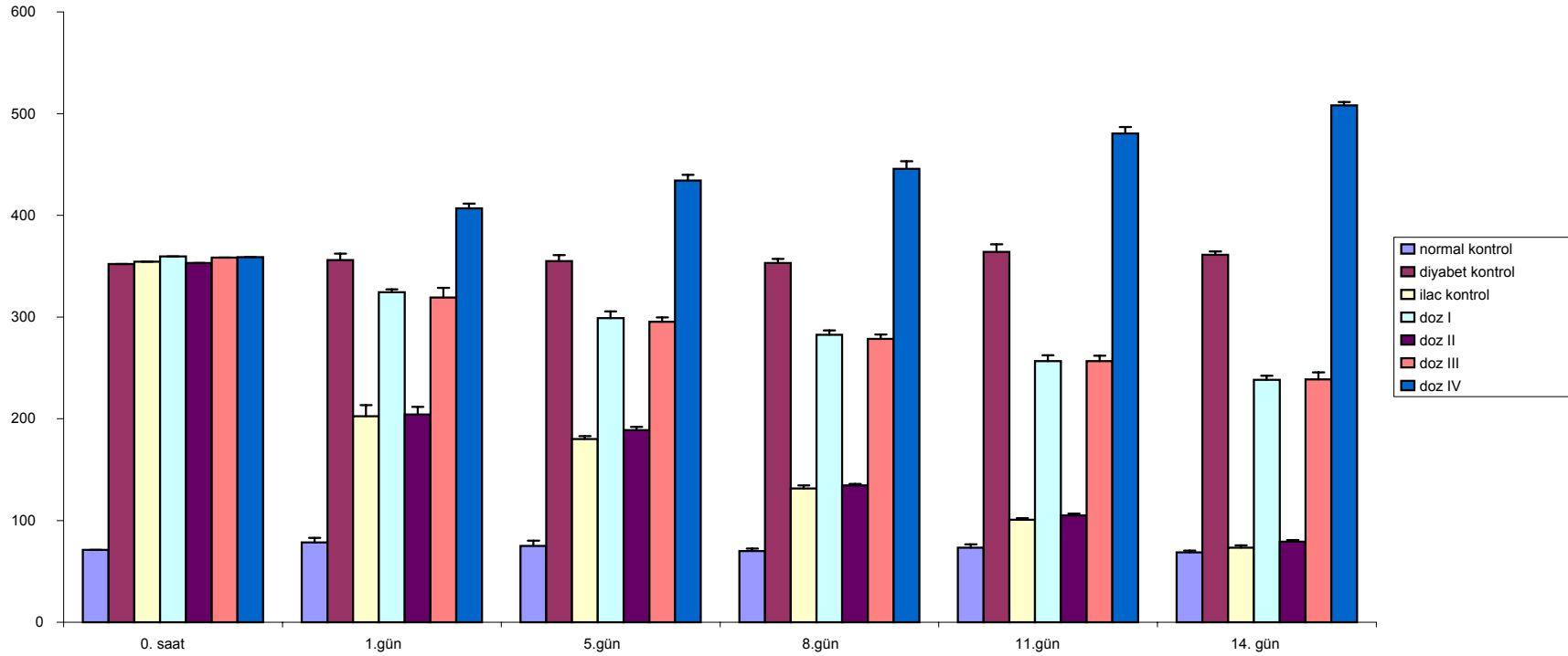
0.saatte göre değişme oranı (%) =  $100 \times (\text{Kan şekeri}_n - \text{Kan şekeri}_0) / \text{Kan şekeri}_0$ . Kan şekeri<sub>n</sub>: n. yani 1., 5., 8., 11. veya 14. gündeki kan şekeri değeri. Kan şekeri<sub>0</sub>: Sıfırıncı saatte ölçülen kan şekeri değeri.

Tablo 4.4 0.saate göre kan şekeri oranlarının yüzdeleri verilmiştir. Tabloda + işareti yüzde artışı, - işareti de yüzde düşme oranını vermektedir.

14. gün sonunda %70'ın üzerindeki düşüşleriyle İK ve D3 grupları en iyi performansın görüldüğü gruplardır. İK grubu %79,32 D2 grubu ise %77,5 oranlarına sahiptirler.

Yine 14. gün sonunda D1 ile D3 %33'lük bir düşüş sergilemektedir. D4 grubundaysa %41,55'lik bir artış gözlenmektedir.

NK grubu 14. gün sonunda %3,41 oranında düşmüş, DK grubu ise %2,6 oranında artmıştır.



**Şekil 4.2:** Çalışma gruplarının günlere göre açlık kan şekeri değerlerinin değişim grafiği

şekil 4.2’de görüldüğü gibi bitki özütlerinin ve ilacın verilmesinden önceki 0. saatte açlık kan şekeri değerleri normal kontrol grubu hariç yaklaşık 350 mg/dl’dir. İlaç kontrol ve doz 2 birbirine yaklaşık değerlerde seyretmekte olup 14.güne kadar kademeli bir düşüş sergilemektedir. 14. gündeki değerlerine bakıldığında bu iki grup normal fizyolojik değerlere düştüğü görülmektedir. Doz 1 ve doz 3 ise birbirine paralel değerlerde seyredip 14. günde açlık kan şekeri değerleri 238 mg/dl’ye düşmüştür. Diyabetik kontrol grubu bütün ölçüm periyotlarında stabil bir görünüm sergilemektedir. Doz 4 grubu birbirin takip eden ölçüm periyotlarında sürekli bir artış göstererek 14. günde 500 mg/dl’yi aşmıştır.



**Tablo 4.5:** Çalışma gruplarında canlı ağırlıklarının günlere göre değerleri

	İlk ağırlık	5.gün ağırlık	8.gün ağırlık	14.gün ağırlık
normal kontrol(NK)	244,86±2,187	261,00±4,012	263,71±5,450	228,57±4,913
diyabet kontrol(DK)	243,57±3,571	239,14±3,863	238,57±3,442	212,00±4,006
ilaç kontrol(İK)	233,71±4,571	224,14±3,291*	212,43±2,844*	200,00±3,409
doz 1(D1)	227,43±5,320	211,86±5,352*	199,00±5,774*	176,71±5,681*
doz 2(D2)	230,57±5,450	215,29±6,171*	215,71±9,504*	184,00±9,880*
doz 3(D3)	244,43±7,922	221,00±7,647*	210,14±8,752*	183,57±10,571*
doz 4(D4)	239,14±3,323	231,43±4,770*	219,57±5,259*	210,71±5,760

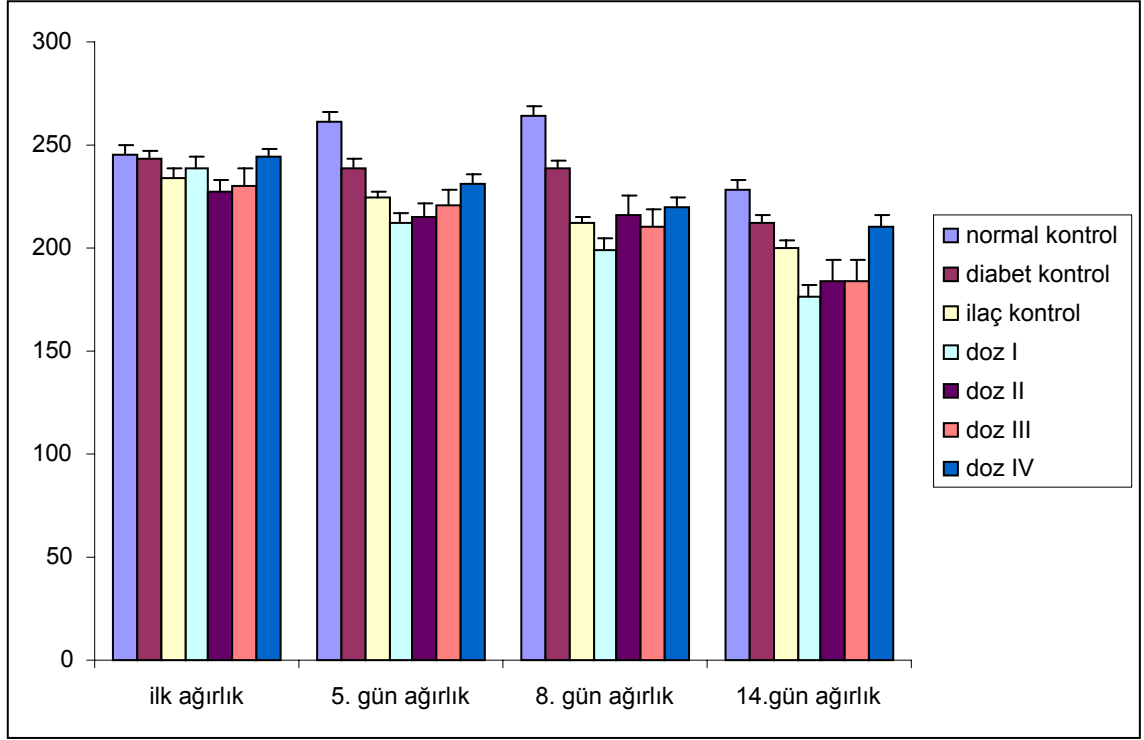
Veriler ortalama ± Standart hata ortalaması olarak gösterildi., Tukey HSD testi. Varyans analizi için p değerleri: \* P<0.001. Canlı hayvan ağırlıkları gr olarak verilmiştir.

İlk ölçüm periyodunda gruplar arasında istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmamıştır.

5.gün değerlerinin NK ile karşılaştırıldığında; DK ile aralarında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen diğer gruplarla istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

8.gün değerlerinin NK ile karşılaştırıldığında; DK ile aralarında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen diğer gruplarla istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.

14. günde bütün gruplar da ilk ağırlığa bakıldığında canlı ağırlıklarında düşüş görülmektedir. NK grubu D2,D3 ve D1 gruplarıyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu saptanmıştır.



**Şekil 4.3:** Çalışma gruplarının canlı ağırlıklarının günlere göre değerlerinin grafiği

Şekil 4.3’de görüldüğü üzere deneklerin ilk canlı ağırlıkları  $244,43 \pm 7,922$  ile  $227,43 \pm 5,320$  gr arasındadır. Normal kontrol grubun 5. ve 8. günlerde canlı ağırlıklarında artış görülmektedir. 14. gün deyse ilk ağırlığındaki değerinin de altında bir düşüş sergilemiştir. Diyabet kontrol grubu 5. ve 8. günlerde canlı ağırlıklarında aşırı bir değişme görülmemektedir. 14. gün de ise canlı ağırlıklarında iniş görülmektedir. İlaç kontrol grubu, doz I, grubu doz III grubu ve doz IV grubu birbirini takip eden ölçüm periyotlarında canlı ağırlıklarının düştüğü saptanmaktadır. canlı ağırlığına düşmüştür. Doz II grubunda ise 5. günde canlı ağırlıklarında düşüş görülmesine rağmen 8. günde canlı ağırlıklarında değişme olmamıştır. 14. günde ise canlı ağırlıklarında tekrar bir düşüş gözlenmektedir.

**Tablo 4.6:** İlk ölçüm değerlerine göre canlı ağırlıklarındaki değişim oranı (%)

	İlk ağırlık-5.gün ağırlık	İlk ağırlık-8.gün ağırlık	İlk ağırlık-14.gün ağırlık
normal kontrol(NK)	+6.56	-7,69	-6,65
diyabet kontrol(DK)	-1,81	-2,05	-12,96
ilaç kontrol(İK)	-4,09	-9,10	-14,42
doz 1( D1)	-6,84	-12,5	-22,30
doz 2(D2)	-6,62	-6,44	-20,19
doz 3(D3)	-9,58	-14,02	-24,90
doz 4(D4)	-3,22	-8,18	-11,89

İlk ölçüm değerine göre değişme oranı (%) =  $100 \times (\text{ağırlık}_n - \text{ilk ağırlık}) / \text{ilk ağırlık}$  .  $\text{ağırlık}_n$ : n. yani ilk ağırlık, 5., 8. veya 14. gündeki ağırlık değeri.

Tablo 4.6’da, ilk ölçüm değerlerine göre canlı ağırlıklarındaki değişim oranlarının yüzdeleri verilmiştir. Tabloda + işareti yüzde artışı, - işareti de yüzde düşme oranını vermektedir.

5. günde normal kontrol grubunun canlı ağırlığında %6,56’lık bir artış görülmektedir. Bunun haricinde diğer gruplarda ağırlık kaybı gözlenmektedir. En fazla ağırlık kaybının görüldüğü grup ise doz III’ dür.

8. günde bütün çalışma gruplarında ilk ölçüm değerlerine göre en az kayıp %2,05 ve en yüksek kayıp ise %14,02 oranında olmak üzere canlı ağırlıklarında düşme gözlenmektedir.

14. günde en fazla kayıp yine doz III’ de %24,90 oranında gerçekleşmiştir. Açlık kan şekeri değerleri 14. günde normal fizyolojik sınırlara inen doz II %20,19’ luk bir ağırlık kaybı görülürken ilaç kontrol grubundaysa %14,42’lik bir kayıp söz konusudur. Yine 14. günde açlık kan şekeri değeri birbirine yakın değerde olan doz I %22,3, doz II ise %20,19 oranında bir ağırlık kaybı görülmektedir.

## 5.TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Milattan yüzyıllarca öncesinin yazılı kaynaklarında yerini almış diabetes mellitus bugün dünya üzerinde yaklaşık 175 milyon insanın gerek kendi gerekse komplikasyonları ile hayatını olumsuz yönde etkileyen hatta ölüme kadar götüren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabet hastalığı insülinin 1922’de Collip tarafından bulunup kullanılmaya başlanması diyabet hastaları için büyük bir gelişmedir. Her ne kadar günümüzde insülinle veya oral antihiperglisemik ilaçlarla diyabetin kontrol altına alınması söz konusu ise de bu tedavilerin bırakılması durumunda, diyabet yine etkisini göstermekte ve diyabete bağlı komplikasyonlar tekrar kendini göstermektedir.

Diyabet ve komplikasyonlarının tedavisi için yapılan harcamalar dikkate alındığında ekonomik anlamda da bu hastalığın dünyada ve ülkemizde yarattığı sorunun büyüklüğü anlaşılmaktadır. Diyabet tedavisinde kullanılan sentetik ilaçların yan etkilerinin, bitkisel ilaçlar göre fazla olması ve ekonomik nedenler insanları tekrar bitkisel tedavi yöntemlerine yöneltmiştir[77].

Halk arasında bitkisel tedavi yöntemlerinin kullanımını artması yeni bilimsel çalışmaları da literatüre kazandırılmıştır. Ülkemiz zengin bir flora ve kültür mirasına sahip olduğu halde bitkilerin halk arasındaki tedavi veya diğer amaçlarla kullanılmasını konu alan bilimsel çalışma sayısı azdır[63].

Diyabet’in bitkisel olarak tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda en çok kullanılan deney hayvanı olarak fare ve sıçanların kullanıldığı görülmektedir. Bu modellerin bazı avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte diyabet’in bitkisel tedavisi çalışmaları için en çok sıçan modeli tercih edilmektedir[64,65,66]. Mevcut literatür bilgileri ışığında ve çalışma koşullarını göz önüne alarak araştırmamızda sıçan kullanması uygun bulunmuştur.

Diyabetin yan etkileri ortaya koyabilmek ve diyabetin tedavisine alternatif yaklaşımlar getirebilmek amacıyla alloxan (ALX) ve streptozotosin (STZ) kullanılarak deney hayvanlarında oluşturulan diyabet modelleri son yıllarda sıklıkla kullanılan bir yöntem haline gelmiştir[67]. Karabay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada düşük doz STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 8 hafta sonra pankreas  $\beta$  hücreleri incelendiğinde, özellikle mitokondri ve golgi kompleksi düzeyinde değişiklik olduğu, granül sayısında da belirgin azalma olduğu izlenmiştir[68]. Bu çalışmada STZ kan glikoz düzeyini artırarak, pankreas  $\beta$  hücreleri üzerindeki tahrip edici etkisi gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda antidiyabetik ajan olarak STZ’yi kullandık.

Diyabet oluşturulan farelerde normoglisemik şekle dönme bilinen bir fenomendir. Rerup tarafından farelerde, Lazarow tarafından tavşanlarda gözlenmiştir. Ancak biz çalışmalarımızı diyabetik kontrol grupları ile birlikte sürdürdüğümüzden bu tip bir etkilenme ile karşılaşmadık[64].

Eddouks ve arkadaşları *Triticum repens* rizomlarının normal ve STZ ile hiperglisemi yapılmış sıçanlar üzerindeki etkilerini incelemiştir. Yaptıkları çalışmada kısa ve uzun süreli uygulama sonunda kan glikoz değerleri üzerinde kullanmış oldukları bitki ekstratının etkili olduğu sonucuna varmışlardır[69].

Lemhadri ve arkadaşlarının *Origanum vulgare* bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanmış oldukları ekstratı STZ ile diyabet yapılmış sıçanlara vermişler ve altı saat sonunda kan şekeri konsantrasyonunu düşürdüğünü tespit etmişlerdir[70].

Özbek ve arkadaşları Van ili ve civarında tüketilen *Rheum ribes* kökünün kan şekerini düşürmek için kullanıldığını saptamışlardır. Bunun üzerine normal farelerde ve alloxan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisini araştırarak, bitki ekstresinin fareler üzerinde hipoglisemik etkili olduğunu göstermişlerdir[14].

Yapılan literatür taramalarında, deneysel olarak diyabet yapılmış hayvanlarda, çeşitli bitki ekstrelerinin antidiyabetik etkileri üzerine birçok çalışma karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan bitkilerden bazıları şunlardır: *Ajuga iva*(Mayasıl otu)[66], *Rubus fruticosus*(Böğürtlen)[65], *Fraxinus excelsior*(Dış budak)[72], *Tamarindus indica*(Demirhindi)[73], *Urtica dioica*(Büyük Isırganotu)[74], *Teucrium polium*(Tüylü Kısamahmut)[76], *Momordica charantia*(Kudret Narı)[79] ve *Brassica juncea*(Lahana)[81].

Bizde çalışmamızda; *Arctium lappa* bitkisinin kök kısımlarından dekoksasyon yöntemiyle elde ettiğimiz çeşitli dozlardaki bitki ekstrelerinin kan şekeri değerlerine etkilerini inceledik. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına bakıldığında bitki ekstrelerinin kısa süreli etkilerinde 100mg/kg/gün'lük dozajın verildiği grup ile glibenklamid verilen grubun kan şekeri değerlerinin 24 saat sonunda %42 oranında düştüğü tablo 4.2'de görülmektedir. Uzun süreli etkilerine bakıldığında bu iki dozajın verildiği grupların kan şekeri değerlerinin 14 gün sonunda normal fizyolojik sınırlar içerisine indiği tespit edilmiştir. Bu da yapmış olduğumuz çalışmanın yukarıda bahsedilen çalışmalara paralel doğrultuda olduğunu göstermektedir.

Swanston ve arkadaşları normal ve STZ (200mg/kg)ile diyabet yapılmış farelerde kuzey Avrupa'da diyabet tedavisinde geleneksel olarak kullanılan 12 adet bitki ekstratı 28 gün verilmiştir. Bu çalışmada kullanılan *Arctium lappa* ve *Urtica dioica* bitki ekstreleri diyabetik

durumu kötüleştirmiştir. *İlex guayusa* ve *Agaricus bisporus* ekstrelerinin kan şekerini düşürdüğü ancak geri kalan 8 bitki ekstresinin olumlu bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır[82]. Bu çalışmayla bizim çalışmamızı değerlendirdiğimizde, Swanston ve arkadaşları çalışmalarında *Arctium lappa* bitkisinin diyabeti kötüleştirdiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda yüksek dozda(500 mg/kg/gün) bitki ekstresi verdiğimiz grubun kan şekeri değerleri kısa süreli tedavide 24 saat sonunda diyabetik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak  $P<0.001$  düzeyinde farklı şekilde arttığı görülmüştür. 14.günün sonunda ise bu grubun kan şekeri değerleri 508mg/dl ye kadar yükseldiği tablo 4.3’de görülmektedir. Buda Swanston ve arkadaşlarının çalışmalarına paralellik göstermektedir. Ancak 50 mg/kg/gün ve 250 mg/kg/gün’lük dozajların 14. gün sonundaki açlık kan şekeri değerlerinin diyabet kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak  $P<0.001$  düzeyinde farklı olarak düşüş göstermiştir. 100mg/kg/gün’lük dozajın verildiği grup ise 14. gün sonunda kan şekeri değerlerinin normal fizyolojik sınırlar içerisine inmiştir. Buradan *Arctium lappa* bitkisinin antidiyabetik etkisinin doza bağlı olarak değişiklik gösterdiği sonucuna varılabilir.

Eidi ve arkadaşları *Trigonella foenum-graecum* bitkisinin etanol ile hazırlanan ekstaratlarının, ilaç kontrol grubunda kullandıkları glibenklamid’le (600 µg/kg/gün), yaklaşık aynı oranlarda açlık kan şekeri değerlerini düşürdüklerini saptamışlardır[83]. Deney sonuçlarımıza baktığımızda 14. gün sonunda 100mg/kg/gün’lük bitki ekstresinin verildiği grup ve ilaç kontrol grubunun arasında farklılık görülmemektedir ( $P>0.05$ ). Bu sonuç da Eidi ve arkadaşlarının çalışmalarına paralellik göstermektedir.

Pin-Der Duh yapmış olduğu çalışmada *Arctium lappa* bitkisinin antioksidan etkisini, serbest radikallerin ve aktif oksijen üzerine etkilerini ortaya çıkartmıştır[84]. Diyabette oksidatif stresin arttığı ve buna bağlı olarak azalan antioksidan kapasitesi bu hastalığın tedavisinde antioksidan sistemin güçlendirilmesin gerekli olduğunu Çiğremiş ve arkadaşları çalışmalarında belirtmişlerdir[80]. Bunlarda çalışmada kullanmış olduğumuz bitkinin antioksidan etkisinin diyabet hastası sıçanların kan şekeri değerlerinin düşmesinde etkili olduğunu göstermektedir.

Diyabet hastalığında kandaki glikoz, insülin hormonun az veya hiç salgılanmamasından dolayı hücre içine girememektedir. Bu sebepten dolayı hücre enerji ihtiyacına lipidlerden karşılamaktadır. Ancak bu olay kandaki serbest radikallerin artmasına neden olmaktadır[78]. Serbest radikaller hücre yapısını ve fonksiyonlarını bozarak, diyabetin çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olur[71]. Lin ve arkadaşları *Arctium lappa* bitkisinin kök kısmından hazırladıkları ekstratın antienflamatuvar ve serbest radikal temizleyici etkisinin olduğunu

çalışmalarıyla göstermişlerdir[41]. Bitkinin bu özelliğinden dolayı diyabetin sebep olduğu komplikasyonların etkilerini azaltacağı düşünülebilir.

*Arctium lappa* bitkisinin kimyasal bileşenleri üzerine Wang ve Yang'ın yapmış olduğu çalışmada neoarctin, daucosterol, arctigenin, arctiin, matairesinol ve lappaol F bileşiklerinin varlığını ispatlamışlardır[32].

Andallu ve arkadaşları diyabetik sıçanlarda vücut ağırlık kaybının doku proteinlerinin aşırı yıkımına bağlı olduğunu bildirmiştir[30]. Başka bir çalışmada ise alloksan (200 mg/kg deri altı) veya streptozotzin (60 mg/kg damar içi) verilerek diyabet oluşumunu takiben 4. haftada ratların vücut ağırlıklarının %22 azaldığı rapor edilmiştir[21].

Çalışmada kullandığımız sıçanların canlı ağırlıklarına baktığımızda tüm grupların başlangıç ağırlıklarına göre 14. günde canlı ağırlıklarının düştüğü saptanmıştır. Bunun nedeni ise açlık kan şekeri ölçümlerinin yapılması için hayvanların her ölçüm periyodunda 12 saat süreyle aç bırakılmasının da rolünün olduğu düşünülebilir. Bitki ekstresi verilen grupların 500mg/kg dozu hariç diğer dozlarda ilk ölçüme göre %20 ve %24 oranları arasında düşüş sergilemelerine rağmen, glibenklamid ve 500mg/kg dozajı verilen grupta %10 civarında bir düşüş görülmektedir. Bütün bunlar bize bitkinin diyabetin neden olduğu kilo kaybı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını hatta diyabetik kontrolle karşılaştırdığımızda bitki ekstresin hayvanların canlı ağırlıklarında düşüğe neden olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak *Arctium lappa* bitkisinin belirli doz aralıklarında antidiyabetik etki göstermiştir. Ancak yüksek dozlarda bitkinin kan şekeri değerlerini daha da yükselttiği görülmüştür. Bu yüzden bitkinin dozaj ayarlaması yapılarak kullanılması gerekmektedir.

## Öneriler

1. *Arctium lappa* bitkisinin kök kısmında bulunan kimyasal bileşikler izole edilerek hangi etken maddelerin antidiyabetik etkisinin olduğu araştırılabilir.
2. Bitkiye antidiyabetik etkiyi veren maddelerin, etki mekanizmaları üzerine çalışılabilir.
3. Bitkinin canlı ağırlığına etkileri, sağlıklı denekler üzerinde araştırılabilir.
4. Halkın bitkinin yüksek dozlardaki hiperglisemik etkisi konusunda bilgilendirilmelidir. İdeal doz olarak ortalama 70 kg'lık bir insanda günde 7 gram kurutulmuş kök kullanılmalıdır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Krolewski AS, Warram JH, Cupples A, et al. 1985, Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes. J Chronic Dis; 38: 319-26.
- [2] American Diabetes Association. 2005, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Jan; 28: 4-42.
- [3] TÜDEP sonuçları. Ulusal Diyabet Kongresi, Mayıs 2000, Gaziantep.
- [4] Marles RJ, Farnsworth NR., 1995: Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine 2(2):137-189,.
- [5] Baytop, T. 1999, Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi , Nobel Tıp Kitapevleri, sayfa.3-480.
- [6] Özbek H., 2002, Van tıp dergisi 9.cilt 3.sayı.
- [7] Pulok K., Kokoli M., Soha M., Pal M., Soha B.P., 1997. Effect of *Nelumbo nucifera* rhizome extract on blood sugar level in rats, Journal of Ethnopharmacology 58 , 207-213.
- [8] John A.O. Ojewole, 2002. Hyperglycemic effect of *Clausena anisoto* (wild) hook methanolic root extract in rats. Journal of Ethnopharmacology 81, 231-237.
- [9] S. Venkatesh, J.thiagavathi, D.shyam sundar. India 2007.
- [10] Elfellah, M.S., Akhter, M.H., Khan, M.t. , 1984: The antidiabetic Effects of Ethanol-water Extract of *Myrtus communis* Using STZ-induced Hyperglycemia in Mice, J-ethno-Pharmacol. 11,p275-281.
- [11] Kimura Y., Okuda H., Arichi S.: Effects of Extracts of ganoderma Lucidum on Blood Glucose Level in Rats, November 10,F68,(1987).
- [12] Akev N, Can A, Sütlüpinar N., 1991: Effect of *Prunus mahaleb* seeds on blood glucose level. IX. BİHAT, M Eskişehir, Bildiriler. Ed: Başer KHC, Anadolu Üniv Yay No: 641: 33-39.
- [13] Kavalalı G, Tuncel H, Göksel S, Hatemi H., 1998: *Urtica pilulifera* (kara ısırgan) bitkisinin sıçanlar üzerindeki hipoglisemik etkisinin araştırılması. XII. BİHAT, 20-22 Mayıs Ankara, Abstract Book, P-90.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [14] Özbek H, Ceylan E, Kara M, Özgökçe F, Koyuncu M.,2002: *Rheum ribes* (uşkun) kökünün normal farelerde ve alloxan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisi. XIV. BİHAT, 29-31 Mayıs Eskişehir, Bildiri Özetleri. Anadolu Üniv Ecz Fak Farmakognozi AD ve TBAM, Eskişehir, B-13.
- [15] Pereira J V, Bergamo DCB, Pereira JO, França SC, Pietro RCLR.,2005:Antimicrobial Activity of *Arctium lappa* Constituents Against Microorganisms Commonly Found in Endodontic Infections. Braz Dent J 16(3): 192-196.
- [16] Lin SC, Lin CH, Lin CC, Lin YH, Chen CF, Chen CC,Wang LY.,2002: Hepatoprotective Effects of *Arctium lappa* Linne on Liver Injuries Induced by Chronic Ethanol Consumption and Potentiated by Carbon Tetrachloride . J Biomed Sci;9:401-409.
- [17] Bağrıaçık N.1997 “Diabetes mellitus sempozyumu”, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, s.9-18,s131-143.
- [18] Andreoli, T.E.,Carpenter, C.C.j., plum, F., Smith, L.H, 1990,:Diabetes mellitus: Cecil Essential of Medicine. 2th.Dyson JWB saunders, Philedelphia 1,p496-505.
- [19] Who Experts Report, 1985.
- [20] Zotalı, F., 2000, Streptozotosin-diyabetik sıçanlarda oksidatif stres ve vasküler reaktivite üzerinde tek başına ve insülin ile kombine halde uygulanan A vitamini tedavisinin etkileri. Yüksek Lisans tezi ,Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, s.110.
- [21] Sochor, M., Kunjara, S., Baquer, N.Z., McLean, P., 1991, “Regulation of Glucose Metabolism in Livers and Kidneys of NOD Mice”, Diabetes, 40: 1467-1471.
- [22] Bağrıaçık, N., 1983, Diabetes Mellitus sınıflandırılması, diabetteki metabolik bozukluklar ile klinik arasındaki ilişkiler. Türk Diyabet Yıllığı, Sayı:5 ,Cilt: 13, sayfa:1-14.
- [23] Özyazar M.,1997 “Diabetes mellitus sempozyumu”, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, s.25-28,s111-121.
- [24] Committee Report, 1997, Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, diabetes care, Volume 20, Number 7, 1183-1197.
- [25] Bell, G. I., 1991, Molecular Deffects in Diabetes mellitus, Diabetes, Volume 40, Page 413-422.
- [26] İlkova H.1997 “Diabetes mellitus sempozyumu”, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul -s29-34.
- [27] Gallanher, A.M.,P.R.Flatt, 2003.The effect of traditional antidiabetic plants on invitro glukose diffusion.Nutrition Research 23, 413-424 .

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [28] Colowick , S.P. , and Kaplan , N. O. , 1965 , Methods in enzymology , Acad. Press Inc. Publishers , New York , 1 , pp. 835.
- [29] Malaise, W. J., Lebrun, P.,1990 “Mechanism of Sulphonylurea Induced İnsulin Release”, Diabetes Care 13(Suppl 3), p9-17.
- [30] Andallu, B., Varadacharyulu, N.C., 2003, “Antioxidant role of mulberry (morus indica L.Cu. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats” Clinica Chimica Acta, 338: 3-10.
- [31] Hatemi H.H., Biyol, F., Korugen, Ü.,1983, Diabetes Mellutus,.Dergah Yayınları Tıp Dizisi, İstanbul, s.130.
- [32] Wang HY, Yang JS., 1993, “Studies on the chemical constituents of *Arctium lappa L*” 911-7.
- [33] Karam JH., 1996, Nonketotic Hyperglycemic Hyperosmolar Coma. In Current Medical Diagnosis and Treatment 35th Edition.; 1061-1063.
- [34] Büyüköztür K., 1992, Endokrin ve Metabolik Hastalıkları, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Yayını.
- [35] Karaçorlu M.,1997, “Diabetes mellitus sempozyumu” İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, s.61-67.
- [36] Görpe, U., 2003, Diabetes mellitus ve Böbrekler, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Dergisi, Yıl 5, Sayı 18, Sayfa 48-49.
- [37] Güler E., Korkmaz A., Gönç N., Dilber, E., 1997, Diyabetin kronik komplikasyonlarının Etiyopatogenezi; Retinopati, noropati Katkı Pediatri Dergisi, Cilt, 18 , sayı 1 , sayfa ,92-108.
- [38] Aydın , M. , 1997, Diyabetik nöropati , Katkı Pediatri Dergisi, Cilt, 18 , sayı 1 , sayfa 108-113.
- [39] Reiber GE, Pecoraro RE., 1992, Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case –control study. Ann Intern Med;117:97-105.
- [40] Adler A.I.,Stratton I. M., Neil, H.A., et al.,2000, "Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study". BMJ 321 (7258): 412–419.)
- [41] Lin C.C., Lu J.M., Yang J.J., Chuang S.C., Ujiie T.,1996, “Anti-inflammatory and radical scavenge effects of *Arctium lappa*.” Am J Chin Med.24(2):127-37.
- [42] Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D.,2005,Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am; 52:1553-78.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [43] Ovayolu N, Parlar S, Karakaş S., 2003; Diyabet ve Hipertansiyonu olan Hastalarda Erken Tedavi ve Hemşirelik Eğitiminin Önemi. Hemşirelik Forumu. 6(4): 19-23.
- [44] Aksakal N., 1997, “Diabetes mellitus sempozyumu” İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, s.87-91.
- [45] Kartal A., Çağırğan G.M., Tıgılı H., Güngör Y., Karakuş N., Gelen M., 2008; “Type 2 Diabetic Patients' Attitudes about Care and Treatment and Factors Affecting the Attitudes” TAF Prev Med Bull ,7(3):223-230.
- [46] American Diabetes Association, 2004, Physical Activity/Exercise and Diabetes. Diabetes Care, 27(1): 58-62.
- [47] Yumuk V.D., 1997, “Diabetes mellitus sempozyumu” İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, s.157-164..
- [48] Nolte MS. Insulin therapy in insulin dependent diabetes mellitus. Endoc Metab Clin North Amer, 1992, 21: 281-304.
- [49] Ertürk E, İmamoğlu Ş., 1999, İnsülin Tedavisinin Temel İlkeleri. Galenos, 27: 4-7.
- [50] Dinççağ N., 2003, “Tip 2 Diyabet Tedavisi: Oral Antidiyabetikler” T Klin Endokrin 2003, 1.
- [51] Denyeli, O. 2002 , Diyabet , www. Türk Kıbrıs Diyabet Derneği.
- [52] İpbüker, A., 2002, Güncel Diabet Tedavisi, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Dergisi, Yıl 4, Sayı 12, Sayfa 46-15.
- [53] Quisenberry M. and Gjerstad, G., 1967, poterium spinosum, a potential cure for diabetes- Quart.J. Crude drug Res, 7:957 .
- [54] Es S., 1979; Konya’da şeker hastalığı sağıltma ilaçları- Türk Folklor araştırmaları 18(359):8685.
- [55] Yazıcı, Z. ve Akcasu, A., 1983: *Sorbus domestica* L bitkisinin yapraklarının içerdiği aktif maddelerin tavşan ve farelerde kan şekeri düzeyine etkileri-IV. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, bildiriler 133, Eskişehir.
- [56] Kırıcı, S., D.A. Kaya, M. İnan, 2004. Affect of the different row arrangements on the bio-agronomic properties and dye stuff content of *Arctium minus* (Hill) Bernh. ssp. pubens. Ovidius University Annals of Medical Science-Pharmacy, Volume:II/2.
- [57] Gliben ilaç prospektüsü 08.08.1972 110/53.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [58] Zupta S., Kateria, Gupta P.K. , S. Murganandan, R.C. Yashroy 2004, Protective role of extracts of neem seeds in diabetes caused by streptozotocin in rats. Journal of Ethnopharmacology 90, pp 185-189.
- [59] Syiem , D. , Syngai , G. , Khup, P.Z. , Khongwir, B.S. , Kharbuli , B. and Kayang , H., 2002, Hypoglycemic effects of *Potentilla fulgens* L. İn normal and alloxan- induced diabetic mice. Journal of Ethnopharmacology , Volume 83 , Issues 1-2 , pp.55-61.
- [60] Medina F.S.,Gamez M.J.,Jimnez I.,Jimenez J.,Osuna J.I.,Zarzuelo A.,1994 .Hypoglicemic activity of *Juniper berris*.Planta Med.,60, 197-200.).
- [61] Grover, J.K. ,Vats, V. ,Rathi, S.S. , 2000 .Antihyperglycemic effect of *Eugenia jambolana* and *Tinospora cordifolia* in experimental diabetes and their effects on key metabolik enzymes involved in carbohydrate metabolism.Journal of Ethnopharmacology 73 , 461-470.
- [62] Vats, V. , Graver J.K. and Rathi, S.S. ,2002, Evaluation of antihyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum graecum* Linn.,*Ocimum sanctum* Linn. and *Pterocarpus marsupium* Linn. in normal and alloxanized diabetik rats.Journal of Ethnopharmacology 79, 95-100.
- [63] Sezik, E., 1992, Türkiye’de Halk ilacı Araştırmaları ve Önemi, Bitkisel ilaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiriler Kitabı, Eskişehir.
- [64] Sepici, A., 2000, Türkiye’de Halk Arasında Diabetes Mellitus Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Mersin Uçucu Yağı (Myrtı oleum) Üzerine Biyokimyasal Çalışmalar. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 121 sayfa.
- [65] Jouad, H., Maghrani, M., Eddouks, M., 2002, “Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats”, Journal of Ethnopharmacology, 81: 351-356.
- [66] Hilaly, J. and Lyoussi, B., 2002, “Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats”, Journal of Ethnopharmacology, 80: 109-113.
- [67] Anderson, L.C., 1983, “Effects of alloxan diabetes and insulin in vivo on the rat parotid gland”. Am. J. Physiol., 245: 431-437.
- [68] Karabay, G., Erdoğan, D., Take, G., Karasu, Ç., 2005, “Deneysel Diyabette Probukol Uygulanmasının Endokrin Pankreas Dokusuna Etkisinin Ultrastrüktürel Olarak İncelenmesi”, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 31(1): 5-8.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [69] Eddouks M., Maghrani M., Michel J.B., 2005: Hypoglycaemic effect of *Triticum repens* P. Beauv. İn normal and diabetic rats., Journal of Ethnopharmacology 102 (2005) 228–232.
- [70] Lemhadri A., Zeggwagh N.-A., Maghrani M., Jouad H., Eddouks M. 2004; “Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region”. Journal of Ethnopharmacology 92,251–256.
- [71] Akkuş İ., 1995;Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. Konya. .
- [72] Maghrani, M., Zeggwagh, N.A., Lemhadri, A., El Amraoui, M., Michel, J.B. Eddouks, M., 2004, “Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus”, Journal of Ethnopharmacology, 91: 309-316.
- [73] Maiti, R., Janav, D., Das, U.K. ve Ghosh, D., 2004, “Antidiabetic effect of aqueous extract of seed of *Tamarindus indica* in streptozotocin-induced diabetic rats”, Journal of Ethnopharmacology, 92: 85-91.
- [74] Farzami, B., Ahmadvand, D., Vardasbi, S., Majin, F.J., Khaghani, S., 2003 “Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats”, Journal of Ethnopharmacology, 89: 47-53.
- [75] Özay Y.,2004; “Isırgan otu(*Urtica dioica*), Zeytin yaprağı(*Olea europea*), Ökalyptus(*Eucalyptus globulus*) ve Ökse otu(*Viscum album*)’nun Alloksan ile Hiperglisemi Edilmiş Erkek Fareler (*Mus musculus*)’in Kan ve Karaciğerlerindeki Glikoz Seviyelerine Etkileri”,Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Esntitüsü, Kütahya, 108 sayfa.
- [76] Esmacili, M.A., Yazdanparast, R., 2004, “Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets”, Journal of Ethnopharmacology, 95: 27-30.
- [77] Kağa S.,2006; Streptozotozin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Papatya (*Matricaria chamomilla* L.) Ekstresinin Antidiabetik ve Antioksidatif Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, afyonkocatepe üniversitesi Fen Bilimleri Esntitüsü, Afyon, 85, Sayfa.
- [78] Giugliano, D., Ceriello A., Paolissa G., 1995, "Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases". The role of oxidative stress" Metabolism, 44: 363-368

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [79] Viridi, J., Sivakami, S., Shahani, S., Suthar, A.C., Banavalikar, M.M., Biyani, M.K., 2003, "Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*", *Ethnopharmacology*, 88: 107-111.
- [80] Çiğremiş. Y., Köse, M., Özüğurlu. F., Türköz. Y., Eğri. M., 2003, "Tip I Diabetes Mellitus'lu Hastaların Eritrosit İçi Cu,Zn-SOD, CAT ve GSH-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 16 (2): 239-244.
- [81] Grover, J.K., Yadav, S.P., Vats, V., 2003, "Effect of feeding *Murraya koeingii* and *Brassica juncea* diet kidney functions and glucose levels in streptozotocin diabetic mice", *Journal of Ethnopharmacology*, 85: 1-5.
- [82] Swanston-Flatt SK, Day C, Flatt PR, Gould BJ, Bailey CJ.1989, "Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice." :69-73
- [83] Eidi A., Eidi M., Sokhteh M.,2007; "Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats", *Nutrition Research* 27 (2007) 728–733.
- [84] Pin-Der Duh.,1998, "Antioxidant activity of burdock ( *Arctium lappa* Linné): Its scavenging effect on free-radical and active oxygen" *jadcs* vol.75.4.
- [85] Dayıoğlu S., 2005, "Stresli fareler (*Mus musculus*)'in beyin ve karaciğerlerindeki toplam lipid ve toplam glukoz seviyelerine paxil, kedi otu (*Valeriana officinalis*), rezene (*Foeniculum vulgare*) ve oğul otu (*Melissa officinalis*)'nun etkileri" Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, 110 sayfa.
- [86] Özay Y., 2008. "Streptozotosin (STZ) ile Diyabet Yapılmış Sıçanların Deri Yaraları Üzerine *Equisetum arvense* Bitki Merheminin Etkilerinin İncelenmesi" Doktora Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, 99 sayfa.