

150547

ISIRGAN OTU(*Urtica dioica*), ZEYTİN YAPRAĞI(*Olea europea*),  
ÖKALİPTUS(*Eucalyptus globulus*) VE ÖKSE OTU(*Viscum album*)'NUN ALLOKSAN  
İLEHİPERGLİSEMİ EDİLMİŞ ERKEK FARELER (*Mus musculus*)'İN KAN VE  
KARACİĞERLERİNDEKİ GLİKOZ SEVİYELERİNE ETKİLERİ

Yusuf ÖZAY

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

Danışman : Yrd.Doç. Dr. Vahdettin BAYAZIT

Haziran - 2004

## KABUL ve ONAY SAYFASI

...YUSUF ÖZAY 'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “ Isırgan (*Urtica dioica*), Zeytin (*Olea europea*), Ökse otu (*Viscum album*) ve Ökalyptus (*Eucalyptus globulus*) Özütlерinin Alloxan İle Hyperglisemi Yapılmış Erkek Fare (*Mus musculus*) ‘ lerin Kan Ve Karaciğerlerindeki Glukoz Konsantrasyonlarına Etkileri “ başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğın ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


24 / 06 / 2004

(Sınay tarihi)

Üye : Prof.Dr. HAYRİ DAYIOĞLU



Üye : Yrd. Doç.Dr. ALİ CİMBİZ



Üye : Yrd. Doç. Dr. VAHDETTİN BAYAZİT



Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun ~~28.06/2004~~ gün ve ...10... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT...

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**ISIRGAN OTU(*Urtica dioica*), ZEYTİN YAPRAĞI(*Olea europea*),  
ÖKALİPTUS(*Eucalyptus globulus*) VE ÖKSE OTU(*Viscum album*)’NUN ALLOKSAN  
İLEHİPERGLİSEMİ EDİLMİŞ ERKEK FARELER (*Mus musculus*)’İN KAN VE  
KARACİĞERLERİNDEKİ GLİKOZ SEVİYELERİNE ETKİLERİ**

Yusuf ÖZAY

Biyoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2004

Tez Danışmanı: Yrd. Doç.Dr.Vahdettin BAYAZİT

**ÖZET**

Bu araştırmanın amacı ökaliptus ( *Eucalyptus globulus* ), ısırgan otu (*Urtica dioica*), zeytin (*Olea europea*), ökse otu (*Viscum album*)’ nun suda hazırlanmış özütlerinin erkek fare ( *Mus musculus* ) ‘in kan ve karaciğerindeki toplam glikoz konsantrasyonlarına etkilerini araştırmaktır. Denemelerde her grup için 10’ fare olmak üzere toplam 100 fare test edildi. Farelerin ortalama canlı ağırlıkları 15-34 gr arasındaydı. Fareler, deneme boyunca %17 ham proteinli pelet yemle *ad libitum* olarak beslenildiler. Farelerin AKŞ’leri glikometre ve organ glikoz konsantrasyonları da spektrofotometre ile hazır kit kullanılarak tayin edildi. Fareleri hiperglisemi yapmak için toplamda her fare için ortalama 0.8 ml serum fizyolojik+alloksan ( 600mg/kg/gün) birer hafta arayla 4 kez intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edildi. Alloxan otuzuncu günde AKŞ seviyelerini 349-398 mg/dl ye yükseltti ve bu seviyeler hiperglisemi olarak kabul edildi. Hiperglisemiden hemen sonra bitki özütleri ve glutril 3’er damla her gün ağız yoluyla verildi ve ikişer gün aralıklar ile toplam sekiz periyotta kan glikoz analizleri yapıldı. Deneme sonunda AKŞ konsantrasyonları sırası ile EG, VA, UD, OE ve Glutril alanlarda 75.3 ±3.1, 95.2 ±2.4, 90.9 ±3.9, 93.7 ±2.7 ve 96.3 ±2.3 mg/dl olarak elde edilmiştir.(P<0.001). Karaciğerlerdeki glikoz konsantrasyonları bütün deneme gruplarında diğer organlara kıyasla daha fazla bulunmuştur(P<0.001).Beyin, kalp ve böbrek glikoz konsantrasyonları gruplar arasında fazla bir fark göstermemiştir(P>0.05). Glutril ile test edilen bitkiler organlardaki glikoz konsantrasyonlarını hiperglisemik gruplara göre birbirine benzer şekilde düşürmüşlerdir ( P < 0.001).

**Anahtar Kelimeler :** Alloksan, *E. globulus*, Glikoz, Glutril, *O. europea*, *U. dioica*, *V. album*.

**EFFECTS OF STINGING NETTLE (*Urtica dioica*), OLEA LEAF (*Olea europe*),  
EUCALYPTUS (*Eucalyptus globulus*) AND MISTLETOE (*Viscum album*) ON BLOOD  
AND LIVER GLUCOSE LEVELS IN ALLOXAN DEPENDENT HIPERGLYCEMIA  
MALE MICES (*Mus musculus*)**

Yusuf ÖZAY

Department of Biology, M.S. Thesis, 2004

Thesis Supervisor: Asist. Prof. Dr. Vahdettin BAYAZIT

**SUMMARY**

The aim of this study was to investigate the effects of neetle stinging ( *Urtica dioica*), eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) mistletoe (*Viscum album*), olea (*Olea europea*) and glutril drug on total glucose concentrations of blood and liver of male mice (*Mus musculus*). They were fit with the pellet diet (17% crude protein ) as *ad libitum*. One hundred mice were divided ten each groups (n:10, weight:15-34 gr). Blood glucose concentration was determined by glucometer and organ glucose concentrations were determined by the spectrophotometer. To make the hyperglycemia the mice, average 0.8 ml alloxan (600mg/dl/day) was injected as intra peritoneal one by one week interval and during 30 days. The alloxan was increased in to 349-398 mg/dl blood glucose concentration and 349-398 mg/dl was accepted as hyperglycemia. After hyperglycemia, aqueous extracts of *E. Globulus*, *V. album*, *U. dioica*, *O. europea* and glutril drug were given three drops orally every days and were measured blood gucoses levels in two days intervals at eight periods. Blood glucose concentrations at the end of eighth period were obtained 75.3±3.1 mg/dl in *E. globulus* group; 95.2±2.4 mg/dl in *V. album* group; 90.9±3.9 mg/dl *U. dioica* group; 93.7±2.7 mg/dl *O. europea* group and 96.3±2.3 mg/dl in glutril drug group (P<0.001). Plants tested have decreased significantly the blood glucose concentration than hyperglycemia period (P<0.001). Glucose concentrations of the liver were found more higher than brain, heart, and kidney (P<0.001). Glutril and plants tested have decreased in similiar to each other the glucose concentration than hyperglycemic period (P<0.001).

**Keywords:** Alloxan, *Eucalyptus globulus*, Glucose, Glutril, *Olea europea*, *Urtica dioica*, *Viscum album*.

## TEŞEKKÜR

Bu tezi bana araştırma konusu olarak veren ve yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Vahdettin BAYAZIT'a, deney kafeslerinin ve hayvan araştırma ünitesinin yapılmasını sağlayan Fen Edebiyat Fakültesi eski Dekan Vekili, S.Y.O Müdürü Prof.Dr Hayri DAYIOĞLU'na, Biyoloji Bölümü Laboratuarlarında araştırma yapmama izin veren Biyoloji Bölüm Başkanı Prof.Dr İsmail KOCAÇALIŞKAN'a, istatistik hesaplamalarında yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr Ali CİMBİZ'a, çalışmalarım sırasında yardımcı olan Arş.Gör.M.Kasım ÇAYCI'ya, Yüksek Lisans öğrencileri Haluk YILMAZ, Cumhur ÇELİK, Saadet DAYIOĞLU, Elektrik-Elektronik Mühendisi Hakan ÇAM'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca lisans ve Yüksek lisans eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Önceki Çalışmalar.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Diabetes Mellitus (DM)'un Tanımı ve Sınıflandırılması.....	7
2.1.1. Tip 1 diyabet (IDDM).....	8
2.1.2. İmmün kaynaklı diyabet.....	9
2.1.3. İdiopatik diyabet.....	9
2.1.4. Tip 2 diyabet (NIDDM).....	9
2.1.5. Gestasyonel diabetes mellitus(GDM).....	12
2.1.6. Bozulmuş glikoz toleransı(IGT).....	12
2.2. İnsülin Metabolizması.....	12
2.2.1. İnsülin Salınımının Düzenlenmesi.....	14
2.2.2. İnsülin Metabolizması.....	15
2.3. Diyabetin Komplikasyonları.....	16
2.3.1. Akut Komplikasyonları.....	16
2.3.1.1. Diyabetik ketoasidoz koması.....	16
2.3.1.2. Hiperosmolar nonketotik koma.....	16
2.3.1.3. Hipoglisemik koma.....	17

## İÇİNDEKİLER (DEVAMI)

	<u>Sayfa</u>
2.3.2. Kronik Komplikasyonlar.....	17
2.3.2.1. Diyabetik retinopati (göz hastalıkları) .....	17
2.3.2.2. Diyabetik nefropati (böbrek yetmezliği).....	18
2.3.2.3. Diyabetik nöropati (sinir hastalıkları).....	18
2.3.2.4. Diyabetik ayak problemleri.....	18
2.4. Diyabette Kullanılan Tedavi Yöntemleri.....	19
2.4.1. İnsülin Kullanımı.....	19
2.4.1.1. İnsülin tedavisinin yan etkileri.....	20
2.4.2. Tip 2 Diyabetin Ağız Yoluyla Tedavisi.....	20
2.4.2.1. Sülfonil üreler.....	21
2.4.2.2. Biguanidler.....	23
2.4.2.3. Tiazolidinler.....	23
2.4.3. Adacık Nakli.....	24
2.4.4. Vücuda Yerleştirilen ve İnsülin Salgılayan Kapsül.....	24
2.4.5. Türkiye’de Diyabete Karşı Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler.....	25
3. MATERYAL ve METOD .....	29
3.1. Materyal .....	29
3.1.1. Hayvan Materyali .....	29
3.1.2. Yem Materyali.....	31
3.1.3. Denemede Kullanılan İlaç ve Bitkiler.....	31
3.1.3.1. Glutril.....	31
3.1.3.1.1. Farmakolojik özellikleri.....	32
3.1.3.1.2. Endikasyonları.....	32
3.1.3.1.3. Kontrendikasyonları.....	32
3.1.3.1.4. Uyarılar / Önlemler.....	33
3.1.3.1.5. Yan Etkiler / Advers Etkiler.....	33
3.1.3.1.6. İlaç Etkileşimleri.....	33
3.1.3.1.7. Kullanım Şekli ve Dozu.....	34
3.1.3.1.8. Doz Aşımı.....	34
3.1.3.2. Çalışmada Kullanılan Bitkiler.....	35

## İÇİNDEKİLER (DEVAMI)

	<u>Sayfa</u>
3.1.4.1. Kafesler.....	40
3.1.4.2. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	41
3.1.4.3. Kullanılan Cihazlar ve Aletler.....	43
3.2. Metod.....	44
3.2.1. Bitki Özütlерinin Hazırlanması.....	44
3.2.2. Deney Hayvanlarında Kimyasal Hiperglisemi Yapılması.....	48
3.2.3. Deneme Guruplarının Teşkilі ve Denemenin Yürütülmesi.....	49
3.2.4. Kann Alma Metodu.....	51
3.2.5. Beyinin Homojenizasyonu.....	53
3.2.6. Kalbin Homojenizasyonu.....	53
3.2.7. Karaciğerin Homojenizasyonu.....	53
3.2.8. Böbreğin Homojenizasyonu.....	53
3.2.9. Karaciğer, Beyin, Böbrek ve Kalpte Glikoz Tayini .....	54
4. SONUÇLAR .....	55
5. TARTIŞMA.....	79
6. KAYNAKLAR.....	87



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1	İnsülin zincir yapısı..... 13
3.1.1	Hayvanların üretime alındığı ve deney guruplarının bulunduğu paslanmaz çelik kafesler..... 30
3.1.2	Yavrularıyla beraber bir anne fare..... 30
3.1.3	Ökalyptus ( <i>Eucalyptus globulus</i> ) yaprakları kurutulurken..... 38
3.1.4	Ökalyptus ( <i>Eucalyptus globulus</i> ) yaprakları ve tohumları kurutulurken..... 38
3.1.5	Ökse otu ( <i>Viscum album</i> ) yaprakları kurutulurken..... 39
3.1.6	Deney gurubunda bulunan fareler, rahat dolaşmaları için en fazla 10 tanesi bir kafese konuldu..... 41
3.1.7	Deneylerde fareleri Hiperglisemi yapmak için kullanılan Alloxan..... 42
3.2.1	Zeytin ( <i>Olea europea</i> ) 'in un hali..... 45
3.2.2	Bitkilerin özüt halleri buzdolabına konmadan önce..... 45
3.2.3	Hayvanlara intraperitoneal olarak alloxan verilirken..... 48
3.2.4	Alloxanın kimyasal formülü..... 49
3.2.5	Hayvanlara bitki özütleri verilirken..... 50
3.2.6	Hayvanlara bitki özütleri verilirken..... 51
3.2.7	Hayvanın kuyruğundan kan alınırken..... 52
3.2.8	Hayvandan stripe alınan kan örneğinden glikometre ile AKŞ ölçülürken..... 52
3.2.9	Hayvanların beyin, kalp, karaciğer ve böbreklerinin santrifügasyon sonrası görüntüleri..... 54

## TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 . Tip1 Diabetle Tip 2 Diabetes mellitus'un karşılaştırılması.....	11
2.2 . İnsülin Salınımının Kontrolü.....	15
2.3 . Sülfanil Ürelerin Ekstrapankreatik Etkileri.....	22
2.4 . Türkiye'de Halk İlacı Olarak Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler.....	26,27
2.5 . Aktarlar Tarafından Halk İlacı Olarak Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler.....	28
3.1.1 . Farelere verilen yemin içeriği.....	31
3.1.2. Isırgan otunun kök, gövde yaprakları ve tohumlarının kimyasal içeriği .....	35,36
3.1.3 .Ökalyptusun ( <i>Eucalyptus globulus</i> ) kimyasal içeriği .....	36,37
3.1.4 .Ökse Otunun ( <i>Viscum album</i> ) Kimyasal İçeriği .....	39
3.1.5 .Zeytin Bitkisinin Kimyasal İçeriği .....	40
4.1. <i>Eucalyptus globulus</i> (EG) bitkisinin sulu çözeltilisinin(3 damla=0.1ml =166mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	57
4.2. <i>Viscum album</i> (VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin (3 damla=0.1 ml =200mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	58
4.3. <i>Urtica dioica</i> (UD) bitkisinin sulu çözeltilisinin (3 damla=0.1 ml =50mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	59
4.4. <i>Olea europea</i> (OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin (3 damla=0.1 ml =166mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	60
4.5. <i>Eucalyptus globulus</i> (EG), <i>Urtica dioica</i> (UD), <i>Viscum album</i> (VA) ve <i>Olea europea</i> bitkilerinin sulu çözeltilerinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	61
4.6. <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Viscum album</i> ve <i>Olea europea</i> bitkilerinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin grup içi periyotlarda karşılaştırılması .....	62

## TABLOLAR DİZİNİ (DEVAM)

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.7. <i>Viscum album</i> (VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması .....	63
4.8. <i>Urtica dioica</i> (UD) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması .....	64
4.9. <i>Eucalyptus globulus</i> (EG) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması .....	65
4.10. <i>Olea europea</i> (OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması .....	66
4.11. <i>Olea europea</i> (OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin karşılaştırılması .....	67
4.12. <i>Eucalyptus globulus</i> (EG) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması.....	68
4.13. <i>Viscum album</i> (VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	69
4.14. <i>Urtica dioica</i> (UD) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	70
4.15. <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Viscum album</i> ve <i>Olea europea</i> bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması .....	71
4.16. <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Viscum album</i> ve <i>Olea europea</i> bitkilerinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlık değerlerine etkilerinin grup içi periyotlarda karşılaştırılması .....	72

## TABLOLAR DİZİNİ (DEVAM)

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.17. <i>Viscum album</i> (VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması.....	73
4.18. <i>Eucalyptus globulus</i> (EG) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması .....	74
4.19. <i>Urtica dioica</i> (UD) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması .....	75
4.20. <i>Olea europea</i> (OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması .....	76
4.21. <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Viscum album</i> ve <i>Olea europea</i> (OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer, beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	77
4.22. <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Viscum album</i> ve <i>Olea europea</i> bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer, beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin grup içi karşılaştırılması .....	78

## 1. GİRİŞ ve ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 1.1. Giriş

Glikozun vücuttaki seviyesinin azalması ya da çoğalması fizyopatolojik hastalıklara yol açmaktadır. Hiperglisemili hastaların ekstremitelerinde zamanla yaralar oluşmaktadır. Bilhassa insüline bağlı hiperglisemi vakalarında hem atar hem de toplar damarlar elastikiyetlerini kaybetmektedir ve böylece kronik iyileşmeyen ayak yaraları ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber kanda glikozun artışı diğer dokulardan sıvıların kana çekilişini hızlandırmakta ve bu da hipertansiyona sebep olmaktadır. Hipertansiyon tedavi edilmediği takdirde beyin kanamalarına ve felce sebep olmaktadır.

Glikozun kanda yükselmesinin sebeplerinden bir tanesi pankreastan salgılanan insülinin yetersiz, glikozun ise fazla oluşudur. Ayrıca çinko eksikliği de insülinin etkisini azaltmaktadır. Çinkosuz insülin dokuların glikozu kullanmasını yeterince uyaramamaktadır. Diğer taraftan diyetle aşırı derecede alınan karbonhidratlar da hiperglisemiyi tetiklemektedir. Aniden bal ve pekmez gibi maddelerin fazlaca tüketilmesi de kan şekerini ve tansiyonu yükseltir. Bu sebeplerden dolayı hiperglisemili vakalara çok rastlanılmaktadır.

Hipergliseminin aksine hipoglisemide kan şekeri normalin altına düşmektedir. Kan şekerinin bu düşüşü beyin glikoz kullanımını azaltmakta ve tansiyon problemlerine sebep olmaktadır. Bunda da sebep yine pankreas hormonlarıdır.

Bununla birlikte immün sistemdeki immüno globulinlerin yetersiz oluşu da hem hiperglisemiyi hem de hipoglisemiyi daha hassas duruma getirmektedir. WHO örgütünün verilerine göre yaklaşık yüz kırk milyon insan hiperglisemi ya da hipoglisemi hastalığını geçirmektedir. Bunda obezite, yanlış beslenme, sedanter hayat yaşamı, stres ve depresyon olumsuz yönde etkili olmaktadır.

Bu nedenlerden dolayı glikoza bağlı bu tür hastalıkların tedavisi için çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmaların sonucunda elde edilen sentetik ilaçların tedavi etme özelliklerinin yanı sıra prospektüsleri incelendiğinde ilaç türüne bağlı çok sayıda kontrendikasyonlarına da rastlanmaktadır. Ayrıca sentetik ilaçların maliyeti ve satışı da çok pahalı olduğundan hastaların büyük bir bölümü, özellikle üçüncü dünya ülkelerinde, mağdur olmaktadır.

Bu hastalığın tedavisinde harcanan yıllık masraf U. S. A. 'da yaklaşık 102 milyar dolar kadardır. [1]

Kimyasal ilaçların hem pahalı hem de yan etkilerinin fazla oluşundan dolayı araştırmacılar biyolojik kaynaklardan ilaç elde etmeye yönelmişlerdir. Bu yönde etnofarmakolojik ve fitoterapik çalışmalar son derece yoğunluk kazanmıştır.

Yapılan literatür taramalarında ısırgan otu (*Urtica drasca*),zeytin yaprağı (*Olea europea*),ökaliptus (*Eucalyptus globulus*) ve ökse otu (*Viscum album*)'nun hiperglisemiye etkileri ile ilgili detaylı çalışmalara çok az rastlanmıştır.

Bu nedenlerden dolayı bu araştırmada ısırgan otu (*Urtica drasca*),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 etkileri ele alınıp incelenmiştir

## 1.2. Önceki Çalışmalar

Grover ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada *Eugenia jambolana* (E.J.) ve *Tinospora cordifolia* (T.C.)'dan elde ettikleri dekoksasyonları alloxanla hiperglisemi edilmiş albino Wistar sıçanlarında etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında bu bitkilerin hem su hem de alkolik çözeltilerinin liyofilize olarak kullanmışlar,sonuçta üç haftalık deney boyunca üç haftanın sonunda kan glikoz miktarının normal kontrol grubunda  $56.31 \pm 31$ ,diyabetik kontrollerde de  $190.23 \pm 131$  bulunmuştur. E.J. sulu çözeltisi verildiğinde (200 mg)  $58.7 \pm 7.14$  olarak bulunmuştur[2].

*Nelumbo nucitera* kök özütlerinin sıçanlardaki kan şekerlerine 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.

insülin verilenlerde ise (1U/kg)  $45.2 \pm 3.8$  olmuştur. Bu çalışmaya göre *Nelumba nucitera* kök özütlerinin güçlü antihiperglisemik etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur[3].

Alloksanla diyabet yapılmış tavşanlar üzerinde *Myrtus communis L.* (M.C.) bitkisinden hazırlanan sulu ekstraktlarının karaciğer ve kan glikozu üzerine etkileri çalışılmıştır. Bu çalışmada 0.,1.,2.,3.,4.,8. saat ve 1.,2.,3.,4.,5.,6.,7. günlerde hayvanlara beşer ve onar damla M.C. ekstraktları verilerek kan glikoz düzeyleri "Betacheck" stripleri ile ölçülmüştür.

Kontrol ve ilaçla kıyaslandığında bu bitkinin kan glikoz seviyesini düşürdüğü görülmüştür. Aynı çalışmada karaciğer glikojen miktarı tayinleri yapılmış, M.C. uygulanan diyabetik tavşanların karaciğerlerindeki glikojen miktarı diyabetik olmayan kontrole göre ise daha düşük olduğu görülmüştür[4].

*Rehmanra glutinosa* ile ilgili çalışmada alloksanla diyabet yapılmış sıçanların plazma glikoz seviyelerini (mg/dl)  $392.4 \pm 2.0$ 'dan  $151.2 \pm 14.2$  'e düşürdüğü görülmüştür[5].

*Aegle marmelosum* (A.M.)'un sulu çözeltisi ile yapılan çalışmada STZ ile diyabet yapılmış sıçanlara A.M. meyvelerinden hazırlanan sulu çözülden (8=1) 250mg/kg verilerek başlangıçta  $262.3 \pm 201$  olan kan glikoz seviyesini  $98.7 \pm 8.3$ 'e düşürmüştür[6].

*Ceiba pentandra*'nın sulu kabuk çözeltisi STZ verilerek diyabet yapılmış sıçanlarda 28 gün boyunca verilen 1500mg/kg çözelti sonucu plazma glikoz konsantrasyonunu  $8.0 \pm 0.30$ 'dan  $5.0 \pm 0.50$ 'ye (mmol/dl) düşürmüştür[7].

İnvitro olarak yapılmış bir çalışmada *Agrimony eupotaria* ve *Persea americana* bitkilerinin sulu özütleri (50 gr/l) glikoz hareketlerini %50'den fazla azalttığı saptanmıştır. *Agrimony* ve avakado bitki çözeltileri sırasıyla %71 ve %60 olarak glikoz hareketini azaltmıştır. Bu invitro çalışmada *Agrimony* insülin salgısını artırırken, avakadonun insülin salgısına bir etkisi olmadığı görülmüştür[8].

Bir çalışmada normal ve STZ ile hiperglisemi yapılmış Wistar sıçanlarına *Clausena anisoto* bitkisinin köklerinden elde edilen metanolik kök çözeltisinin etkisi incelenmiştir. Deneysel diyabetik sıçanlara kök çözeltisinden 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[9].

Başka bir çalışmada Perfumi ve arkadaşları *Salvia fruticosa* Miller bitkisinin yapraklarından hazırladıkları çözeltiyi normoglisemik ve hiperglisemik tavşanlar üzerinde denemişlerdir. Çözelti normoglisemik tavşanlarda herhangi bir etki göstermez iken alloxan ile diyabet yapılmış tavşanların kan glikoz seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır[10].

STZ enjeksiyonu ile diyabet yapılan sıçanlarda A vitamini oral olarak verildiği çalışmada, diyabet olduğu kabul edilen sıçanların kan glikoz seviyesi 250 mg/dl ve üstü olanları bu çalışmaya dahil olmuştur.

Diyabetli sıçanlara her gün 30 mg/kg/gün olacak şekilde A vitamini tedavisi uygulanmıştır. 10-12 hafta tedavi sonucunda kan numuneleri kalpten alınarak biyokimyasal analizler yapılmıştır. Çalışmada tedavi edilen deney hayvanlarının HDL-kolesterol düzeylerine kıyasla anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır[11].

*Syzigium cumini*(S.C.)'nin tohum ekstraktlarıyla yapılan bir çalışmada diyabetik sıçanların kan glikozu, kolesterolü ve fosfolipidine ekstraktın etkileri incelenmiştir. Alloxan monohidrat ile intraperitoneal yolla diyabet yapılan sıçanlara farklı dozdaki sulu ve alkolik özütler ile glibendamide ve insülin verilmiştir. S.C. tohum ekstraktlarının sonuçları kontrol ile kıyaslandığında glibendamide ve insülin ile birlikte özellikle alkolik ekstraktın (100 mg) kan glikoz seviyesini, kolesterolü ve fosfolipidi manalı olarak azalttığı saptanmıştır[12].

Homdy A. Monsour ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sıçanlar intraperitoneal olarak tek dozda alloxan (120 mg/kg/canlı ağırlık) verilerek hiperglisemi yapılmıştır. Hasta olan sıçanlara *Cupinus albus*, *Cymbopogon proximis* ve *Zygaphyllum coccineum*'un sulu ekstraktlarından (75 mg/100 gr) 4 hafta boyunca oral olarak verilmiştir.

4 hafta sonunda sıçan kan glikozu, üre, karoten, bilirubin, toplam protein, globulin ve albumin düzeylerine bakılmıştır. Kan glikoz seviyesi diyabetli hayvanlarla kıyaslandığında manalı olarak azalmıştır[13].

Fukunaga ve arkadaşları, *Smilax globra Roxburg* bitkisinin metanol ekstraktının normoglisemik gruplarda, NIDDM'lu farelerde ve adrenalin ile indüklenen hiperglisemik gruplarda kan glikoz konsantrasyonunu düşürdüğünü, STZ ile diyabet yapılmış (IDDM) farelerde ise etkili olmadığını görmüşlerdir[14].



*Trigonella foenum graecum* Linn.(T.F.C),*Ocimum sanctum* Linn.(O.S.) ve *Pterocarpus marsupium* Linn.(P.M.) bitki ekstraktlarının alloksanla hiperglisemi yapılmış sıçanlarda etkileri incelenmiştir. P.M. bitkisinin kabuklarının sulu ekstraktları O.S. yapraklarının alkolik ekstraktları ile T.F.C. tohumlarının alkolik ekstraktları alloksanla diyabet yapılmış gruplara verildikten 21 gün sonra sıçanların kan glikoz seviyesini düşürdüğü saptanmıştır[15].

Fas'ta 370 kadın,256 erkek hasta üzerinde yerel bitkilerin etkileri incelenmiştir. Bu hastaların %61'i diyabetli,%23'ü hipertansiyonlu,%16'sı ise hem diyabetli hem de hipertansiyonludur. Hastalara düzenli olarak tıbbi bitkiler verilmiştir. Diyabet için *Artemisia herba alba* Asso(*compositae*),*Globularia alypum* L.(*globulariceae*) ve *Trigonella foenum graecum* L.(*leguminosae*) bitkileri de içinde olmak üzere 41 bitki denenmiştir. Kullanılan bitkilerin daha sonra hastalar tarafından da benimsenerek kullanıldığı görülmüştür. Bu hastaların kan glikoz seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir[16].

Kamel ve arkadaşları,*Belonites aegyptiaca* meyvesinin sulu ekstresinin STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarda kan glikoz seviyesini düşürdüğünü,ekstrenin sopenin karışımlarının ve polisakkarit fraksiyonlarının ise glikokinaz enzim aktivitesi üzerine herhangi bir etki oluşturmadığını gözlemlemişlerdir[17].

Lamela ve arkadaşları,*Lythrum salicoria* L. bitkisinin gövde,yaprak ve çiçeklerinden elde edilen özütlerinin normoglisemik tavşanlarda 4. saatte hipoglisemik etki gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada normoglisemik sıçanlarda alkol ekstraktının 4. saatte hipoglisemik etkisinin en fazla olduğu görülmüştür. Bu etkiyi,karaciğer glikojen miktarını arttırarak gösterdiği de anlaşılmıştır[18].

*Gymnema sylvestre* yapraklarından alkol ile elde edilen ekstraktların normal ve glikozla beslenen sıçanların karaciğer glikojenine etkileri çalışılmış,ekstraktların verilmesinden bir saat sonra sıçanlar kesilip,karaciğerleri alınarak test yapılmıştır. Test sonucunda hasta hayvanların karaciğer glikojen içeriğinin değiştiği fakat normal sıçanların glikojen içeriğinde değişme olmadığı görülmüştür[19].

Medina ve arkadaşları,*Juniper berris* bitkisinden hazırladıkları özütü kullanarak STZ ile hiperglisemi yapılmış ve normoglisemik deney hayvanlarındaki uygulamalarında, bu bitkinin kan glikoz seviyelerini dozlara bağımlı olarak ve insülininden bağımsız olarak düşürdüğünün gözlemlemişlerdir[20].



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus (DM)'un Tanımı ve Sınıflandırılması

Diabetes mellitus (DM) hastalığı canlıların %95 in de var olan ve bir sindirim bezi görevi yapan pankreasın, insülin salgısının kısmen veya tamamen azalmasıyla ortaya çıkan ve karbonhidrat, yağ ve protein mekanizmalarını etkileyen kronik bir hastalıktır. Diabet; hiçbir belirti vermeden, yıllar boyu gizlice ilerleyebilir. Diabet, çeşitli uluslararası kuruluşların (WHO, amerikan ulusal diyabet veri grubu) koyduğu ölçütlere göre teşhis edilir.

A) Kan şekeri ölçümünde; hastada herhangi bir anda ölçülen plazma glikoz düzeyini 200 mg /dl olması,

B) En az 8 saatlik aç (kalori almayan) bir kişide plazma şekeri 140 mg /dl olması, açlık kan şekeri sınırı 126 mg /dl olarak kabul edilmiştir.

C) Şeker yükleme testinde (Oral Glikoz Tolerans Testi ), 2.saattteki plazma glikoz düzeyinin 200 mg /dl olması .

Diabetin üç önemli bulgusu vardır. Bunlar

**Polifaji:** Çok yemek yemektir. Hasta özellikle karbohidratlar 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.[4, 11, 21, 22, 23]

Diabetes mellitusun etiyolojik bir sınıflandırılması aşağıdaki gibi yapılmıştır.

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

a-İmmün sistem vasıtası ile

b-İdiopatik olarak

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

III. Diğer spesifik tipler

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

b-İnsülin 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) [11, 21, 22, 24]

### 2.1.1. Tip 1 Diabet (IDDM)

Tüm diabetlilerin %5-10'unu oluşturan tip 1 diabet; genellikle insüline bağımlı (IDDM) diabet veya genç-tipi(juvenile onset) diabet olarak adlandırılır. Otoimmün yıkım sonucu pankreas  $\beta$  hücre tahribine bağlı olarak kan glikoz seviyesinin yükselmesi ile karakterize edilir.Diyet ile alınan glikoz bağırsaktan emilerek kana ve karaciğere geçer.Burada glikoliz, glikojenez, lipojenez reaksiyonları çalışmadığından kan glikoz seviyeleri ayarlanamaz. Karaciğerde insülin/glukagon oranı artmaz ve tokluk halinde hepatik glikoneogenez devam eder.İnsülin/glukagon oranının düşük oluşu yağ dokuda kontrol edilemeyen lipolizin artışına sebep olur.

Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artması keton cisimleri ve VLDL sentezi artar.Yağ asitlerinin sentezinin azalmasına bağlı olarak hipertrigliseridemi ortaya çıkar.Artan trigliseritler, lipoprotein lipaz enzimi ile kandan temizlenir.Enzim aktivitesi insülin / glukagon oranına bağlı olup enzim aktivitesinde bir kusur sonucu kanda hiper şilo mikronemi ortaya çıkar. Bu hastalarda; insülinin kana verilmesini düzenleyen hapların hiçbir etkisi olmayacağından hastalığın başlangıcından itibaren cilt altına yapılacak insülin tedavisine ihtiyaç vardır. Bu nedenle tip 1 diabet aynı zamanda "insülin gerektiren diabet" olarak da adlandırılır.Tip 1 diabet, genellikle çocukluk çağında oluşur, fakat daha geç yaşlarda ortaya çıkar. Genellikle 40 yaşın altındadırlar ve ince yapıdırlar. Her iki cinstе görülme oranı eşittir.

Beyaz ırkta daha çok görülür. Ancak hastalık herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir. Hastalığın tedavisinde insülin şarttır. Tip 1 diabette birinci dereceden akraba olan kişilerin çocuklarının %5-10 'unda diyabet gelişme ihtimali vardır [25, 26, 27, 28]

## Belirtileri

A)Keton cisimciklerin üretilmesi sonucunda,

- Bulantı, kusma
- Yorgunluk
- Karın ağrısı
- Derin solunum, aseton kokusu
- Baygınlık hissi, dalgalılık
- Kilo kaybı

B)Şekerin yüksek olması sonucunda,

- İdrara çıkmada artış (özellikle geceleri)
- Sıvı kaybı
- Susama, ağız kuruması
- Çok idrar yapmak.
- Çok su içmek.
- Zayıflamak [24, 26, 28, 29]

### 2.1.2.İmmün kaynaklı diyabet

Çocuklarda görülmesi yetişkinlere göre daha sıktır.β hücrelerinin otoimmün yıkımı için multiple genetik predispozisyon gereklidir. Diğer otoimmün hastalıklara yatkınlık vardır. Beta hücre yıkımının immünolojik markırları, adacık hücre antikorları, insüline karşı oto antikorlar, glutamik asit dekarboksilaza karşı oto antikorlar bulunabilmektedir.Genellikle bir veya daha çok oto antikor, hipergliseminin ilk olarak tespit edildiği dönemde bulunmaktadır, bu hiperglisemi enfeksiyon veya stres varlığında ketoasidoza dönüşebilir.[4, 30]

### 2.1.3.İdiopatik diyabet

Çoğunlukla Afrika ve Asya kökenlilerin oluşturduğu hastalıktır.Oto immün kaynaklı olduğuna dair bulgu saptanamamakla birlikte genellikle kalıtsal bir hastalıktır.Bu hastalarda insülin yüklemesi ihtiyacı vardır [4, 31]

### 2.1.4.Tip 2 Diyabet (NIDDM)

20 yaş üstündeki tüm diyabetlilerin %90-95 ini oluşturan Tip 2 diyabeti insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin tipi olarak adlandırılmaktadır.İnsülinin göreceli eksikliği ile asıl

olarak insülin direnci olanlar ve insülin direnci olup asıl olarak insülin salınışı yetersiz olanlar arasındaki gruptur. Yetersiz insülin salınışında asıl sorun, glikozun uyardığı erken insülinin yanıtının kaybolmasıdır. Ancak aslına yanıt olarak insülin salınabilmektedir. Glikoz alınımından sonra, insülin konsantrasyonunun Tip 2 diabetlilerde kontrollerden düşük olduğu görülmüştür. [32] Hiperglisemi çevre dokuların özellikle kasların glikoz kullanmalarının azalması sonucu oluşur. Yüksek kan glikoz düzeylerine rağmen plazma insülin seviyelerinin artması,  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonlarının normal olduğunu, fakat salgılanan insülinin kan şekerini düşürmediğini gösterir. Tip 2 DM, azalmış insülin duyarlılığı ve glikoza cevap olarak azalmış insülin salınışıyla karakterizedir. İnsüline direnç karaciğer ve periferde görülür.

İnsülinle kontrol edilmeleri şart değildir. Diyet + programlanmış egzersizle ya da bunlara ağızdan şeker düşürücü hapların ilavesiyle kontrol altına alınır. Gençlerde görülme oranları son yıllarda giderek artmaktadır. Tip 2 diabetin başlangıcı yavaştır. İnsanların % 30-40'ın da hiç belirtisi bulunmaz. Bu nedenle tanısı zordur. Bu ara dönem 7-10 yıl olabilir. Bu dönemde diabetin yaptığı hasarlar başlamış, hatta ilerlemiş olabilir. Tip 2 diabetin belirtileri Tip 1 diabete benzer [18].

#### **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 [8, 33, 34]

**Tablo 2. 1: Tip 1 Diabetle Tip 2 Diabetes mellitus'un karşılaştırılması[25, 35].**

	<b>İnsüline bağımlı diabetes mellitus( IDDM)</b>	<b>insülden bağımsız diabetes mellitus (NIDDM)</b>
<b>Eşanamlısı</b>	Tip1, genç tip diyabet	Tip2, erişkin tip diyabet
<b>Başlama yaşı</b>	Tüm yaşlar	Sıklıkla 35 yaşından sonra
<b>Hastalığın başlangıcındaki beslenme durumu</b>	Sıklıkla iyi beslenmiş	Obezite genellikle bulunur
<b>Görülme sıklığı</b>	Diyabetlilerin %10-20'si	Diyabetlilerin %80-90'ı
<b>Genetik yatkınlık</b>	Ilımlı vasat HLA-B8-B15-DR3-DR4-DQ2-8 CTLA-4,6. kromozomda lokalize	Çok güçlü
<b>Kusur veya eksiklik</b>	Otoimmün β hücreleri yıkılmıştır İnsülin üretimi yoktur	β hücreleri uygun nicelikte insülin üretemez.insülin direnci vardır.
<b>Ketozis</b>	Sıktır	Nadirdir
<b>Plazma insulini</b>	Düşük veya yoktur	Normal veya yoktur
<b>Akut komplikasyonları</b>	Ketoasidoz	Hiperozmolar koma
<b>Oral hipoglisemik ilaçlar</b>	Yanıt vermez	Yanıt verir
<b>İnsülin tedavisi</b>	Her zaman zorunludur	Genellikle gerekmez Hiperglisemi diyetle kontrol
<b>Bulgular</b>	Poliüri,polidipsi,hızlı kilo kaybı	Aynı

### 2.1.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Hamilelerdeki diyabet, gebelikte başlayan veya tespit edildiğinde herhangi bir derecede olan glikoz tahammülsüzlüğüdür. Diyabetteki gebeliğin; kesin olarak nedeni bilinmemekle birlikte, gebelikte bebeğin beslenmesini sağlayan plasentanın salgıladığı ve bebeğin gelişimi için çok önemli olan bazı hormonlar, insülin etkisini engelleyerek, insülin direncini yaratabilir. Gebeliklerin tümünde bir ölçüde insülin direnci bulunmaktadır. Gebe kadının pankreası, insülin direncini aşabilecek miktarda insülin salgılayamazsa, gebelik sırasında diyabet ortaya çıkabilir. Hamilelikteki diyabet, genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra ortaya çıkar. Çünkü bu dönemde plasentanın salgıladığı hormonlar fazla miktarda kanda bulunmakta ve daha ileri derecede insülin direncine neden olmaktadır. Hamilelik 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, ileri ki yıllarda 2. Tip diyabetli olacaklardır. Genellikle hamilelikten sonra kaybolur. Hastaların yarısından çoğunda ise 2. Tip diyabet olarak devam eder. Önceden belirlenmemiş olması, glikoz tahammülsüzlük ihtimalini dışlamaz. Hamile olan diyabet hastalarının çoğunda glikoz ayarı doğumdan sonra normale döner[27, 36].

### 2. 1. 6. Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT)

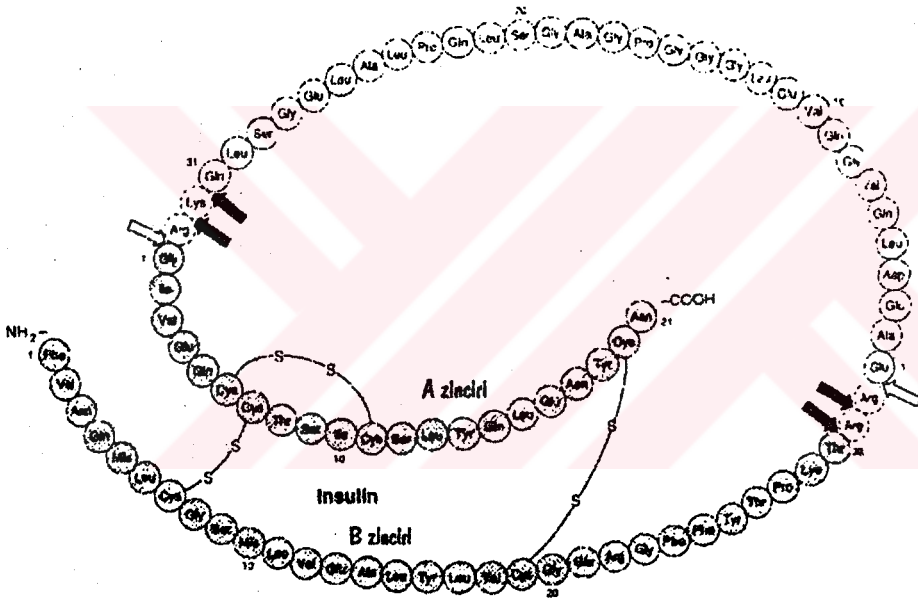
Açlık kan glikozu diyabet tanısı için yeterli bilgiyi vermediğinde (115-140 mg/dl), oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapıldığı zaman 30., 60. ve 90. dakikalarda plazma glikoz yanıtından herhangi biri 200 mg/dl'nin üzerinde ise bozulmuş glikoz toleransı tanısı konur. Bu grubun %1-5'i diyabete dönüşür, çoğunluğu normal glikoz toleransına dönebilir. Mikrovasküler hastalık nadir iken, böbrek ve göz komplikasyonları görülür[4, 11].

### 2.2 İnsülin Metabolizması

İnsülin; direkt veya indirekt olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen glukoz ,amino asitler, lipidler gibi besin maddelerinin, hücre içinde tutulup, depolanmasını sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan antikatabolik bir hormondur. İlaç olarak kullanılmaya 1922'de başlanmıştır. Pankreas langerhans adacıklarında bulunan hücrelerde üretilir ve ada içinde yaklaşık %70 oranında bulunur. İnsülin, A ve B polipeptid zincirinden oluşmuş 51



amino asit içeren bir yapıya sahiptir. A<sub>7</sub>, B<sub>7</sub>, A<sub>20</sub> polipeptid zincirlerini B<sub>19</sub> zincirine bağlayan, iki disülfid köprüsü ile birleşmiştir. Üçüncü bir zincir içi disülfid köprüsü ile de A zincirinde 6. ve 11. amino asitleri birleştirir. A ve B zincirinde sırası ile 21 ve 30 amino asit yer almaktadır. İnsan insülin geni, 11. kromozomun kısa olanında yerleşmiştir. (M.A 5808 daltondur). Domuz insülini insan insülininden, B zincirinin C-terminalinde threonin yerine alanin geçmesiyle farklı iken, sığır insülini 3. amino asidin pozisyonuyla farklıdır. Şekil-1’de insülin zincir yapısı görülmektedir[4, 37, 38].



Şekil 1.İnsülin zincir yapısı[4].

İnsülin prekürsör molekülü olan preproinsülin adı verilen uzun bir polipeptid zinciri halinde ribozomlarda sentezlenir (M.A 11500 dalton). Pankreasın Beta hücrelerinin endoplazmik retikulumunda; N-terminal ucunda 23 amino asitlik kısmının, mikrozomal enzimlerle yıkılmasıyla disülfid köprüleri oluşur ve katlanmış helezon şeklindeki proinsüline dönüşür (M.A. 9000 dalton). Proinsülin, enerjiye bağımlı bir işlemle golgi cisimciğine nakledilir. Burada klatrin kaplı sekretuar granüllere yerleşir. Proinsülin 86 amino asit içerir, enzimatik parçalanmada 35 amino asit tripsin benzeri ve karboksipeptidaz-B benzeri bir dönüştürücü enzim olan proteazla, dibazik amino asitlerden parçalanır (3 Arginin ve 1 Lizin). 51 amino asitli insülin molekülü ve 31 amino asitli bağlayıcı peptid

(c-peptid) molekülü ayrılır. Sekretuar granüllerin olgunlaşması, klatrin kabın kaybı ve proinsülin insüline dönüşmesiyle son bulur. İnsülin, karaciğerde ve böbreklerde bulunan insulinas enzimi ile yıkılır. Plazma yarı ömrünün 6 dakika olması, hormonun dolaşımdaki düzeylerinde hızlı değişikliklere neden olur[38, 39].

### 2.2.1. İnsülin Salınımının Düzenlenmesi

Açlıkta insülin bazal salınımı 10 mikroU/ml iken standart bir yemekten sonra 100 mikroU/ml kadardır. Plazma glukoz düzeyi 80-100 mg/dl iken insülin salınımını uyarmaz. Dolaşımdaki insülin sabaha karşı 4-8 arası en yüksektir. İnsan pankreası, günde 40-50 ünite insülin salgılar[39, 40].

Yiyecek alımına bağlı insülin iki fazda salınır:

1. Faz; yiyecek alımından 1-2 dakika sonra başlar ve 8-10 dakika sonra pik yapar.

Başlangıç fazı hücre içi  $Ca^{+2}$  depolarının mobilizasyonuna bağlıdır.

2. Faz; 1. fazın sonundan, 30-45 dakika sonra pik yapar ve normoglisemi olana kadar sürer.  $\beta$  hücrelerinin membranları üzerinde; glukoz reseptörlerinin yanı sıra, glukozun hücrenin dış yüzünden iç yüzüne taşınmasını sağlayan GLUT-2 taşıyıcısı vardır. 2. Tip NIDDM'da  $\beta$  hücrelerinde GLUT-2 miktarı azalmaktadır. 2. Faz, hücre dışı kaynaklardan  $Ca^{+2}$  alımının, glukozla bağlı uyarımı sonucudur. Glukoreseptörler; kalsiyum kanallarını açarak, bu kanallardan hücre içine giren  $Ca^{+2}$  aracılığıyla, glukozla bağlı insülin salınımı başlatır.  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımı; insülin depolayan veziküllerin mikrotübüller aracılığı ile; hücre membranı iç yüzeyine taşınması, membran yapışma noktasından delinmesi ve veziküllerin dışarı atılması ile olur[37].

Glukozun yaptığı salgılamının ilerleyen döneminde ise;  $\beta$  hücrelerine giren glukozdan, glukokinazın yardımıyla oluşan metabolitlerle glukoz oranı değişmektedir. Glikokinaz,  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanmasını düzenleyen en önemli enzimdir. Salgılanma kinetiği açısından;  $\beta$  hücrelerinde insülin salıverilen küçük bir havuz ve daha zor salıverilen büyük bir havuz halinde bulunmaktadır. Başlangıç döneminde sadece küçük havuzda bulunan insülin salgılandığı halde, glukokinaz etkisiyle ve hücre içerisinde oluşan metabolitler aracılığı ile ikinci havuzda da salgılanma başlar. Glukozdan oluşan hücre içi metabolitler, insülin salgılatan diğer maddelerin etkilerini artırır. Ayrıca  $\beta$  hücrelerinde glukozun metabolize edilmesi; hücreler arası ATP düzeyinin yükselmesi sonucu, ATP'ye duyarlı  $K^+$  kanallarını kapatarak hücrede depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon;

membramdaki voltaja bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarını açarak, dışarıdan içeriye giren  $Ca^{+2}$  aracılığı ile insülin salınımının artmasına sebep olur[4, 41, 42].

Salınan insülinin %15-20'si pankreas bezinde depolanır iken, % 80-85'i dolaşıma verilir. İnsülin salgılanmasını düzenleyen faktörler Tablo 2. 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 2. 2 :İnsülin Salınımının Kontrolü.**

İnsülin salgılanmasını uyarıcılar
Glikoz, mannoz Lösin Vagal stimülasyon Sülfonilüreler
Glikoz bağımlı insülin salınımını artıranlar
1. Enterik hormonlar Gastrin inhibitör polipeptid, kolesistokinin Sekretin, pankreozimin, gastrin 2. Nöral: $\beta$ adrenerjik uyarı Hücre içi cAMP'yi artırarak Ca ile mikrotübüller-mikrofilament sistemi aktive ederek 3. Amino asitler: Arginin
İnsülin salınımını inhibe edenler
Nöral: Alfa adrenerjik etki gösteren katekolaminler Humoral: Somatostatin İlaçlar: Diazoksid, fentoin, vinblastin, kolşisin

### 2.2.2. İnsülin Metabolizması

İnsülin; karaciğer, böbrek ve plasenta gibi ilgili olduğu organlarda; plazmada ve yıkımdan sorumlu enzimleri içeren periferik dokularda yıkılmalıdır

- İnsülin spesifik proteaz; iskelet kasında saflaştırılmış olup, fizyolojik pH'da aktif ve sülfidril bağlarına spesifiktir.
- Hepatik glutatyon-insülin transhidrojenaz enzimi; enzimin katalitik etkisi altında A ve B zincirleri arasında disülfür köprüleri yıkılmakta, birbirinden ayrılan zincirler ise proteolitik enzimler tarafından yıkılmaktadır[41, 42, 43].

## **2.3.Diyabetin Komplikasyonları**

### **2.3.1. Akut Komplikasyonları:**

Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketonik koma ve hipoglisemik koma, diyabetin akut ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarıdır. Bunlar hızlı mental ve fiziki kötüleşmeye neden olurlar ve acil tedavi gerektirirler. Bu komplikasyonları her biri, sıklıkla komaya kadar ilerleyebilen mental (akli) değişikliklerle birlikte olduğundan ve her biri farklı tedavi edildiğinden doğru teşhis edilmeleri gerekir[23, 29].

#### **2.3.1.1. Diyabetik ketoasidoz koması:**

Dolaşan insülin düzeyleri, periferik dokularda glukoz kullanımını sağlamak, karaciğerde glukoz oluşumunu ve doku katabolizmasını inhibe etmekte yetersiz kalan, insüline bağımlı diyabetik hastada ortaya çıkar. Burada en önemli faktör insülin eksikliğidir. İnsülin eksikliğinde glukoz hücre içine giremez ve enerji kaynağı olarak kullanılamaz. Vücuda gereken enerji; yağlardan elde edilir ve keton cisimleri oluşur. Bunun sonucunda vücudumuzda keton üretimi artar ve ketonlar "zehir" etkisi yaparlar. Hastanın bilinci bozulur ve tedavi edilmezse koma oluşur.

Keton birikimine bağlı kusma, bulantı, yorgunluk, karın ağrısı, zor ve hızlı nefes alma, nefeste aseton kokusu, bilinç bozuklukları ve diyabet koması gibi bulgular görülür. Bu bulgular hemen hekime başvurmayı gerektirir. İyi tedavi edilmeyen diyabetli hastalar sonunda komaya girerler, hatta bu nedenle hayatlarını kaybedebilirler. Diyabet koması; karbohidrat, yağ ve protein metabolizmalarının, eş zamanlı olarak bozulduğu ciddi bir metabolik sorundur. Diyabet komasına diyabetik ketoasidozis da denir[23, 28, 44, 45].

#### **2.3.1.2.Hiperosmolar nonketotik koma:**

Ketoasidozisten daha seyrek görülür fakat mortalitesi daha yüksektir. Sıklıkla Tip 2 diyabetli, sıvı ihtiyacını karşılamakta zorlanan yaşlılarda ve tanı konmamış kişilerde görülür. Bu komplikasyonda kan şekeri çok yüksek değere çıkar (plazma glikozu %1000 mg), ağır su eksikliği görülür ve mental (akli) durumda ileri derecede azalmaya neden olur. Kanda ve idrarda keton cisimleri yoktur tedavisi hastanede yapılmalıdır[46, 47].

### 2.3.1.3. Hipoglisemik koma:

Kan glukoz seviyesinin normal değerinin altına düşmesi ile ortaya çıkan bir olgudur. Kan glukozunun normal seviyenin altına düşen hipoglisemi hastalarda görüldüğü gibi insüline bağımlı Tip 1 hastalarında da ortaya çıkmaktadır. İnsulin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda hipoglisemi aşırı insulin dozu, yemek gecikmesi ve aşırı fizik aktiviteleri ile oluşabilir. Bu hastalarda hipoglisemiye olan duyarlılığın nedeni, glukagon hormonunun cevabının sıklıkla bozulmuş olmasıdır. Hipoglisemik koma belirtileri; terleme, taşikardi, çarpıntı, kas güçsüzlüğü, peltek konuşma, baş ağrısı, hafıza kaybı ve koma. Hipoglisemik komanın tedavisinde; hastaya 3-5 dakika içerisinde damardan %50 lik glukoz solüsyonundan 50 ml verilir ve %5-10 glukoz infüzyonu ile devam edilir[26, 46, 47]

### 2.3.2. Kronik Komplikasyonlar

#### A). Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kalp hastalıkları
- Felç
- Hipertansiyon
- Damar hastalıkları

#### B). Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Retinopati hastalığı (Göz hastalıkları)
- Nefropati (Böbrek hastalıkları)
- Nöropati (Sinir hastalıkları)
- Ayak ülseri[29, 48]

#### 2.3.2.1. Diyabetik Retinopati (Göz Hastalıkları)

Diyabet, hastalarda bazı göz bozukluklarına zemin hazırlar. Örneğin göz tansiyonu bağlı glokom ve katarakt (göz merceğinin bulanıklaşması), şeker hastalarında normalden iki kat daha fazla görülmektedir. Fakat en önemli göz bozukluğu diyabete bağlı retinopati'dir (Gözün görmemizi sağlayan tabakasının diyabete bağlı hasar görmesidir). Şeker hastalığındaki retina bozukluğu, retina kan dolaşımındaki değişikliklere bağlıdır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, damar çeperinden sızıntı ya da kanlanma bozuklukları bu duruma yol açmaktadır. Önce gözün ağ-tabakasında (retina) noktasal ve daha büyük kanamalar, mikro-anevrizmalar

(baloncuklar) ve damarlardan sızıntılar görülür. Daha sonra bunlar kanama eğilimli yeni kılcak damarların gelişmesine yol açar. Bu damar gelişimleri yaklaşık 13-15 yıl sonra ortaya çıkmaya başlar. 26-50 yaşlar arasında, hastaların %26'sında göz bulguları gelişir. 15 yaşında sonra pubertenin (buluş çağında) de hormonal etkileriyle, Tip 1 diyabette retinopati sıklığı hızla artar.

Diyabetik retinopati (DR) görülme sıklığı; 1. tip diyabette 0-4 yaş arasında %0-7, 5-9 yaşlar arasında %25, 10-16 yaşlar arasında %60-71, 17-50 yaşlar arasında %90 oranlarındadır. Şeker hastalığına bağlı retinopatide başlıca yeni tedavi lazer uygulamasıdır. Sızıntı yapan baloncuklar kapatılır ve gözün kansız kaldığı için beslenemeyen kısımları lazer ışınlarıyla yok edilir. Lazer tedavisi kaybolan görmeyi geri getirmemekle birlikte 2 yıl içindeki görme kaybını anlamlı derecede azaltmaktadır (%50 oranında) [21, 44, 45].

### **2.3.2.2. Diyabetik Nefropati (Böbrek Yetmezliği)**

Böbrekler de Diyabetik Mikroanjiopati komplikasyonundan ve buna bağlı kan dolaşımı bozukluklarından zarar görür. Bu tür bir zarar kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir ve düzenli olarak suni kan temizleme (diyaliz) tedavisini zorunlu kılabilir. Diyabet hastalarında, hastalık başlangıcından ortalama 10 yıl sonra üre değeri yükselmeye başlar.

Böbreklerin zarar görmesi ilaç ile tedavisi yapılması gereken yüksek kan basıncına (hipertansiyon) neden olur. ACE-Inhibitörleri (frenleyiciler), kan basıncını düşürmeleri ile birlikte böbreklerin kan dolaşımına olumlu etkilerinden dolayı tedavide çok önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetik nefropatide de; hastalıktan korunmanın en doğru yolu, iyi bir kan şekeri ayarıdır [28, 29, 49, 50].

### **2.3.2.3. Diyabetik Nöropati (Sinir hastalıkları)**

Kan şekerinin daima yüksek oluşu, özellikle çevresel sinirlerde duyu bozukluklarına bağlı hasarlara neden olur. Vücudun uç kısımlarında (el ve ayaklarda) sinir hücrelerinin tahribatı sonucu; uyuşma, karıncalanma, kaşınma ve ağrı ortaya çıkabilmekte ve bu tür yakınmalar özellikle gece daha da fazlaşmaktadır. Hatta bu yakınmalar klasik tıp kitaplarında (eldiven ve çorap dağılımı) benzetmesi şeklinde yer almıştır. Çoğu zaman hastalar ayaklarındaki sancılardan şikayetçi olurlar. Vücut ısısının genelde bozuk olması nedeniyle, hastalar ayaklarının daima soğuk olmasından şikayet ederler [44, 46].

### 2.3.2.4. Diyabetik ayak problemleri

Diyabetlilerde azalan his, ayak bozulmaları ve vücut ayak damar sistemindeki yetmezlik sonucu; ayak ülseri ve zamanla ayağın kesilmesine kadar giden bir dizi ağır sonuçlara sebep olur. Diyabetik hastalarda ayak yaralarının oluşumuna yol açan iki temel bozukluk vardır. Sinir Hasarı (nöropati): Diyabet yüzünden ayak sinirleri, zarar görür veya tamamen tahrip olur. Ayakta ağrı duyusu azalır. Zamanla ayak tamamen duysuz hale gelir. Damar Hastalığı (anjyopati): Ayağa ve bacağına giden kan götüren damarlarda (arterlerde) daralma veya tıkanıklık olur. Ayağa giden kan akımı azalır. Ayakta küçük büyük her türlü yaranın iyileşmesi zorlaşır. Koruyucu önlemler ve doğru ayak bakımı (ılık sabunlu suda ayakların düzenli olarak yıkanması ve iyice kurulması, pedikür sırasında ayakların yaralanmamasına dikkat etmek) ile uygun ayakkabı tercihi hakkında hastanın bilgilendirilmesi gereklidir [21, 29].

### 2.4. Diyabette Kullanılan Tedavi Yöntemleri

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. Hiperglisemi diyetle kontrol altına alınmazsa, oral antidiyabetiklerle tedaviye başlanır. Genellikle tedaviye ilk sulfanil üre grubu ilaçlarla başlanır. Ve ilacın başlangıç dozu düşük seviyelerden başlanarak, kan glukoz seviyesini istenilen seviyeye çekene kadar artırılır. Eğer kan glukoz seviyesini istenilen değere çekmede zorlanılıyorsa, gerekli görüldüğü takdirde ikinci bir antidiyabetik ilaca başlanır. Bu ilaçlarda istenilen yanıt alınmazsa insülin tedavisine geçmek gereklidir.

Tip 1 diyabetik hastalarda diyabet teşhisinden itibaren kan şekeri kontrolünün sağlanması için insülin kullanılması gereklidir [24, 50, 51].

#### 2.4.1. İnsülin Kullanımı

Ağızdan alınan insülinin şeker hastalığının tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar, Banting ve Best'in bu hastalığın tedavisinde insülini kullanmalarıyla başlamış ve günümüzde de devam etmektedir. Günümüzde kan şekerini kontrol edebilmek için kullanılan insülin, cilt altına enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. İnsülin, protein yapısında ve yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu için, ağızdan alındığında protein içeriği yüksek diğer besinler gibi (et, süt,

peynir...) kan dolaşımına geçmeden sindirilir. İnsülini; lipozom (yağ kesecikleri), jelatin yada bağırsakta çözünen kapsüllerin içine koyarak uygulama çabalarında istenilen sonuca ulaşılamamıştır.

İnsülin tedavisi şu hastalara uygulanabilir:

- Tip 1 diyabetlilerin hepsi
  - Ağızdan alınan kan şekeri düşürücü ilaçlarla kan şekeri kontrolü sağlanamayan 2. Tip diyabetlilerde
  - Şeker düzeyi aniden çok yükselen diyabetik hastalarda
  - Gebe diyabetiklerde
  - Diyabetik ketoasidozda
  - Kaza, yanık gibi travmaya maruz kalan, enfeksiyonu olan ve ameliyat olacak tüm diyabetiklerde
  - Diyabete bağlı olarak göz, sinir sistemi ve böbreklerde sorun gelişmiş olanlar
  - Herhangi bir nedenle pankreas ameliyatı geçirmiş olanlara
- insülin tedavisi uygulanır[28, 46, 52].

#### 2.4.1.1 İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri

1. Hipoglisemi:Özellikle yoğun insülin tedavisi olan tip 1 diyabetlilerde görülmektedir. Kan şekerinin 50 mg/dl' nin altına inmesi ile terleme, çarpıntı, uyku hali, sinirlilik, acıkma hissi, şuur bulanıklığı, dikkat dağılması gibi hipoglisemi belirtileri görülebilir.Hipoglisemi belirtileri hissedildiğinde şekerli gıdalar alınıp ve insülin dozlarının ayarlanması için tekrar doktora başvurulmalıdır.

2. İnsülin lipoatropisi ve hipertropisi: İnsülin yapılan yerde yağ dokusunun kaybı lipoatrofi olarak adlandırılır. İnsülin yapılan yerde oluşan şişme ise lipohipertrofi olarak adlandırılır. Her iki durumda da tedavide insülin yapılma yerlerinin değiştirilmesi önerilmektedir[24, 28, 52].



## 2.4.Tip 2 2 Diyabetin Ağız Yoluyla Tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisinin ana özellikleri diyet, egzersiz ve yaşam şeklinin düzenlenmesidir.Hastaların % 80'inde insulin rezistansına, şişmanlık eşlik eder.

Bu tip hastalarda kalori kısıtlaması hepatic glukoz yapımını azaltarak insülinin etkilerinde düzelme sağlar.Diyet ve egzersizle kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli hastalarda ilk tercih edilen tedavi şekli ağız yoluyla alınan antidiyabetik ilaçlardır[24, 53].

### 2.4.2.1. Sülfonil Üreler

Janbon ve arkadaşları, tifo tedavisi için hayvanlarda yaptıkları deney çalışmalarında; bazı sülfonamidlerin hipoglisemiye neden olduğunu, pankreaektomi yapılmış hayvanları ise etkilemediğini bulmuşlardır. Bu grup ilaçlar, genel olarak arilsülfonilüre yapısındadır.Benzen halkasının para konumu ve bu yapı içinde yer alan üre molekülüne bağlı azot atomunun pozisyonu ile birbirlerinden farklılık gösterirler[54].

Benzen halkasında  $\text{NH}_2$  eliminasyonu ve heterosiklik nitrojen halkasının açılması modifikasyonu ile 1. kuşak sülfonilüreler geliştirilmiştir( tolbutamid, tolazamid, asetoheksamid, klorpropamid).Alifatik yan zincir yerine, bir sikloheksil grubunun getirilmesi ve diğer ucuna glisine bağlı bir halka yapı eklenmesi ile 2. kuşak sülfonil üreler elde edilmiştir.(glibenklamid, glipizid, gliklazid). Glukoz ve sülfonil üre; benzer iyon akışları ile insülin salınımını uyarmasına rağmen,  $\beta$  hücresinde sülfonil ürelerin diğer etkileri glukozdan farklıdır.İlk faz sülfonil üreler özellikle albümine bağlanır.Bu bağlanma 1. kuşakta hem iyonik hem de non iyonik (iyonik olmayan) iken, 2. kuşakta sadece non iyoniktir. Sülfonilüreler insülin salınımını belirgin uyarır iken, glukoz proinsülin salınımını etkilemezler.Sülfonil ürelerin hipoglisemik aktivesi;  $\beta$  hücre uyarımı sonucu insülinin reseptöre bağlanmasından sonra, salınımının artması ile olmaktadır.Beta hücre düzeyinde  $\text{H}^+$  işaretli gliben ve glipizid kullanılan çalışmalarda, sıçan adacık hücresinden derive edilen reseptörler bulunmuştur.Beta hücresinde sülfonil üre reseptörleri , plazma membramında bulunan ATP duyarlı  $\text{K}^+$  kanallarına bağlanır.Bazal durumda;  $\text{K}^+$  pompası, hücre içine hücre dışından  $\text{K}^+$  pompalar ve plazma membramında istirahat potansiyelini sağlar.Plazma membran reseptörüne sülfonilüre bağlandığı zaman, ATP duyarlı  $\text{K}^+$  kanalları boyunca  $\text{K}^+$  azalır ve membran depolarize olur.Membran depolarizasyonu ile voltaja bağımlı  $\text{Ca}^{+2}$  kanalları açılır ve hücre dışındaki  $\text{Ca}^{+2}$ 'un hücre içine girişine izin verir.Beta hücresi sitozolde  $\text{Ca}^{+2}$  'un yükselmesi ile hücre yüzeyine doğru insülin granülünün hareketini sağlar ve insülin -c-peptid içeriği salınır.

Ortamda artmış bulunmaları; insülin reseptör sayısını ve etkisini artırırken, hepatik glukoz üretimini azaltırlar, fosforilaz a ve glukokinaz enzim aktivitesini etkileyerek glikojen sentezini artırırılar.Hücre içi cAMP seviyeleri arttıkça insülin salınımını uyarılır.Ekstrapankreatik etki hepatik glukoz kullanımını artırma yönündedir.Sülfonil üre reseptörleri, pankreatik  $\beta$  hücre dışında beyinde özellikle substania nigra ve kalp kasında tanımlanmıştır.Bu hücrelerdeki ATP duyarlı  $K^+$  kanallarının sülfonil üre reseptörleri ile etkilendiği çalışmalarla ortaya konmuştur[4, 22].

**Tablo 2.-3- Sülfanil Ürelerin Ekstrapankreatik Etkileri[22].**

<b>I-KARACİĞER</b>
<p>A) Direk etkileri:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Fruktoz 2,6-bifosfat düzeyini artırır.</li> <li>2.Glikolizi artırır.</li> <li>3.Glukoneogenezi azaltır.</li> <li>4.Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltır.</li> </ol> <p>B) İnsülin etkisini artırır:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Hepatik glikojen sentezi ve dolayısıyla sentezini uyarır.</li> <li>2.Hepatik lipogenezi artırır.</li> </ol> <p>C) İnsülinin hepatik yolla yıkımını azaltır.</p>
<b>II-İSKELET KASI</b>
<p>A) Direk etkileri :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glukoz transportunu artırır</li> <li>2. Fruktoz 2.6-bifosfat düzeyini artırır.</li> </ol> <p>B) Karbonhidrat transportuna bağlı insülin sekresyonunu artırır.</p>
<b>III-YAĞ DOKUSU</b>
<p>Direk etkileri</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3'-5' AMP Diesteraz miktarını artırır ve lipoliz'i inhibe eder.</li> <li>2. Glikojen sentez miktarını artırır.</li> </ol>

Sülfonil ürelerin etki mekanizması başlangıçta pankreatik sonra ekstrapankreatik etkiye bağlıdır. Ekstrapankreatik dokularda (karaciğer, kas, yağ doku) sülfonilürelerin karakteristik etkisi; iyonik akışlarla tam olarak açıklanamaz (Tablo 2.3'de Sülfonilürelerin ekstrapankreatik etkileri görülmektedir) genelde birkaç saat veya daha fazla indüksiyon periyodları gerekmektedir. Buda yeni protein sentezi ile mümkün olmaktadır.

Uzun süreli tedavide plazma insülin konsantrasyonu azalmasına rağmen, normal glisemik kontrol devam eder. Bu durumu açıklayan hipotez şöyledir:

1. İnsülin salınımının başlangıçtaki artışı; kan glukoz düzeyini azaltır ve böylece glukozun insülin sekresyonunu artırıcı etkisi azalır,
2. Sülfonil üreler, insülin etkisini artırır ve insülin ihtiyacı azalır,
3. Kan glukozunun azalması, hem  $\beta$  hücre fonksiyonunu hem de insülin etkisini düzenler ve insülin ihtiyacı azalır.

Sülfonil üre tedavisi için aday olanlar, diyet ve egzersiz tedavisi ile glisemik kontrolü sağlanamayan, yeterli beta hücre fonksiyonu olan NIDDM 'lu hastalardır. Sülfonil ürelerin en önemli ve sık yan etkisi hipoglisemidir. Bozulmuş glukoz toleransı ve obeziteye bağlı hiperglisemide kullanımı deneme aşamasındadır [4, 11, 22].

#### 2.4.2.2. Biguanidler

İki guanidin molekülünün ,bir amino grubunun açığa çıkması ile bir araya gelmesinden oluşur. İki temel biguanid olan metformin ve fenformin 1957 yılında, daha sonraki yıllarda ise buformin bulunmuştur. Son ikisi, laktik asidoza neden olduğundan kullanımdan kaldırılmıştır.

Metformin; hipoglisemik etkisini, anaerobik glikolizisi stimüle ederek, periferik insülin duyarlılığını ve reseptör bağlanımını artırarak, glukoz Emilimini azaltarak ve hepatik glukoneogenezi azaltarak göstermektedir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve biyotransformasyon göstermez insülin sekresyonu üzerine etkisi yoktur. GLUT-1 VE GLUT-4' ün plazma membranına translokasyonu artırarak ,glukoz transportunu olumlu yönde etkilemektedir. Trigliserid seviyelerini azaltır. LDL ve total kolesterol üzerinde minimal etkileri vardır. Bazal hepatik glukoz yapımını azaltır, kas dokuda oral glukoz toleransını glukoz geri alınımını arttırmadan düzenler. Glukozun intestinal (bağırsaklara ait) Emilimini azaltırlar. Plazma glukagon seviyesini düşürürler. Metformin incebağırsaktan emilir. Oral

alımdan 2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşırlar.Kan glukoz seviyesini yüksek olanlardan etkinliği daha fazladır.Karaciğerde metabolize olmaz,böbreklerle atılır[4, 11, 22].

#### 2.4.2.3.Tiazolidinler

Bu grup içinde prolitazone, ciglitazone, troglitazone ve rosiglitazone bulunmaktadır.Hepsi kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin sensitivitesini artırarak etki gösterir.Dolayısıyla insülin rezistansı azalır, insülin salınımı artmadığından hipoglisemiye neden olmazlar. Kan dolaşımında bulunan insülinin, glukozu yeni insülin yapımı olmadan enerjiye çevirmesine yardımcı olur.Karaciğer glukoz yapımını gözlenebilir.Klinik kullanımında yalnızca troglitazone bulunmaktadır.

Troglitazone etkisini perroxisome proliferator-activated reseptörlere bağlanarak gösterir.Bu molekül, insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunda rol oynar.Troglitazone insülin varlığında kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz geri alınımını, GLUT-1, GLUT-4 reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır.Ayrıca trigliserid klerenseni ve glikojen sentez aktivitesini artırırken, hepatik glukoneogenezi azaltmaktadır.İlacın insülin sekresyonuna etkisi yoktur.Troglitazone'nun hipoglisemi riski yoktur.Karaciğerde metabolize olur [4, 11, 22, 55].

#### 2.4.3.Adacık Nakli

Pankreas beta hücresi nakli (pankreaasta insülin üreten hücreler) ile şeker hastalığına bir kür (başka hiç bir tedaviye ihtiyaç kalmadan vücuttaki insülin eksikliğini ortadan kaldırmak) sağlayabilmeye yönelik bir çalışmadır. Dünyada ve ülkemizde bu konu ile ilgili yoğun çalışmalar devam ediyor.

Dr Shapiro ve arkadaşları şiddetli hipoglisemi(hipoglisemiye bağlı tekrarlayan şuur kayıpları olan hastalar) öyküsü olan ve kan şekeri kontrolü iyi olmayan yedi Tip 1 diyabetli hastaya iki veya üç kadavra pankreasından izole ettikleri beta hücrelerini, bağırsaklar ile karaciğer arasında kan taşıyan büyük bir damar olan portal venin içine küçük bir operasyonla vermişlerdir[56].

Portal venden karaciğerin içine giden adacık hücreleri buraya yerleşerek fonksiyon göstermeye başlamışlar ve kan şekerini kontrol edecek insülin salgısı bu hücrelerden gerçekleşebilmiş. Birinci yılın sonunda bu yedi hasta halen insülinsiz olarak izlenmekte ve kan şekerleri sağlıklı insanlardan farklı olmadığı rapor edilmiş. Vücuda dışarıdan verilen bu yabancı adacık hücrelerinin savunma hücrelerince harap edilmemesi için bu hücrelerin gücünü azaltan

(yani vücut savunmasını azaltan) ilaçlarında verilmesi ne yazık ki halen gereklidir. Bu yeni metod tüm şeker hastaları için henüz uygun değildir[45, 51, 56].

#### **2.4.4.Vücuda Yerleştirilen Ve İnsülin Salgılayan Kapsül**

Kan dolaşımına sürekli insülin salgılayan bir kapsül yerleştirilmesi esasına dayanır. Bu kapsül bir biyolojik santral gibi çalışarak; içerdği insülin üreten hücreler vücut tarafından besleniyor ve kan dolaşımına sürekli insülin salgılayabiliyorlar.

Bu kapsülü geliştiren Desai, vücut glukoz ürettikçe bu kapsülün içindeki hücrelerin insülin üreterek cevap vereceğini söylüyor. Bu kapsül insülin üreten hücreleri içerisinde tutan özel sliken bir zardan yapılmış. Bu zar insülinin kapsül dışına çıkmasına izin veren, ancak insülin üreten hücreleri öldürecek vücut savunma hücreleri ve salgılarının kapsülün içerisine girmesine izin vermeyen deliklerden oluşuyor. Bu özel zar günümüz teknolojisinde önemli bir yer tutan sliken mikroçiplerin üretildiği teknoloji ile üretilmiş. Ancak şeker hastalığının kalıcı tedavisi olarak kullanıma girmeden önce bu biokapsüllerin üzerinde uzun çalışmalar yapılmasına ihtiyaç var. Ama erken bulgular gelecek için umut verici[45, 56].

#### **2.4.5.Türkiye’de Diyabet Hastalığına Karşı Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler**

Anadolu’da halk arasında şeker hastalığını tedavi etmek veya yan etkilerini önlemek amacıyla bir çok bitki eskiden beri kullanılmaktadır.Farmakognoslar tarafından yapılan halk ilacı araştırmalarından ve aktarlardan edinilen bilgiler sonrasında ülkemizde halk arasında kullanılan bitkilerin bazıları aşağıdaki Tablo 2. 4 ve 5’te gösterilmektedir[4, 11, 22, 57].

Tablo 2. 4:Türkiye’de Halk İlacı Olarak Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler

Tür Adı	Türkçe Adı	Kullanılan İsim	Hazırlanış Şekli	Kullanıldığı Bölgeler	Kaynak
<b>Pinaceae</b> <i>Cedrus libani</i> <i>Pinus nigra</i>	Kamalaksakızı Çam	Kök Kozalak	D D	Kahramanmaraş- Delihocalı Kütahya(Merkez)	58 58
<b>Umbelliferae</b> <i>Petroselinum sativum</i>	Maydonoz	Herba	D	Konya-Seydişehir	58
<b>Punicaceae</b> <i>Punica granatum</i>	Nar	Meyve	Y	Konya-Halkapınar	59
<b>Rosaceae</b> <i>Crataegus sp.</i> <i>Cydonia vulgaris</i> <i>Rubus sp.</i>  <i>Rubus hirtus</i>	Alıç  Ayva Böğürtlen  Yabanüzümü	Y. ve çiçek Yaprak Meyve Meyve+Kök  Kök	D D Y+D D	Tokat-Sırçalı Afyon-Şuhut Erzurum-Horasan Konya-Halkapınar Bolu-Dörtdivan Tokat(Merkez)	58, 59 60, 61
<b>Leguminosae</b> <i>Trigonella foenum-graecum</i>	Çemen	Herba	D+E	Konya	59, 61
<b>Malvaceae</b> <i>Hibiscus esculentus</i>	Bamya	Tohum	Y	Konya-Seydişehir	59
<b>Papilionaceae</b> <i>Vicia ervili</i>	Burçak	Tohum	Y	Karaman-Ermenek Karabük,Safranbolu	59
<b>Anacardiaceae</b> <i>Pistacia terebinthus</i>	Menengiç	Yaprak	D	Kayseri-Develi	58
<b>Compositae</b> <i>Helianthus tuberosus</i>	Yerelması	Yumru	Y	Kayseri-Develi	58, 62
<b>Urticaceae</b> <i>Urtica sp.</i>	Isırganotu	Yaprak	E	Niğde-Altınhisar	58, 60
<b>Graminea</b> <i>Avena sativa</i>	Yulaf	Meyve	Y	Karabük,Safranbolu	58

<b>Labiatae</b> <i>Thymus sp.</i> <i>T.zygoides</i> <i>Greseb.var.</i> <i>Iycaonicus</i>	Kekik	Herba	D	Konya-Halkapınar Afyon(Merkez)	58, 62
<b>Liliaceae</b> <i>Allium porrum</i>	Pırasa	Soğan	D	Bolu-Kısırcık	58, 60
<b>Juglandaceae</b> <i>Juglans regia</i>	Ceviz	Yaprak ve kök	D	Mersin-Gözne Denizli-Çameli	61
<b>Cornaceae</b> <i>Cornus mas</i>	Kiren	Yaprak	E	Zonguldak-Devrek	58, 62
<b>Crucifera</b> <i>Nasturtium officinale</i>	İspatan	Herba	Y	Hatay-Dörtyol	59
<b>Cupressaceae</b> <i>Juniperus oxycedrus</i>	Tiken ardıcı	Meyve	Y	Afyon-Şuhut	59
<b>Berberidaceae</b> <i>Berberis crataegina</i>	Karamık	Kök	D	Konya-Halkapınar	58, 62
<b>Caprifoliaceae</b> <i>Vibunum opulus</i>	Gilaburu	Meyve	D	Tokat-Merkez	58, 60

Tablo 2. 5:Aktarlar Tarafından Halk İlacı Olarak Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler

Tür Adı	Türkçe Adı	Kullanılan Kısım	Hazırlanış Şekli	Kullanıldığı Bölgeler
<b>Anacardiaceae</b> <i>Rhus coriamria</i>	Sumak	-	-	Bursa
<b>Compositae</b> <i>Artemisa absinthium</i> <i>Carthamus tinctorius</i>	Pelin otu Aspir çiçeği	- Herba	E D	Gaziantep Gaziantep
<b>Cucurbitaceae</b> <i>Citrullus colocynthis</i>	Ebucehil karpuzu	-	D	Gaziantep
<b>Labiatae</b> <i>Mentha piperita</i> <i>Origanum sp.</i> <i>Teucrium polium</i>	Nane Kekik Meryem otu yavşan	Yağ Yağ Herba	- - D	İstanbul İstanbul Mardin, Gaziantep
<b>Moraceae</b> <i>Morus nigra</i>	Karadut	Yaprak	D	Gaziantep
<b>Liliaceae</b> <i>Polygonatum multiflora</i>	Mührü süleyman	-	-	Manisa
<b>Myrtaceae</b> <i>Eucalyptus camaldulensis</i>  <i>Myrtus communis</i>	Ökalyptüs Tavşancıl Mut Mersin yaprağı	Yaprak Yaprak ve meyve Yaprak ve meyve	E E E	Gaziantep Bilecik Mersin
<b>Oleaceae</b> <i>Olea europea</i>	Zeytin	Yaprak	D	İstanbul
<b>Pinaceae</b> <i>Pinus sp.</i>	Çam	Kozalak	-	Ankara
<b>Polygonaceae</b> <i>Rumex patientia</i>	Labada	Kök	-	Aydın
<b>Rosaceae</b> <i>Pyrus eleagnifolia</i>	Ahlat	Yaprak	-	Manisa
<b>Verbenaceae</b> <i>Lippia trifylla</i> <i>Lippia citriodora</i>	Melisa Limon otu	- Herba	- E	Eskişehir Gaziantep
<b>Salvadoraceae</b> <i>Salvadora presia</i>	Misvak Misfak	-	-	Konya
<b>Rosaceae</b> <i>Prunus mahleb</i>	Mahlep	Tohum	Y	Gaziantep
<b>Pedaliaceae</b> <i>Sesamum indicum</i>	Susam, küncü	Yağ	-	Gaziantep

D:Dekoksiyon, E:Enfüzyon, Y:Yenilerek



### 3. Materyal ve Metod

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada 10'u kontrol, 50'si deney grupları (10'ar tane) ve kontrol+bitki özütü 40 tane olmak üzere 100 adet yaklaşık 2'şer aylık ve ortalama 25gr canlı ağırlığında olan *Mus musculus* türü erkek fareler denek olarak seçilmiştir.

Bu hayvanlar, Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü laboratuvarında 2003 yılının başından itibaren kültürü yapılmış sağlıklı hayvanlardan özenle deney için seçilmişlerdir. Bu farelerin üretimi ayrıca diğer çalışmalar için de yürütülmektedir. Farelerin tür teşhisleri morfoloji ve iskeletlerine göre yapılmıştır[63].

Bütün hayvanlar orijinal paslanmaz çelik kafeslerde üretime alındılar (Şekil 3.1.1), pelet yem ve çeşme suyu (ad libitum) ile beslendiler. Bu hayvanlar bir defada ortalama 7 yavru vermektedirler. Fakat bu sayı 5 ile 10 arasında değişmektedir. Yeni doğan yavrular tüysüz, kızıl renkli ve gözleri kapalıdır(Şekil 3.1.2). Anneleri dilleriyle yavrularını yalayarak 2 haftada kıllanmalarına sebep olurlar. Bu şekilde hem kıllarının çıkmasına hem gözlerinin açılmasına hem de süt içmelerine olanak verirler. Kültür sırasında yeni doğum yapmış hayvanlar devamlı rahatsız edildiklerinde yavrularını diri diri parçalayarak yedikleri tespit edilmiştir.



Şekil 3.1.1. Hayvanların üretime alındığı ve deney gruplarının bulunduğu paslanmaz çelik kafesler



Şekil 3.1.2: Yavrularıyla beraber bir anne fare

### 3.1.2. Yem Materyali

Farelerin beslenmesi için gerekli yemler Poyraz Gıda Tarım Hayvancılık Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Kütahya)'den temin edilmiştir. Kullanılan yemin içeriği aşağıdaki tablo 6'da gösterilmektedir.

**Tablo3.1.1. Farelere verilen yemin içeriği (%).**

Kuru madde	%80
Ham protein	%17
Ham selüloz	%12
Ham kül	%10
HCl'de çözünmeyen kül	%1.0
Ca	%1
P	%0.5
Na	%0.3
NaCl	%0.6
Metabolik enerji	2600 kcal/kg
A vitamini	5000 IU/kg
D <sub>3</sub> vitamini	600 IU/kg
E vitamini	25 mg/kg

### 3.1.3. Denemede Kullanılan İlaç ve Bitkiler

Bu denemede oral antidiyabetik olarak Glutril (Roche) kullanılmış olup buna ait detaylı bilgi sunulmuştur.

#### 3.1.3.1. Glutril

Ticari adı *Glutril* olan oral antidiyabetik ilacın içeriğini glibornurid oluşturmaktadır. Yardımcı madde olarak laktoz bulunur.

### 3.1.3.1.1. Farmakolojik Özellikleri

*Glutril* sülfonilüre grubundan güçlü bir oral antidiyabetiktir. Pankreasın beta hücrelerinde endojen insülin salınımını stimüle ederek etki sağlar. Bu yüzden sadece ileri yaşlarda başlayan diyabetlerde (Tip II) etkili olup, insülini bağımlı juvenil (Tip I) diyabetlerde etkili değildir. *Glutril* mikroorganizmalara karşı da etkili değildir.

**Farmakokinetik:** *Glutril* gastrointestinal sistem tarafından absorbe edilir, ortalama biyoyararlılığı %91'dir. 50mg'lık tek dozun oral uygulamasından sonra, 2-4 saat içinde 2mg/ml pik plazma seviyelerine erişilir. *Glutril*'in proteine bağlanma oranı %90'ın üzerindedir. İlaç hızla ve tamamıyla yıkıma uğrar. Terapötik aktivitesi olmayan metabolitler böbrekler ve safra aracılığıyla dışkı ile atılır. *Glutril*'in ortalama yarı-ömrü 8 saattir. Etki süresi 24 saattir. Ağır böbrek yetmezliği vakalarında yarılanma ömrü 30 saate kadar çıkabilir. Böyle durumlarda atılım büyük oranda dışkıyla gerçekleşir. Karaciğer bozukluğunun ilacın atılımı üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir bulgu yoktur.

### 3.1.3.1.2. Endikasyonları

*Glutril* ileri yaşlarda ortaya çıkan veya Tip II diyabetlerde, hastanın insüline bağımlı olmadığı kilo kaybetme ve diyetin ya da her ikisinin yeterli olmadığı hallerde endikedir.

### 3.1.3.1.3. Kontrendikasyonları

*Glutril* ağır böbrek yetmezliğinde, karaciğer yetmezliğinde, sülfonilüre türevlerine karşı hassasiyeti olan kişilerde ve gebelikte kontrendikedir. Ayrıca belirgin asidoz, ciddi yanıklar, diyabetik koma ve prekoma, insüline bağımlı (Tip I) ketoz diyabetler (hafif non-ketotik formlardaki profilaktik uygulamalar dahil), ketoasidoz, belirgin ketoz, ciddi ameliyatlar ve ciddi travmalarda tiroid veya adrenal fonksiyonların ağır bozukluklarında kontrendikedir. Glibornurid veya ilacın içerdiği diğer yabancı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda *Glutril* kullanılmamalıdır.

### 3.1.3.1.4. Uyarılar/Önlemler

*Glutril* başlıca karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Tüm diyabetik ilaçlarda olduğu gibi hepatik disfonksiyonlu hastalarda hipoglisemi riskini önlemek için doz ayarlaması, gereken uygun bir tedbirdir. *Glutril* ile tedavi uzun sürelidir. Bu yüzden diğer bütün antidiyabetik ilaçlarla olduğu

gibi, *Glutril* ile tedavide de hasta düzenli tıbbi kontrol altında tutulmalıdır. Böylelikle diyetlerdeki değişikliklere, fiziksel aktivitelere veya başka hastalıkların ortaya çıkması durumlarına göre dozun yeniden ayarlanması mümkün olabilir. Hasta tedaviye cevap vermiyorsa, vakit kaybetmeden insüline geçilmelidir. Tip I diyabetlerde, ketoasidoz belirtilerinde ve gebelikte insülin tercih edilmelidir. Duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.

### 3.1.3.1.5. Yan Etkiler/Advers Etkiler

Tavsiye edilen dozlarda *Glutril* çok iyi tolere edilir. Ancak doza veya diyetlerine uymayan hastalarda böbrek yetmezliğinde ya da yaşlılarda uzun süreli hipoglisemi vakaları bildirilmiştir. İlk belirtiler acıkma, terleme, bulantı ve konfüzyonlardır. Böyle vakalarda hasta suda çözülmüş küçük bir miktar şeker almalı ve vakit geçirmeden hekime danışılmalıdır. *Glutril* kullanan hastalarda deri reaksiyonları, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklara pek nadir rastlanır. Kan platelet sayımlarında geçici bir azalma olabilir.

### 3.1.3.1.6. İlaç Etkileşimleri

**Sülfonilürelerin etkisini artıran ilaçlar (Hipoglisemi):** MAO inhibitörleri, sülfonamidler, analjezik ve antiromatizmal ilaçlar (salisilatlar, allopurinol, lipid seviyelerini düşüren ilaçlar (klofibrat)), tüberkülostatikler, siklofosfamid, alkol, guanetidin, beta-blokerler, probenesid (ters etkiye neden olabilir), kumarinikler, perheksilin, kloramfenikol.

**Sülfonilürelerin etkisini azaltan ilaçlar (Hiperglisemi):** Kortikosteroidler, diüretikler (asetazolamid, furosemid, metalazon, klortalidon, tiazin grubu), epinefrin, tiroid hormonları (ters bir etkiye neden olabilir), oral kontraseptifler, nikotik asit, barbitüratlar, fenitoin. *Glutril*'in enzim indükleyici etkisi olmadığından diğer ilaçların veya alkollü içkilerin degradasyonuna karışmaz (antabus etkisi yoktur). Diğer ilaçların *Glutril*'in aktivitesi üzerine klinik olarak belirli etkileri görülmemiştir. Tip II diyabetlilerin sıklıkla kullandıkları fenilbutazon, naproksen fenprokumon gibi ilaçlar tedavi dozlarındaki *Glutril* ile ters etki yaratmazlar. Sülfafenazol ile etkileşimi klinik olarak geçersizdir.

### 3.1.3.1.7. Kullanım Şekli ve Dozu

*Glutril* dozu hastanın metabolik durumuna göre ayarlanmalıdır. Genellikle takip edilen doz şeması şu şekildedir:

#### **Başlangıç tedavisi (daha önceden oral antidiyabetiklerle tedavi edilmemiş hastalar için):**

Tedaviye günde ½ tabletle başlanır. Yeterli olmadığı takdirde ağır ağır günde 1-2 tabletle çıkarılır. Bazı hastalarda daha da yüksek bir doz gerektiğinde sabahları 2tablet, kalanı akşam alınarak günde 2 ½ veya 3 tablete kadar çıkabilir. Genel olarak daha yüksek dozlar daha iyi sonuçlar vermediğinden, maksimum günlük doz 3 tableti geçmemelidir.

**İlaç değiştirme (oral antidiyabetiklerle tedavi görmekte olan hastalar için):** *Glutril* dozunu tayin etmede daha önceden kullanılmakta olan antidiyabetik ilaç esas alınmalıdır. 25 mg *Glutril* 1000 mg tolbutamid, 500 mg karbutamid, 250 mg klorpropamid, 5 mg glipizid veya 5 mg glibenklamide eşdeğerdir. Obez olan diyabetik hastalarda insülden *Glutril'e* geçişte, metabolizma kontrolleri sonucunda ayarlanmalıdır.

### 3.1.3.1.8. Doz Aşımı

Aşırı insülin sekresyonundan dolayı doz aşımı hipoglisemiye yol açabilir. Hipoglisemik episodlar açlık hissi, terleme veya titreme, bulantı, bradikardi, yorgunluk, mental duyu kaybı (blunted mental acuity) veya konfüzyonlarla belirir. Ciddi hipoglisemi, bilinç kaybı, nöbetler ve diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları ile oluşabilir.

**Tedavi:** Hipoglisemik koma için seyreltik glikoz solüsyonları (örneğin %10'luk) intravenöz infüzyon şeklinde, semptomlar giderilene kadar veya kandaki glikoz normale dönene kadar verilmelidir. Alternatif olarak glukagon enjeksiyonu önerilebilir. Hipoglisemik semptomlar klinik iyileşmeden sonra da tekrarlayabildiğinden, sürekli izleme 24 saat yapılmalıdır. Hafif doz aşımında, geçici olarak, hipoglisemik ajanlar geri çekilmeli veya dozları azaltılmalıdır. Hastalara şeker vermek, tercihen bir sıvıda çözünmüş olarak, derhal müdahale için uygundur[64].

### 3.1.3.2. Çalışmada Kullanılan Bitkiler

Çalışmada ısırgan otu (*Urtica dioica*), zeytin (*Olea europea*), ökaliptus (*Eucalyptus globulus*) (Şekil 3.1 3-4) ve ökse otu (*Viscum album*) (Şekil 3.1 5) kullanılmıştır.

Bu bitkilerden ısırgan otu Kütahya Bölcek Köyü ve çevresinden, ökse otu Kütahya-Tavşanlı söğüt (*Salix alba*)'ün kalın dalları üzerinden, ökaliptus Mersin Karacailyas Kasabasından (sulak bahçelerin kenarlarından), zeytin yaprağı Mersin Karacailyas Kasabasından toplanmıştır. Bütün bitkiler 2003 Nisan-Mayıs ayında toplanmıştır.

Isırgan otu çok yıllık otsu bitkilerdendir. Silisyumca ve azotça zengin topraklarda, su kenarlarında yetişmektedir. Aydınlik, sıcak ve ılıman iklimleri sever. Avrupa Sibirya kökenli olup tropik bölgeler dahil bütün dünyaya yayılmıştır.[34, 62, 65].

Oleaceae familyasının bir üyesi ola zeytinin anavatanı, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ni de içine alan Yukarı Mezopotamya ve Güney Ön Asya'dır.Yayılışı iki yoldan olmuştur. Birincisi Mısır üzerinden Tunus ve Fas'a diğeri ise Anadolu boyunca Ege Adaları, Yunanistan, İtalya ve İspanya'yadır. İlk kültüre alınışı Sasaniler tarafından olmuştur.[66, 67, 68, 69, 70]

**Tablo3.1.2.Isırgan otunun kök, gövde yaprakları ve tohumlarının kimyasal içeriği[71].**

5-Hidroksitriptamin	Kök ve tohum
2 Metilhepton-(2)-on-(6)	Kök ve tohum
Asetotenon	Tohum
Asetik asit	Kök ve tohum
Asetil kolin	Yaprak ve tohum
Alfa-Tokoferol	Tohum
Beta-Karoten	Yaprak ve tohum
Betain	Tohum
Bromin	Kök,yaprak ve tohum
Butirik asit	Yaprak ve tohum
Katfeik asit	Yaprak ve tohum
Kalsiyum	Kök,yaprak ve tohum
Selüloz	Kök,yaprak ve tohum
Klorofil	Yaprak
Kolin	Kök,yaprak ve tohum

Kromium	Kök,yaprak ve tohum
Ferulik asit	Kök,yaprak ve tohum
Florin	Kök ve yaprak
Folavin	Kök ve tohum
Formik asit	Kök,yaprak ve tohum
Gliserol	Tohum
Histamin	Kök ve yaprak
Kopraporfirin	Kök,yaprak ve tohum
Lesitin	Kök,yaprak ve tohum
Müsilaj	Kök,yaprak ve tohum
P-Kumarik asit	Kök ve tohum
Protoporfirin	Kök ve yaprak
Scopoletin	Tohum
Sitosterol	Kök,yaprak ve tohum
Sitosterol-Glikozid	Kök,yaprak ve tohum
Violeksantin	Yaprak
Ksantofillepeaxide	Yaprak ve tohum
Baron	Kök ve tohum

**Tablo3.1. 3.Ökalyptusun (*Eucalyptus globulus*) kimyasal içeriği[72, 73, 74, 75, 76, 77].**

3-Penten-2-ol  
 1.8-Cineole  
 $\gamma$ -Terpinene  
 $\beta$ - $\epsilon$ -Ocimene  
 $p$ -Cymene  
 3-Hidroksy-2-butanone  
 2.5-Dihydrofuran  
 5-Hexen-2-ol  
 3-Metyl-2-butenol  
 Octanal  
 4-Metyl-1-pentanol  
 (Z)-3-Hexenol



2-Metyl-1-propenylbenzene  
2-Metyl-6-methylene-7-octen-2-ol  
Benzaldehyde  
6-Metyl-2-heptanol  
Linalool  
Terpinen-4-ol  
1,3,3-Trimetyl-2-oxabicyclo[2,2,2]octan  
2-Furancarboxaldehyde  
 $\delta$ -Terpineol  
(E)-2-(2-Propynyloxy)cyclohexanol  
(Z)-3,7-Dimetyl-2,6-octadienal  
 $\alpha$ -Terpineol  
1-Hydroxy-*p*-menth-3-one  
1-Cyclohexen-1-methanol  
3,4-Pentadienal  
(Z)-3,7-Dimetyl-1,3,6-octatriene  
2,5-Dihydro-3-metylfuran  
*p*-Cymene-8-ol  
exo-2-Hydroxycineole  
Benzyl alkohol  
(Z)-1,3,3-Trimetyl-2-oxabicyclo[2,2,2]octan-5-ol  
Phenyletyl propionate  
Alloaromadendrene  
 $\beta$ -Selinene  
Nerolidol  
Spatulenol  
Thymol  
Globulol



Şekil 3.1.3. Ökalyptus (*Eucalyptus globulus*) kurutulurken



Şekil 3.1.4. Ökalyptus (*Eucalyptus globulus*) ve tohumları kurutulurken

**Tablo3.1. 4. Ökse Otu (*Viscum album*) Kimyasal İçeriği(75, 76, 78, 79, 80, 81]**

Viscin  
Lectin I  
Lectin II  
Lectin III  
Arabinogalactan asit  
Moronic asit  
Viscotoxins A2  
Viscotoxins B  
Viscotoxins A3  
N-asetil-galactosamine  
D-galactocide  
Tetracyclic triterpene 3,4-seco-olean-18-ene-3,28-dioic acid  
Isorel  
(2S)-5-hydroxy-7,3'-dimethoxyflavanone-4'-O-beta-glucoside  
rhamnazin-4'-O-beta glucoside



Şekil3.1.5: Ökse otu (*Viscum album*) kurutulurken

**Tablo3.1. 5. Zeytin Bitkisinin Kimyasal İçeriği[67, 82, 83, 84, 85]**

Oleuropein,  
 verbascoside,  
 tyrosol,  
 hydroxytyrosol,  
 apigenin-7-glucoside,  
 luteolin-7-glucoside,  
 diosmetin-7-glucoside,  
 luteolin,  
 diosmetin,  
 rutin  
 catechin  
 Vanillin,  
 vanillic acid,  
 caffeic acid,  
 glutaraldehyde,  
 linoleic  
 trimethyl-chlorosilane  
 arachidonic acid  
 ferric chloride

*N,N*-dimethyl-*p*-phenylenediamine dihydrochloride (DMPD)

ABTS (2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid diamonium salt),

Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8,-tetramethylchroman-2-carboxylic acid)

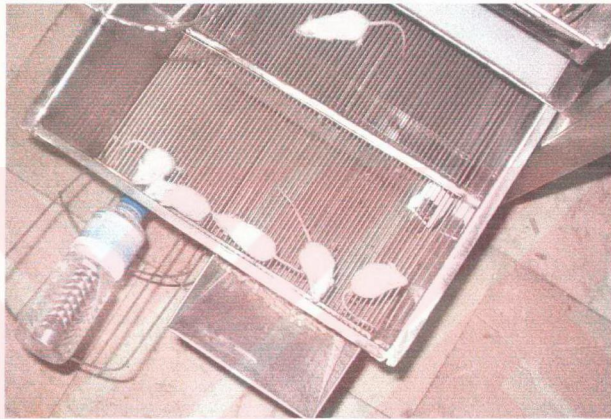
manganese dioxide

### 3.1.4. Denemede Kullanılan Araç ve Gereçler

#### 3.1.4.1. Kafesler

Denemede kullanılan kafesler 5'er katlı olup (Şekil 3.1.1) her bir kafes bölümüne büyüklüğüne göre 10-15 fare konulabilmektedir. Ancak bu çalışmada hayvanların manevra alanının geniş olması için her kafes bölümüne 10'ar fare konulmuştur (Şekil 3.1. 3).

Deneme kafesleri Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü tarafından yaptırılmış olup paslanmaz çeliktendir. Üreme kafesleri ayrı, deneme kafesleri ayrı olacak şekilde tertiplenmiştir.



Şekil 3.1.6. Deney grubunda bulunan fareler, rahat dolaşmaları için en fazla 10 tanesi bir kafese konuldu.

#### 3.1.4.2. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu araştırmada kullanılan kimyasal maddelerden Alloxan (Alloxan monohydrate) (A7413-10g, Sigma, Germany) (Şekil 3.1. 4) ve spektrofotometrik glikoz tayin kiti (Liquick Cor-Glukose, Cormay, Poland) Özteknik (Kütahya) firmasından satın alınmıştır.



Şekil 3.1.7. Deneylerde fareleri Tip II Diabet yapmak için kullanılan Alloxan.

**Karaciğerde, beyinde, böbrekte ve kalpte glikoz tayini için kullanılan maddeler:**

Glucose: 6 x 60 ml

Standart: 1x 2 ml

### 3.1.4.3. Kullanılan Cihazlar ve Aletler

Adı	Markası
Elektronik hassas terazi	Shinko-300
Deep-freeze	Uğur
Otoklav	Trans medical IUQ
Benmari	Memmert
Etüv	Nüve FN 400
Homojenizatör	Behler H04
Mikser	Dynamics corporation 32BL80
Santrifüj	Hettich EBA-12
Elektronik hayvan tartım terazisi	Ohous As 200 S
Spektrofotometre	Milton Ray com.spect. 20D
Otomatik glikometre (tarafımdan temin edildi)	Roche
Strip (tarafımdan temin edildi)	Roche
Otomatik pipet	Pipetman, P 20, Gilson-Fransa
Distile su cihazı	Autostill 400 QX, Jencans Ltd., Eng.
Buzdolabı	Profilo

Araştırma esnasında muhtelif cam malzemeler, 1 ml , 2 ml , 5ml ve insülin enjektörleri, muhtelif ebat ve türlerde pensler ve hemostatik pensler, muhtelif ebat ve türlerde cerrahi makaslar ve bistüriler kullanılmıştır.

## 3.2. Metod

### 3.2.1. Bitki Özütlelerinin Hazırlanması

Toplanan bitkilerin üzerindeki toz ve toprak atıkları temizlendi ve oda ısısında, gölge bir yerde kurutuldu. Tüm bitki materyallerinin temiz olmasına özen gösterildi.

Kurutulmuş bitkiler susuz olarak mikserde un haline getirildi (Şekil 3.2.1). Öğütülmüş bitki materyalleri saf su ile tekrar mikserden geçirilirken her bitkinin su tutma kapasitesi farklı olduğu için bıçağın döndürülmesinde zorluklarla karşılaşıldı. Bu nedenle ön çalışma yapılarak her bitki numunesinin ne kadar su ile ekstrete edileceği tayin edildi.

Ön denemeden sonra ökse otu, zeytin, ökaliptus ve ısırgan otu unlarından 50'şer gr tartıldı. 50'şer gram zeytin ve ökaliptus yaprak unu 300 ml saf suda 5 dakika boyunca 10000 devirde homojenize edildi. Homojenatlar steril tüplere konup 5000 devirde 5 dakika santrifüje edildi. Her tüpteki özütler steril enjektörler ile 5 ml'likler halinde steril flakonlara alındı. Flakonların üstü streç film ile kapatılıp buzdolabına konuldu (Şekil 3.2.2).

Ökse otu yaprağı unundan 50 gr alınıp üstüne 250 ml saf su eklenerek 10000 devirde 5 dakika homojenize edildi. Homojenatlar steril tüplere konup 5000 devirde 5 dakika santrifüje edildi. Her tüpteki özütler steril enjektörler ile 5 ml'likler halinde steril flakonlara alındı. Flakonların üstü streç film ile kapatılıp buzdolabına konuldu (Şekil 3.2.2).

50 gr ısırgan otu yaprağı unu 1000 ml saf suda 7 dakika boyunca homojenize edildi. Homojenatlar steril tüplere konup 5000 devirde 5 dakika santrifüje edildi. Her tüpteki özütler steril enjektörler ile 5 ml'likler halinde steril flakonlara alındı. Flakonların üstü streç film ile kapatılıp buzdolabına konuldu (Şekil 3.2.2). [2, 3, 4, 6, 7, 15, 57, 86, 87].

Ökse otu özütünün rengi siyah, ısırgan otu özütü açık kahverengi, ökaliptus ve zeytin yaprağı özütleri ise sarımsı kahverenginde oldu (Şekil 3.2.2).

Özütlerin konsantrasyonları ökaliptus ve zeytin yaprakları için 166 mg/ml, ökse otu için 200 mg/ml, ısırgan otu yaprağı için 50 mg/ml oldu.





Şekil 3.2.1. Zeytin (*Olea europea*)'in un hali



Şekil 3.2.2. Bitkilerin özüt halleri buzdolabına konulmadan önce

Ortalama Letal Doz (LD) değerleri aşağıdaki gibi tespit edildi.

✓Ökalyptus yaprağı LD:5500 mg/100 gr (LD/canlı ağırlık) (2550)

✓Zeytin yaprağı LD:6000 mg/100 gr (LD/canlı ağırlık) (2190)

✓Ökse otu LD:8500 mg/100 gr (LD/canlı ağırlık) (1650)

✓Isırgan otu LD:Denemelerde artan dozaj miktarına rağmen ölen hayvan olmadı.

Hayvanlara verilecek olan ilaç ise Glutril tabletin 1 tanesinden (25 mg) temiz flakona konulup üstüne 1 ml saf su eklenmesi suretiyle hazırlandı.

Özütlerin dalga boylarına göre absorbens değerleri spektrofotometrede ölçüm aralıkları deneme yanılma ile bulunup değerler kayıt edildi.

*Eucalyptus globulus* için dalga boylarına göre absorbens değerleri:

Dalga Boyu (nm)	Absorbans Değeri
590	1.950
600	1.900
610	1.850
620	1.800
625	1.780
630	1.720
640	1.700
645	1.680
650	1.560

*Olea europea* için dalga boylarına göre absorbens değerleri:

Dalga Boyu (nm)	Absorbans Değeri
700	1.900
705	1.900
710	1.850
715	1.800
720	1.800

*Viscum album* için dalga boylarına göre absorbans değerleri:

Dalga Boyu (nm)	Absorbans Değeri
635	1.950
640	1.900
645	1.850
650	1.800
655	1.720
660	1.700
665	1.660
670	1.600
675	1.540
680	1.440
685	1.420
690	1.340
695	1.260
700	1.200

*Urtica dioica* için dalga boylarına göre absorbans değerleri:

Dalga Boyu (nm)	Absorbans Değeri
675	1.900
680	1.850
685	1.760
690	1.700
695	1.640
700	1.600
705	1.560
710	1.540
715	1.540
720	1.540

Absorbans değerleri her bir flakondan alınan numuneler için 15 dakika ara ile ölçüldü.

### 3.2.2. Deney Hayvanlarında Kimyasal Hiperглиsemi Yapılması

Deneme gruplarındaki hayvanların kafeslere şansa bağlı ve kura ile rastgele yerleştirilmelerinden sonra her birinin kuyruk venalarından alınan kan örneklerinin glikoz oranı hassas olarak glikometre ile belirlendi. Kan alma işlemi bittikten sonra her bir hayvanın canlı ağırlığı göz önünde tutularak 150/mg/kg/gün serum fizyolojikte çözündürülmüş alloksan intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edildi (Şekil 3.2.3). Alloksan enjeksiyonunun beşinci gününde tekrar kuyruk vena kanında glikoz ölçüldü. Ancak bu beş günün sonunda deneme gruplarından hiçbir hayvanın hiperглиsemi olmadığı görüldü. Sonra beşer gün arayla daha aynı dozlarda alloksan verildi ve her bir alloksan uygulamasından sonra açlık kan şekeri (AKŞ) ölçüldüğünde glikoz seviyelerinin anormal yükselişi saptanamadığından dördüncü kez de aynı oranda alloksan verildi ve bundan iki gün sonra alınan kan örneklerinde hiperглиsemimin olduğu glikoz seviyesi ölçümlerinden tespit edildi[4, 5, 13, 15, 88, 89, 90, 91].



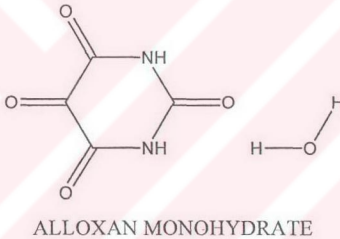
Şekil 3.2.3. Hayvanlara intraperitoneal olarak Alloksan verilirken

Alloksan; 2,4,5,6- tetra oksitinin yapılarında bir siklik üre analogudur. Monohidrat formu sık kullanılır. Alloksanın diyabetojenik etkisini, pankreasın beta hücrelerinde oksidatif hasar oluşturarak meydana getirmektedir[42, 74].

Alloksan ile kronik diyabet oluştururken deney hayvanlarında hipoglisemiye bağlı ölümleri önlemek için alloksan verildikten 2-4 saat sonra %20'lik glikoz çözeltisi verildi.

Alloksanın kimyasal formülü şekil 3.2.4 'te gösterilmiştir.

Alloksan, seçici olarak pankreatik  $\beta$  hücrelerinde yıkıma neden olur ve uzun süreli diyabet meydana gelir[4, 11].



Şekil 3.2.4 Alloksanın Kimyasal Formülü

### 3.2.3. Deneme Gruplarının Teşkili ve Denemenin Yürütülmesi

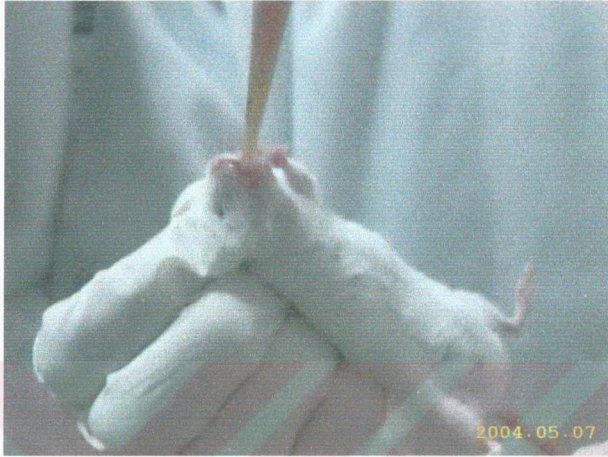
Farelerin gruplandırılması kura sistemi ile yapılmıştır, bunun için kafeslerin her bölmesine ayrı ayrı 1'den 100'ye kadar sıra ile bir yerden başlayarak numara verildi. Ayrıca farelerin her biri 1'den 100'ye kadar numaralanıp bu numaralardan kura ile çekim yapıldı. Örneğin 3 nolu fare 1 nolu bölmeye yerleştirildi ve bütün farelerin yerleştirilmesi bu şekilde yapıldı. Yerleştirmenin bu şekilde yapılmasının nedenleri, kafeslerin ışıktan eşit oranda istifade edememeleri ve ısınan havanın yükselmesi ile ortaya çıkan ısı farklılıklarıdır[92, 93].

Deneme süresince fareler ad libitum olarak beslenmişlerdir, yani yemliklerinde devamlı yem, suluklarında devamlı çeşme suyu bulundurulmuştur [10, 18, 22, 43].

Hayvanlarda glikoz seviyesini düşürmek için kullanılan bitki özüt dozajları tüm gruplar için ön denemeler ve literatürlere göre 3 damla (0.1 ml) oral olarak verildi (Şekil 3.2.5-16). Bitki özütleri farelere deneme boyunca her gün tok karına saat 9.00-10.00 arasında verildi.



Şekil 3.2.5. Hayvanlara bitki özütleri verilirken



Şekil 3.2.6: Hayvanlara bitki özütü verilirken

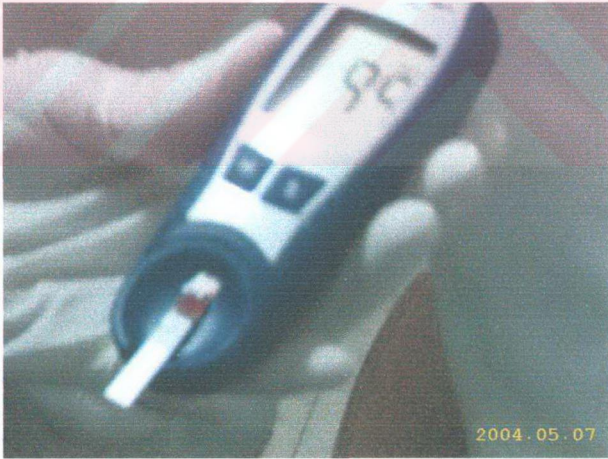
Glutril tabletin 1 tanesinden (25 mg) temiz flakona konulup üstüne 1 ml saf su eklenerek hazırlanan ilaç her gün farelere oral olarak 3 damla (0.1 ml=100 mg/kg) halinde verildi.

#### 3.2.4. Kan Alma Metodu

Kanda glikoz tayini yapabilmek için farelerin kuyruk uçları önce alkollü pamuk ile sterilize edildi. Alkolün uçmasından sonra kuyruk steril bir bistüri ile kesilip ilk kan damlası pamuk ile alındı (Şekil 3.2.7). İkinci kan damlası stripin glukometrede tanıtılmasından sonra kuyruktan alındı ve sonuç 5 saniye içinde okunup kayıt edildi (Şekil 3.2.8)[2, 4, 15].



Şekil 3.2.7. Hayvanın kuyruğundan kan alınırken



Şekil 3.2.8. Hayvandan stripe alınan kan örneğinden glukometre ile açlık kan şekeri ölçülürken



### 3.2.5. Beynin Homojenizasyonu

Deneme sonunda tartımları yapılan fareler cervical dislocasyon ile öldürüldükten sonra kesildi. Bunu takiben kafatasları disekte edilip beyinleri çıkarılarak yabancı doku ve artıklardan temizlendi. Beyinler tartıldıktan sonra her birine 3'er ml saf su ilave edilip homojenizatörde 20000 devirde 3 dakika muamele edildi. Sonra bu homojenatlar 5000 devirde 6 dakika santrifügasyona tabi tutuldu. Her farenin beyini bu şekilde homojenize edilerek kimyasal analizlere hazırlandı (Şekil 3.2.9).[33, 40, 92, 94].

### 3.2.6. Kalbin Homojenizasyonu

Deneme sonunda tartımları yapılan fareler cervical dislocasyon ile öldürüldükten sonra kesildi. Bunu takiben diseksiyon ile kalpleri çıkarılarak yabancı doku ve artıklardan temizlendi. Kalpler tartıldıktan sonra her birine 3'er ml saf su ilave edilip homojenizatörde 20000 devirde 3 dakika muamele edildi.Sonra bu homojenatlar 5000 devirde 6 dakika santrifügasyona tabi tutuldu.Her farenin kalbi bu şekilde homojenize edilerek kimyasal analizlere hazırlandı (Şekil 3.2.9) [33, 40, 92, 94].

### 3.2.7. Karaciğerin Homojenizasyonu

Deneme sonunda tartımları yapılan fareler cervical dislocasyon ile öldürüldükten sonra kesildi. Bunu takiben diseksiyon ile karaciğerleri çıkarılarak yabancı doku ve artıklardan temizlendi. Karaciğerler tartıldıktan sonra her birine 3'er ml saf su ilave edilip homojenizatörde 20000 devirde 3 dakika muamele edildi.Sonra bu homojenatlar 5000 devirde 6 dakika santrifügasyona tabi tutuldu.Her farenin karaciğeri bu şekilde homojenize edilerek kimyasal analizlere hazırlandı (Şekil 3.2.9) [33, 40, 92, 94].

### 3.2.8. Böbreğin Homojenizasyonu

Deneme sonunda tartımları yapılan fareler cervical dislocasyon ile öldürüldükten sonra kesildi. Bunu takiben diseksiyon ile böbrekleri çıkarılarak yabancı doku ve artıklardan temizlendi. Böbrekler tartıldıktan sonra her birine 3'er ml saf su ilave edilip homojenizatörde 20000 devirde 3 dakika muamele edildi.Sonra bu homojenatlar 5000 devirde 6 dakika santrifügasyona tabi tutuldu.Her farenin karaciğeri bu şekilde homojenize edilerek kimyasal analizlere hazırlandı (Şekil 3.2.9) [33, 40, 92, 94].



Şekil 3.2.9. Hayvanların beyin, kalp, karaciğer ve böbreklerinin santrifügasyon sonrası görüntüleri

### 3.2.9. Karaciğer, Beyin, Böbrek ve Kalpte Glikoz Tayini

Santrifüjden alınan tüpler 37 derecelik benmaride 5 dakika ısıtıldı. Kimyasal analize hazır olan homojenatlardan otomatik pipet yardımıyla 10 µl süppernatant alındı. Daha önceden içine 1 mililitre tampon madde spektrofotometrik tüplere otomatik pipet ile aktarıldı. Ölçüm, 671 nm'de daha önceden tampon ile 100 ayarı yapılmış faktörü 2 olan spektrofotometrede yapıldı. Ölçüm sonuçları CORMAY prospektüsünde belirtilen formüle yerine konarak numune glukoz konsantrasyonları hesaplandı[33].

Numune konsantrasyon = (numune absorbans / standart absorbans) x standart konsantrasyon

Sonuç verileri SPSS programına yüklenerek istatistikleri çıkarıldı.

## 4. SONUÇLAR

### Kan Glikozu Sonuçları

Bu araştırmada kan ve organ glikoz seviyeleri Tablo 4.1-10, canlı ağırlık seviyeleri ise Tablo 4. 11-17'da ve organ ağırlıkları ise Tablo 4. 17-22'de verilmiştir. Tablo 4.-1 incelendiğinde EG deneme grubunda başlangıç kan glikoz seviyesi  $86.6 \pm 7.5$  mg/dl iken alloksan ile hiperglisemi durumunda bu seviye  $372.2 \pm 12.3$  mg/dl olarak bulunmuştur. Bu tabloda düşey değerlerin tamamı normal kan glikoz seviyeleri arasında bulunmuştur. Glutril grubunda da alloksan uygulaması başlangıçta fevkalade hiperglisemi yapmıştır. Tablo 4.-2'ye göre VA ile ilgili deneme grubunda başlangıç kan glikozu seviyesi  $83.5 \pm 7.4$  iken hiperglisemi safhasında bu seviye  $357.5 \pm 9.6$  mg/dl ve VA uygulandıktan sonra ise normal sınırlar arasına düşmüştür. Tablo 4.-3'te de UD ile ilgili deneme grubunda başlangıç kan glikoz seviyesi  $83.5 \pm 7.4$  mg/dl, alloksan uygulanmasında bu değer  $349.8 \pm 3.8$  mg/dl ve periyotlarda ise hızlı bir düşüş ile normal kan glikoz konsantrasyonları elde edilmiştir.

Tablo 4. 4 incelendiğinde, OE grubunda başlangıç açlık kan şekeri (AKŞ) konsantrasyonu  $82.2 \pm 6.9$  mg/dl, alloksan uygulanmasından sonra ise bu değer  $363.9 \pm 23.4$  mg/dl'ye yükselmiş ve OE özütü uygulamasıyla AKŞ normal seviyeler arasına düşmüştür. Sadece alloksanın verildiği bir başka ilave gruptaki hayvanların tamamı hiperglisemi olduktan sonra 7-10 günlük süre içinde ölmüşlerdir. Otopsi yapıldıklarında vücutlarındaki kan miktarının çok az olduğu görülmüştür. Alloksanın hem hiperglisemiye hem de anemiye sebep olduğu düşünülebilir ve pankreaslarının da siyahlaşıp nekrozlaşığı saptanmıştır. Diğer taraftan Tablo 4.-5'te bitkisel ajanların periyotlara göre bir karşılaştırmaları sunulmuştur. AKŞ gruplar içi karşılaştırmalarının verildiği Tablo 4.-6 incelendiğinde, deneme gruplarındaki hiperglisemi olmuş erkek farelerin AKŞ seviyelerinin özütlerin uygulanmasından sonraki bütün periyotlarda normal sınırlar arasına düştüğü ve bu normal seviyelerin bir daha yükselmediği sonuçları bulunmuştur.

### Organlara Ait Glikoz Sonuçları

Bu çalışmada karaciğerin yanı sıra beyin, kalp ve böbrekteki glikoz konsantrasyonları da ayrıca ölçülmüş olup glikozun bu organlara ne kadar yansıdığı ele alınmıştır. Böylece kan ve karaciğerdeki glikoz konsantrasyonlarındaki değişmelerin beyin, kalp ve böbreklerle de ilgili olup olmadığı düşünülmüştür.

Tablo 4. 7 incelendiğinde en yüksek organ glikoz konsantrasyonunun VA grubunda  $294.4 \pm 18.1$  mg/dl karaciğere ait olduğu sonucu bulunmuştur. Bu değer  $324 \pm 22.7$  mg/dl olarak bulunmuştur. Beyin, kalp ve böbrekteki glikoz seviyeleri bitki özütleri ve glutril ilacı verildiği gruplarda birbirine yakın bulunmuştur. Yine Tablo 4.-7 de bütün kontrol grupları incelendiğinde karaciğer glikoz konsantrasyonunun beyin, kalp ve böbrekten çok daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Tablo 4. 8-10 de her bir bitki özütünün karaciğer, beyin, kalp ve böbrekteki glikoz konsantrasyonuna etkileri ayrı ayrı verilmiştir. Tablo 4. 8-10'in tamamındaki karaciğer glikoz konsantrasyonları diğer organlarınkinden çok daha yüksek seviyelerde bulunmuştur.

### **Canlı Ağırlık Sonuçları**

Bu araştırmada EG,UD,VA,OE ve glutril ilacının araştırma süresince canlı ağırlığa etki edip etmedikleri ile ilgili sonuçlar Tablo 4. 11-16' de karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. Her gruba ait değerlendirmeler ayrı ayrı sunulmuştur. Genel olarak canlı ağırlıkların bütün gruplarda aşırı bir değişme göstermediği sonucu elde edilmiştir. Buna rağmen bazı farklılıklar göze çarpmaktadır.

### **Organ Ağırlıkları Sonuçları**

Deneme sonunda servikal dislokasyonla feda edilen bütün farelerin karaciğer, beyin, kalp ve böbreklerin büyük bir özenle disekte edilerek elektronik hassas terazide dikkatlice tartılmış ve bunlara ait karşılaştırmalı sonuçlar Tablo 4. 17-22' te verilmiştir. Bu tablolar incelenip karşılaştırıldığında beyin ağırlığının 0.4 gr olarak hepsinde hemen hemen aynı olduğu sonucu elde edilmiştir. Böbrek ağırlıklarının da bütün gruplarda ortalama 0.6 gr olduğu bulunmuştur. ( $P > 0.05$ )

**Tablo 4. 1: *Eucalyptus globulus* (EG) bitkisinin sulu çözeltilisinin (3 damla=0.1 ml =166mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması.**

Glikoz ölçüm Periyotları (mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	EG	Kontrol + EG	Kontrol	İlaç(Glutril)
Başlangıç	86.6 ± 7.5 (73-94)	107.0±2.8 (105-109)*	83.9±12.1 (63-101)	87.5± 3.8 (83-94)
Alloxan	372.2 ± 12.3 (357-395)	—	—	374.6 ± 15.8 (350-398)
I.	76.6 ± 3.2 (72-78)**	66.0 ± 9.9 (59-73)*	85.9 ± 3.6 (78-90)	89.2 ± 4.4 (84-98)
II.	77.3 ± 2.9 (72-82)**	73.0 ± 12.7 (64-82)	85.5 ± 7.2 (73-92)	85.2 ± 2.3 (82-90)
III.	75.9 ± 1.8 (73-79)**	82.0 ± 11.3 (74-90)	86.1 ± 4.1 (80-93)	86.3 ± 5.5 (81-96)
IV.	76.4 ± 1.9 (73-79)**	84.5 ± 6.4 (80-89)	89.0 ± 4.4 (83-97)	86.9 ± 2.8 (82-91)
V.	74.5 ± 1.9 (71-78)	78.5 ± 2.1 (77-80)	97.8 ± 2.3 (94-101)**	73.9 ± 2.3 (70-76)
VI.	74.6 ± 2.8 (71-79)	76.6 ± 2.1 (75-78)	99.9 ± 2.9 (96-104)**	73.4 ± 2.7 (70-79)
VII.	75.7 ± 2.5 (72-79)	69.5 ± 3.5 (67-72)*	96.0 ± 2.9 (90-100)**	76.1 ± 2.3 (73-79)
VIII.	75.3 ± 3.1 (70-79)**	67.5 ± 3.5 (65-70)*	93.2 ± 2.4 (90-98)	96.3 ± 2.3 (92-99)**

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Kan glikoz ölçümleri iki günde bir yapılmıştır,

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test

\*P<0.05 , \*\*P<0.001

EG +Kontrol gurubu alloxan almadan önceki başlangıç ölçümlerinde EG, Kontrol ve İlaç gurubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (P<0.05). Alloxan verilen EG ve İlaç gurubu arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (P>0.05). Birinci periyotta EG ve EG + Kontrol grupları, II. III. ve IV. periyotlarda sadece EG gurubu en düşük kan glikoz seviyesine sahip olduğu saptanmıştır (P<0.05, P<0.001). V. VI.ve VII. periyotlarda en yüksek kan glikozu Kontrol gurubunda tespit edilirken (P<0.001), diğer gruplar arasında fark belirlenmemiştir (P>0.05). VIII. Periyotta en düşük kan glikozu EG+Kontrol gurubunda olduğu (P<0.05), ilaç ve kontrol guruplarında ise en yüksek kan glikoz seviyeleri gözlenmiştir (P<0.001).

**Tablo 4. 2: *Viscum album*(VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin (3 damla=0.1 ml =200mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması.**

Glikoz ölçüm Periyotları (mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	VA	Kontrol + VA	Kontrol	İlaç(Glutril)
Başlangıç	83.5±7.4(71-94)	126.0±5.7(122-130)*	83.9±12.1 (63-101)	87.5± 3.8 (83-94)
Alloxan	357.5±9.6(344-373)	—	—	374.6 ± 15.8 (350-398)*
I.	86.7 ± 6.5(80-98)	98.0 ± 4.2(95-101)*	85.9 ± 3.6 (78-90)	89.2 ± 4.4 (84-98)
II.	82.1 ± 6.0(71-88)	92.5 ± 5.0(89-96)*	85.5 ± 7.2 (73-92)	85.2 ± 2.3 (82-90)
III.	76.7 ± 2.1(73-79)*	88.5 ± 5.0(85-92)	86.1 ± 4.1 (80-93)	86.3 ± 5.5 (81-96)
IV.	74.4 ± 3.5(70-79)*	90.5 ± 3.5(88-93)	89.0 ± 4.4 (83-97)	86.9 ± 2.8 (82-91)
V.	95.2 ± 3.1(90-99)	88.0 ± 2.8(86-90)*	97.8 ± 2.3 (94-101)	73.9 ± 2.3 (70-76)**
VI.	92.5 ± 5.7(84-99)	84.5 ± 3.5(82-87)*	99.9 ± 2.9 (96-104)	73.4 ± 2.7 (70-79)**
VII.	95.3 ± 2.7(91-98)	83.0 ± 4.2(80-86)*	96.0 ± 2.9 (90-100)	76.1 ± 2.3 (73-79)**
VIII.	95.2 ± 2.4(91-98)	82.0 ± 4.2(79-85)*	93.2 ± 2.4 (90-98)	96.3 ± 2.3 (92-99)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Kan glikoz ölçümleri iki günde bir yapılmıştır,

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test

\*P<0.05, \*\*P<0.001

VA +Kontrol gurubu alloxan almadan önceki başlangıç ölçümlerinde VA, Kontrol ve İlaç gurubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (P<0.05). Alloxan verildikten sonra Glutril gurubunda kan glikoz konsantrasyonunun VA gurubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir(P<0.05). VA+Kontrol gurubu I. ölçüm periyodunda Kontrol gurubuna göre II. ölçümde ise VA gurubuna göre daha yüksek kan glikoz seviyesine sahip olduğu belirlenmiştir(P<0.05). III. ve IV: ölçüm periyotlarında en düşük kan glikoz konsantrasyonu VA gurubunda (P<0.05), V, VI ve VII periyotlarda Glutril gurubunda (P<0.001) ve VIII. periyotta ise VA+Kontrol gurubunda olduğu tespit edilmiştir (Z: 2.171, P<0.05). Bununla birlikte V,VI ve VII periyotlarda VA+ Kontrol gurubunun VA ve Kontrol gurubundan daha düşük kan glikoz konsantrasyonuna sahip olduğu belirlenmiştir (P<0.05).

**Tablo 4. 3: *Urtica dioica*(UD) bitkisinin sulu çözeltisinin (3 damla=0.1 ml =50mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması**

Glikoz ölçüm Periyotları (mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	UD	Kontrol + UD	Kontrol	İlaç(Glutril)
Başlangıç	83.5 ± 7.4(71-94)	127.5±3.5(125-130)*	83.9±12.1 (63-101)	87.5± 3.8 (83-94)
Alloxan	349.8±13.8(328-368)	—	—	374.6 ± 15.8 (350-398)*
I.	96.3±2.5(92-100)*	103.0±2.8(101-105)	85.9 ± 3.6 (78-90)**	89.2 ± 4.4 (84-98)*
II.	84.1±3.8(77-89)*	92.5±3.5(90-95)	85.5 ± 7.2 (73-92)	85.2 ± 2.3 (82-90)
III.	85.3±2.5(81-89)*	89.5±0.7(89-90)	86.1 ± 4.1 (80-93)	86.3 ± 5.5 (81-96)
IV.	75.7±2.2(72-79)**	90.2 ± 0.6 (90-98)	89.0 ± 4.4 (83-97)	86.9 ± 2.8 (82-91)
V.	93.1±3.0(90-99)	91.5±0.7(91-92)	97.8 ± 2.3 (94-101)*	73.9 ± 2.3 (70-76)**
VI.	98.0±6.3(92-110)	87.0±1.4(86-88)*	99.9 ± 2.9 (96-104)	73.4 ± 2.7 (70-79)**
VII.	95.4±3.0(91-99)	84.5±0.7(84-85)*	96.0 ± 2.9 (90-100)	76.1 ± 2.3 (73-79)**
VIII.	90.9±3.9(84-99)	85.0±2.8(83-87)*	93.2 ± 2.4 (90-98)	96.3 ± 2.3 (92-99)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Kan glikoz ölçümleri iki günde bir yapılmıştır,

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test

\*P<0.05 , \*\*P<0.001

UD +Kontrol gurubu alloxan almadan önceki başlangıç ölçümlerinde UD, Kontrol ve İlaç gurubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (P<0.05). Alloxan verildikten sonra Glutril gurubunda kan glikoz konsantrasyonunun UD gurubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir(P<0.05).I. ölçüm periyodunda kan glikoz konsantrasyonu Kontrol gurubunda UD+Kontrol (p<0.001) ve UD (p<0.05) gruplarına daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte Glutril UD ve UD+Kontrol gurubuna göre ve UD gurubu UD+Kontrol gurubuna göre daha düşük kan glikoz konsantrasyonu sahip olduğu belirlenmiştir. II. ve III. ölçüm periyotlarında en düşük kan glikoz konsantrasyonu UD gurubunda tespit edilmiştir ve sadece UD +Kontrol gurubuna göre anlamlı fark bulunmuştur(P<0.05). IV. ölçüm periyodunda UD gurubu, V,VI ve VII. periyotlarında ise Glutril gurubu diğer gruplara göre en düşük kan glikoz konsantrasyonuna sahip olduğu belirlenmiştir(P<0.001). UD+Kontrol gurubu VI ve VII periyotlarda UD ve Kontrol gruplarına göre VIII. periyotta ise diğer gruplara göre daha düşük kan glikoz konsantrasyonu bulunmuştur(P<0.05).

**Tablo 4..4. *Olea europea*(OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin (3 damla=0.1 ml =166mg/ml) alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması**

Glikoz ölçüm Periyotları (mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	OE	Kontrol + OE	Kontrol	İlaç(Glutril)
Başlangıç	82.2 ±6.9(74-96)	100.5 ±6.4(96-105)*	83.9±12.1 (63-101)	87.5± 3.8 (83-94)
Alloxan	363.9 ±23.4(320-389)	—	—	374.6 ± 15.8 (350-398)
I.	86.3 ±2.9(82-90)	90.0 ±1.4(89-91)	85.9 ± 3.6 (78-90)	89.2 ± 4.4 (84-98)
II.	86.9 ±9.1(74-97)	83.0 ±9.9(76-90)	85.5 ± 7.2 (73-92)	85.2 ± 2.3 (82-90)
III.	83.2 ±3.1(78-88)	80.5 ±4.9(77-84)	86.1 ± 4.1 (80-93)	86.3 ± 5.5 (81-96)
IV.	85.3 ±2.7(82-89)*	80.5 ±6.4(76-85)	89.0 ± 4.4 (83-97)	86.9 ± 2.8 (82-91)
V.	95.1 ±2.3(92-99)	78.5 ±4.9(75-82)*	97.8 ± 2.3 (94-101)	73.9 ± 2.3 (70-76)**
VI.	96.1 ±2.1(93-99)*	76.5 ±4.9.(73-80)*	99.9 ± 2.9 (96-104)	73.4 ± 2.7 (70-79)**
VII.	93.5 ±3.2(90-99)	76.5 ±2.1(75-78)*	96.0 ± 2.9 (90-100)	76.1 ± 2.3 (73-79)*
VIII.	93.4 ±2.7(90-98)	74.5 ±3.5(72-77)*	93.2 ± 2.4 (90-98)	96.3 ± 2.3 (92-99)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Kan glikoz ölçümleri iki günde bir yapılmıştır,

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test

\*P<0.05 , \*\*P<0.001

OE +Kontrol gurubu alloxan almadan önceki başlangıç ölçümlerinde OE gurubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (P<0.05). Alloxan verildikten sonra OE ve Glutril gurubunda kan glikoz konsantrasyonları arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (P>0.05). I, II ve III. ölçüm periyotlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(P>0.05). IV. ölçüm periyodunda sadece OE gurubu , Kontrol Gurubuna göre (P>0.05), V. ve VI. periyotlarda Glutril gurubu diğer guruplara göre (P<0.05, 0.001) ve OE+Kontrol gurubu OE ve Kontrol guruplarına göre (P<0.05), VIII. periyotta ise OE+Kontrol diğer guruplara göre kan glikoz konsantrasyonlarının daha düşük olduğu belirlenmemiştir(P<0.05).



**Tablo 4. 5:** *Eucalyptus globulus*(EG), *Urtica dioica*(UD), *Viscum album*(VA) ve *Olea europea* bitkilerinin sulu çözeltilerinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması

Glikoz ölçüm Periyotları (mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	EG	UD	VA	OE
Başlangıç	86.6 ± 7.5 (73-94)	83.5±7.4(71-94)	83.5±7.4(71-94)	82.2 ±6.9(74-96)
ALX.	372.2 ± 12.3 (357-395)*	349.8±13.8(328-368)	357.5±9.6(344-373)	363.9 ±23.4(320-389)
I.	76.6 ± 3.2 (72-78)**	96.3±2.5(92-100)*	86.7±6.5(80-98)	86.3 ±2.9(82-90)
II.	77.3 ± 2.9 (72-82)	84.1±3.8(77-89)	82.1±6.0(71-88)	86.9 ±9.1(74-97)
III.	75.9 ± 1.8 (73-79)	85.3±2.5(81-89)	76.7±2.1(73-79)	83.2 ±3.1(78-88)
IV.	76.4 ± 1.9 (73-79)	75.7±2.2(72-79)	74.4±3.5(70-79)	85.3 ±2.7(82-89)
V.	74.5 ± 1.9 (71-78)	93.1±3.0(90-99)	95.2±3.1(90-99)	95.1 ±2.3(92-99)
VI.	74.6 ± 2.8 (71-79)	98.0±6.3(92-110)	92.5±5.7(84-99)	96.1 ±2.1(93-99)
VII.	75.7 ± 2.5 (72-79)	95.4±3.0(91-99)	95.3±2.7(91-98)	93.5 ±3.2(90-99)
VIII.	75.3 ± 3.1 (70-79)	85.0±2.8(83-87)	95.2±2.4(91-98)	93.4 ±2.7(90-98)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Kan glikoz ölçümleri iki günde bir yapılmıştır,

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test

\*P<0.05 , \*\*P<0.001

Bitki grupların başlangıç AKŞ değerleri benzer bulunmuştur.

Alloksan verildikten sonra en yüksek AKŞ değeri EG gurubunda bulunmuştur.(P<0.05), EG grubu AKŞ değeri UD' ye göre (P<0.01) ve VA gurubuna göre (P0.05) anlamlı derecede daha yüksek , OE gurubuna göre benzer olduğu tespit edilmiştir.(P>0.05).

EG gurubu I,II,III, V ,VI, VII, VIII periyotlarda diğer guruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük AKŞ değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir(P<0.001).Bununla birlikte III. Periyotta VA gurubu UD ve OE gurubuna göre , VIII. Periyotta UD gurubu VA ve OE gurubuna göre daha düşük AKŞ değerine sahip olduğu gözlemlenmiştir(P<0.05).UD gurubu I. Periyotta ve OE gurubu IV. Grupta en yüksek kan glikoz düzeyine sahiptir(P<0.001).

**Tablo 4. 6. *Eucalyptus globulus*, *Urtica dioica*, *Viscum album* ve *Olea europea* bitkilerinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde kan glikoz düzeyine etkilerinin grup içi periyotlarda karşılaştırılması.**

Gruplar <sup>b</sup>	Başlangıç	ALX**	I	II	Glikoz ölçüm						
					III	IV	V	VI	VII	VII	
EG	86.6±7.5*	372.2±12.3	76.6 ±3.2	77.3±2.9	75.9±1.8	76.4±1.9	74.5±1.9*	74.6 ± 2.8	75.7 ± 2.5	75.3 ± 3.1	
UD	83.5±7.4 <sup>e</sup>	349.8±13.8	96.3±2.5	84.1±3.8 <sup>e</sup>	85.3±2.5 <sup>e</sup>	75.7±2.2*	93.1±3.0	98.0±6.3	95.4±3.0	90.9±3.9	
VA.	83.5±7.4 <sup>d</sup>	357.5±9.6	86.7±6.5 <sup>d</sup>	82.1±6.0 <sup>d</sup>	76.7±2.1 <sup>e</sup>	74.4±3.5 <sup>e</sup>	95.2±3.1	92.5±5.7	95.3±2.7	95.2±2.4	
OE	82.2 ±6.9 <sup>f</sup>	363.9±23.4	86.3 ±2.9 <sup>f</sup>	86.9 ±9.1 <sup>f</sup>	83.2 ±3.1 <sup>g</sup>	85.3 ±2.7 <sup>f</sup>	95.1 ±2.3	96.1 ±2.1	93.5 ±3.2	93.4 ±2.7	
GLT	87.5± 3.8 <sup>h</sup>	374.6±5.8	89.2 ± 4.4 <sup>h</sup>	85.2 ± 2.3 <sup>h</sup>	86.3 ± 5.5 <sup>h</sup>	86.9 ± 2.8 <sup>h</sup>	73.9 ±2.3	73.4 ± 2.7	76.1 ± 2.3	96.3 ± 2.3	
KNT	83.9±12.1 <sup>k</sup>	-	85.9 ± 3.6 <sup>k</sup>	85.5 ± 7.2 <sup>k</sup>	86.1 ± 4.1 <sup>k</sup>	89.0 ± 4.4 <sup>k</sup>	97.8 ± 2.3	99.9 ± 2.9	96.0 ± 2.9	93.2 ± 2.4	

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Kan glikoz ölçümleri iki günde bir yapılmıştır, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test

\*P<0.05, \*\*P<0.001

\*UD 'de gurubunda endişük kan glikoz konsantrasyonu IV. Periyotudur.

c = Başlangıç, II, III (P>0.05), IV periyottan daha yüksek (P<0.05) ve V, VI, VII, VIII. Periyotlara göre düşük (P<0.05)

d= Başlangıç, I, II, (P>0.05), III ve IV daha yüksek (P<0.05) ve V, VI, VII, VIII. Periyotlara göre düşük (P<0.05)

e= II. ve IV. (P>0.05), diğer bütün periyotlara göre daha düşük (P<0.05)

f=Başlangıç, I, II, IV (P>0.05), V, VI, VII ve VIII . periyotlara göre daha düşük bulunmuştur(P<0.05)

g=IV ile başlangıç P>0.05 ve III, V, VI, VII ve VIII gurubun kendi içinde periyotlara göre daha düşük bulunmuştur(P<0.05)

h= Başlangıç, I, II, III, IV (P>0.05), V, VI, VII periyotlara göre daha düşük bulunmuştur(P<0.05) ve VIII göre düşük tespit edilmiştir. (P<0.05)

k= Başlangıç, I, II, III, IV (P>0.05), V, VI, VII ve VIII 2 egöre daha düşüktür(P<0.05)

**Tablo 4..7. *Viscum album* (VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması**

Organ glikoz Ölçüm Sonuçları(mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	VA	Kontrol + VA	Kontrol	İlaç(Glutrıl)
Karaciğer	294.4±18.1(261-304) <sup>d</sup>	252.5±0.7(252-253) <sup>c</sup>	324±22.7(303-346)	242.6±22.4(216-260) <sup>c</sup>
Beyin	64.5±22.6(44-88)	52.0±1.4(51-53)	77.4±18.1(42-86)	51.6±18.1(43-86) <sup>e</sup>
Kalp	55.6±20.7(42-85) <sup>f</sup>	43.5±2.5(38-46) <sup>f</sup>	84.0±2.2(80-86)	73.1±21.0(44-87)
Böbrek	55.9±21.0(41-89) <sup>h</sup>	86.5±0.7(86-87)	86.7±1.5(84-89)	64.5±22.7(42-85) <sup>h</sup>

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Organ glikoz ölçümleri , <sup>b</sup>Mann-Whitney U test

c= Kontrol +VA ve Glutrıl (P>0.05), daha düşük Kontrol ve VA gruplarına göre(P>0.05)

d=VA , grubu kontrole göre daha düşük

e=Kontrol grubuna göre glutril grubunda daha düşük(P<0.05)

f=VA ve Kontrol+VA , Kontrole göre daha düşük (P<0.05)

h=VA ve Glutrıl grupları (P>0.05) , Kontrol ve Kontrol+VA grubuna göre daha düşük(P<0.05)

**Tablo 4..8. *Urtica dioica* (UD) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması**

Organ glikoz Ölçüm Sonuçları(mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	UD	Kontrol + UD	Kontrol	İlaç(Glutril)
Karaciğer	277.2±22.2(260-304) <sup>d</sup>	302.5±2.9(280-310)	324±22.7(303-346)	242.6±22.4(216-260) <sup>e</sup>
Beyin	73.1±20.1(42-88)	76.5±1.5(73-80)	77.4±18.1(42-86)	51.6±18.1(43-86) <sup>e</sup>
Kalp	60.2±20.2(44-84)	60.5±0.7(59-62)	84.0±2.2(80-86) <sup>f</sup>	73.1±21.0(44-87)
Böbrek	77.4±18.1(40-90) <sup>g</sup>	91.0±1.4(88-93)	86.7±1.5(84-89)	64.5±22.7(42-85) <sup>g</sup>

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Organ glikoz ölçümleri, <sup>b</sup> Mann-Whitney U test

c= Glutril grubunda en düşük karaciğer konsantrasyonu(P<0.05)

d= UD grubunda kontrol ve kontrol+UD gruplarına göre daha düşük (P<0.05)

e=Glutril grubu UD ve kontrol grubuna göre daha düşük beyin glikoz konsantrasyonuna sahiptir.(P<0.05)

f= Kontrol grubu , UD ve Kontrol + UD grubundan daha yüksek kalp glikoz düzeyine sahiptir (P<0.05), glutril grubunda farklılık bulunmamıştır(P>0.05)

g= Kontrol+UD grubuna göre daha düşük böbrek glikozuna sahiptir(P<0.05)

**Tablo 4.9..Eucalyptus globulus (EG) bitkisinin sulu çözeltisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması**

Organ glikoz Ölçüm Sonuçları(mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	EG	Kontrol + EG	Kontrol	İlaç(Glutril)
Karaciğer	203.5±21.1(173-216) <sup>c</sup>	250.5±0.7(250-251)	324±22.7(303-346) <sup>d</sup>	242.6±22.4(216-260)
Beyin	43.2±1.1(40-45) <sup>c</sup>	49.5±0.8(48-51)	77.4±18.1(42-86)	51.6±18.1(43-86) <sup>f</sup>
Kalp	43.1±2.7(38-46) <sup>g</sup>	42.5±0.7(42-43)	84.0±2.2(80-86)	73.1±21.0(44-87)
Böbrek	74.5±2.0(71-78)	84.5±0.7(84-85)	86.7±1.5(84-89) <sup>h</sup>	64.5±22.7(42-85)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Organ glikoz ölçümleri, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test

c=Kontrol ve Kontrol +EG gruplarına göre daha düşük (P<0.05) Glutril grubuna göre ise benzer karaciğer konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir(P>0.05)

d=En yüksek karaciğer glikoz konsantrasyonu (P<0.05)

e= Kontrol+EG ve kontrol grubuna göre daha düşük beyin glikoz konsantrasyonu(P<0.05)

f= Kontrol grubuna göre daha düşük beyin glikoz konsantrasyonu (P<0.05)

g= Kontrol ve glutril gruplarına göre daha düşük kalp glikoz konsantrasyonu (P<0.05)

h=EG ve glutril gruplarına göre daha düşük böbrek konsatrasyonu (P<0.05)

**Tablo 4..10. *Olea europea*(OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek glikoz düzeyine etkilerinin karşılaştırılması**

Organ glikoz Ölçüm Sonuçları(mg/dl) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	OE	Kontrol + OE	Kontrol	İlaç(Glutril)
Karaciğer	207.9±18.4(173-216)	254.2±1.2(251-261) <sup>c</sup>	324±22.7(303-346)	242.6±22.4(216-260) <sup>c</sup>
Beyin	47.3±13.6(43-86) <sup>d</sup>	51.5±0.7(51-52) <sup>d</sup>	77.4±18.1(42-86)	51.6±18.1(43-86) <sup>d</sup>
Kalp	47.3±13.6(43-86) <sup>e</sup>	42.7±0.9(40-47) <sup>e</sup>	84.0±2.2(80-86)	73.1±21.0(44-87)
Böbrek	51.6±18.1(43-86) <sup>f</sup>	85.5±0.7(85-86)	86.7±1.5(84-89)	64.5±22.7(42-85) <sup>f</sup>

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Organ glikoz ölçümleri , <sup>b</sup>Mann-Whitney U test

<sup>c</sup>=Kontrol +OE ve glutril grupları arasında karaciğer glikoz konsantrasyon seviyesi düzeyinde istatistiksel olarak fark bulunmayıp ( $P>0.05$ )

<sup>d</sup>= OE , kontrol+OE ve glutril grupları arasında beyin glikoz konsantrasyonunda fark olmadığı belirlenmiştir.( $p>0.05$ )Bununla birlikte bu OE, kontrol+OE ve glutril grupların beyin glikoz konsantrasyonu kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmektedir( $P<0.05$ ).

<sup>e</sup>= En düşük kalp glikoz konsantrasyonu OE ve Kontrol+OE gruplarında görülmektedir ( $P>0.05$ ) ve kontrol ile glutril gruplarına göre daha düşük konsantrasyona sahip olduğu bulunmuştur( $P<0.05$ ).

<sup>f</sup>= En düşük böbrek glikoz konsantrasyonuna ( $P<0.05$ ) OE grubu ile glutril grubu sahiptir.Kontrol ve kontrol+OE grubu arasında farklılık bulunmamıştır( $P>0.05$ ).

**Tablo 4..11. *Olea europea*(OE) bitkisinin sulu çözeltisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin karşılaştırılması**

Canlı Ağırlık ölçüm Periyotları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	OE	Kontrol + OE	Kontrol	İlaç(Glutril)
Başlangıç	22.7±5.2(16-34)	20.5±2.1(19-22)	20.5±4.6(17-30)	20.2±3.4(15-27)
Alloxan	28.7±4.9(23-37)	19.5±2.1(18-21)*	27.9±3.7(23-34)	30.4±4.5(24-40)
I.	25.8±4.1(22-34)	19.0±2.8(17-21)*	25.7±2.8(22-30)	27.3±3.6(22-35)
II.	26.3±4.5(23-35)	18.5±2.1(17-20)*	25.5±3.1(21-30)	28.0±3.2(23-35)
III.	26.4±4.7(23-36)	17.5±2.1(16-19)*	25.5±3.4(21-30)	28.3±2.7(24-34)
IV.	25.7±4.1(22-34)	19.5±3.5(17-22)*	25.4±3.2(20-30)	27.8±3.5(22-35)
V.	26.6±5.3(23-36)	20.5±3.5(18-23)	26.4±3.2(22-31)	26.7±3.9(21-35)
VI.	25.4±4.9(21-35)	21.0±2.8(19-23)	25.5±2.8(21-29)	26.9±3.7(22-35)
VII.	25.3±4.3(21-33)	20.0±2.8(18-22)	25.4±2.8(21-29)	26.0±4.2(21-35)
VIII.	24.3±3.3(21-33)	19.0±2.7(17-21)*	25.3±2.9(21-29)	26.0±4.2(21-35)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Canlı ağırlık periyodu, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test \*P<0.05 , \*\*P<0.001

Başlangıç, V,VI ve VII periyotlardaki canlı ağırlık ölçümlerinde farklılık bulunmamıştır.

(P>0.05). en düşük canlı ağırlık ölçümü kontrol+OE grubuna ait olup I-IV ve VIII periyotlarda OE, kontrol ve glutril grubuna göre daha düşük bulunmuştur(P<0.05).

**Tablo 4..13. *Viscum album* (VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması**

Canlı Ağırlık ölçüm Periyotları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	VA	Kontrol +VA	Kontrol	İlaç(Glutril)
Başlangıç	25.4±5.5(15-30)	19.0±1.4(18-20)*	20.5±4.6(17-30)	20.2±3.4(15-27)
Alloxan	31.0±3.9(24-35)	18.5±2.1(17-20)*	27.9±3.7(23-34)	30.4±4.5(24-40)
I.	27.7±4.2(21-33)	17.5±2.1(16-19)*	25.7±2.8(22-30)	27.3±3.6(22-35)
II.	27.7±4.1(20-33)	17.0±1.4(16-18)*	25.5±3.1(21-30)	28.0±3.2(23-35)
III.	28.1±4.5(21-34)	15.5±2.2(14-17)*	25.5±3.4(21-30)	28.3±2.7(24-34)
IV.	27.7±4.2(21-33)	18.5±2.3(17-20)*	25.4±3.2(20-30)	27.8±3.5(22-35)
V.	27.2±4.0(21-31)	19.0±2.8(17-21)*	26.4±3.2(22-31)	26.7±3.9(21-35)
VI.	27.3±3.8(21-32)	20.5±2.1(19-22)	25.5±2.8(21-29)	26.9±3.7(22-35)
VII.	26.4±3.6(21-31)	20.0±1.4(19-21)*	25.4±2.8(21-29)	26.0±4.2(21-35)
VIII.	26.4±3.6(21-31)	19.0±1.4(18-20)*	25.3±2.9(21-29)	26.0±4.2(21-35)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Canlı ağırlık periyodu, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test \*P<0.05

VI. periyotta canlı ağırlık ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (P<0.05), kontrol+VA grubu başlangıç, alloxan, I-V, VII ve VIII. Periyotlarda en düşük canlı ağırlığa sahip olduğu bulunmuştur(P<0.05).



**Tablo 4..14. *Urtica dioica* (UD) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması**

Canlı Ağırlık ölçüm Periyotları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	UD	Kontrol +UD	Kontrol	İlaç(Glutril)
Başlangıç	21.2±3.5(15-35)	20.5±2.1(19-22)	20.5±4.6(17-30)	20.2±3.4(15-27)
Alloxan	30.7±3.9(25-36)	20.0±1.4(19-21)*	27.9±3.7(23-34)	30.4±4.5(24-40)
I.	27.4±4.6(21-33)	19.5±2.1(18-21)*	25.7±2.8(22-30)	27.3±3.6(22-35)
II.	28.1±4.4(21-33)	19.0±1.4(18-20)*	25.5±3.1(21-30)	28.0±3.2(23-35)
III.	28.3±4.6(20-34)	17.5±2.1(16-19)*	25.5±3.4(21-30)	28.3±2.7(24-34)
IV.	27.9±4.1(21-33)	19.5±2.1(18-21)*	25.4±3.2(20-30)	27.8±3.5(22-35)
V.	27.5±4.1(21-34)	20.0±2.8(18-22)*	26.4±3.2(22-31)	26.7±3.9(21-35)
VI.	27.9±4.1(21-33)	20.5±2.1(19-22)*	25.5±2.8(21-29)	26.9±3.7(22-35)
VII.	27.6±4.2(21-34)	20.0±2.8(18-22)*	25.4±2.8(21-29)	26.0±4.2(21-35)
VIII.	27.6±4.2(21-34)	19.0±2.8(17-21)*	25.3±2.9(21-29)	26.0±4.2(21-35)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Canlı ağırlık periyodu, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test \*P<0.05

Başlangıç periyodunda gruplar arasında canlı ağırlıkta farklılık olmadığı saptanırken(P>0.05), diğer tüm periyotlarda kontrol+UD grubu canlı ağırlık ölçümleri daha düşük olarak bulunmuştur(P<0.05).

**Tablo 4..15 *Eucalyptus globulus*, *Urtica dioica*, *Viscum album* ve *Olea europea* bitkisinin sulu çözeltisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlığa etkilerinin periyotlara göre karşılaştırılması**

Canlı Ağırlık ölçüm Periyotları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	EG	UD	VA	OE
Başlangıç	17.9±1.5*	21.2±3.5	25.4±5.5	22.7±5.2
Alloxan	29.9±3.5	30.7±3.9	31.0±3.9	28.7±4.9
I.	27.6±3.2	27.4±4.6	27.7±4.2	25.8±4.1
II.	28.0±3.1	28.1±4.4	27.7±4.1	26.3±4.5
III.	29.3±3.2	28.3±4.6	28.1±4.5	26.4±4.7
IV.	27.9±3.1	27.9±4.1	27.7±4.2	25.7±4.1
V.	26.2±3.8	27.5±4.1	27.2±4.0	26.6±5.3
VI.	26.5±4.0	27.9±4.1	27.3±3.8	25.4±4.9
VII.	25.8±3.3	27.6±4.2	26.4±3.6	25.3±4.3
VIII.	25.8±3.3	27.6±4.2	26.4±3.6	24.3±3.3

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Canlı ağırlık periyodu, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test

\*P<0.05

Başlangıç periyodunda EG grubu diğer gruplardan farklı bulunurken (P<0.05), diğer periyotlarda gruplar arasında farklılık bulunmamıştır(P>0.05).

**Tablo 4. 16 *Eucalyptus globulus*, *Urtica dioica*, *Viscum album* ve *Olea europea* bitkilerinin sulu çözeltisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde canlı ağırlık değerlerine etkilerinin grup içi periyotlarda karşılaştırılması.**

Gruplar <sup>b</sup>	Canlı ağırlık ölçüm Periyotları (GR) <sup>a</sup>									
	Başlangıç	ALX	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
EG	17.9±1.5 <sup>e</sup>	29.9±3.5 <sup>d</sup>	27.6±3.2 <sup>e</sup>	28.0±3.1 <sup>e</sup>	29.3±3.2 <sup>d</sup>	27.9±3.1 <sup>e</sup>	26.2±3.8 <sup>f</sup>	26.5±4.0 <sup>f</sup>	25.8±3.3 <sup>f</sup>	25.8±3.3 <sup>f</sup>
UD	21.2±3.5 <sup>e</sup>	30.7±3.9 <sup>*</sup>	27.4±4.	28.1±4.4	28.3±4.6	27.9±4.1	27.5±4.1	27.9±4.1	27.6±4.2	27.6±4.2
VA.	25.4±5.5 <sup>h</sup>	31.0±3.9 <sup>k</sup>	27.7±4.2	27.7±4.1	28.1±4.5	27.7±4.2	27.2±4.0	27.3±3.8	26.4±3.6 <sup>h</sup>	26.4±3.6 <sup>h</sup>
OE	22.7±5.2 <sup>m</sup>	28.7±4.9 <sup>n</sup>	25.8±4.1	26.3±4.5	26.4±4.7	25.7±4.1	26.6±5.3	25.4±4.9 <sup>m</sup>	25.3±4.3 <sup>m</sup>	24.3±3.3 <sup>m</sup>
GLT	20.2±3.4 <sup>p</sup>	30.4±4.5 <sup>r</sup>	27.3±3.6	28.0±3.2	28.3±2.7	27.8±3.5	26.7±3.9	26.9±3.7	26.0±4.2	26.0±4.2
KNT	20.5±4.6 <sup>s</sup>	27.9±3.7 <sup>t</sup>	25.7±2.8	25.5±3.1	25.5±3.4	25.4±3.2	26.4±3.2	25.5±2.8	25.4±2.8	25.3±2.9

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Kan glikoz ölçümleri iki günde bir yapılmıştır, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test \*P<0.05

c= En küçük canlı ağırlık ölçümüne sahip EG başlangıç periyodudur(P<0.05), d= En yüksek canlı ağırlık ölçümü alloxan ve III. periyottur(P<0.05).

f= başlangıç periyodundan büyük alloxan, I-IV periyotlarından küçüktür(P<0.05), e=alloxan periyodundan küçük diğer periyotlardan büyüktür

(P<0.05), g=UD grubunda tüm periyotlarda en küçük ağırlığa sahip başlangıç periyodudur, alloxan periyodunda ise en yüksek canlı ağırlığa sahip

bulunmuştur(P<0.05). h= VA grubunda en düşük periyotlardır(P<0.05), k=En yüksek periyottur. M=OE grubu en düşük ölçüm periyotlarıdır(P<0.05)

n=En yüksek seviyeye sahip periyottur. p=Glutril grubunda en düşük seviyedir. r=E n yüksek seviyedir (P<0.05) s=Kontrol grubunda en düşük

periyottur, t=En yüksek ağırlık periyodudur (P<0.05).

**Tablo 4..17. *Viscum album* (VA) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması**

Organ ağırlık Ölçüm Sonuçları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	VA	Kontrol + VA	Kontrol	İlaç(Glutril)
Karaciğer	1.9±0.02(1.6-2.4)*	1.1±0.07(1.09-1.1)*	1.4±0.03(1.2-2.0)	1.6±0.02(1.3-2.1)
Beyin	0.4±0.06(0.34-0.5)	0.4±0.01(0.4-0.5)	0.4±0.04(0.4-0.5)	0.5±0.05(0.4-0.5)
Kalp	0.2±0.02(0.14-0.2)*	0.1±0.07(0.1-0.11)*	0.14±0.02(0.1-0.2)	0.15±0.02(0.13-0.18)
Böbrek	0.6±0.01(0.4-0.8)*	0.2±0.04(0.2-0.3)*	0.4±0.07(0.4-0.5)	0.5±0.07(0.4-0.6)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Organ ağırlık tartımları, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test \*P<0.05

Gruplarda beyin ağırlığında fark bulunulmamıştır(P>0.05). VA grubu karaciğer ağırlığı en büyük bulunurken kontrol+VA grubunun karaciğer ağırlığı en küçük bulunmuştur(P<0.05).

Kontrol ve glutril grubunda kalp ağırlığında farklılık görülmemekle birlikte (P>0.05), kontrol+VA grubundan yüksek (P<0.05), VA grubundan ise düşük kalp ağırlığına sahiptir (P<0.05). böbrek ağırlığı en düşük kontrol+VA, en yüksek ise VA grubu tespit edilmiştir (P<0.05). kontrol ve ilaç grupları arasında farklılık bulunamamıştır(P>0.05).

**Tablo 4..18. *Eucalyptus globulus* (EG) bitkisinin sulu çözeltisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer, beyin, kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması**

Organ ağırlık Ölçüm Sonuçları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	EG	Kontrol +EG	Kontrol	İlaç(Glutril)
Karaciğer	1.4±0.03(1.1-1.9)	1.2±0.04(1.2-1-3)*	1.4±0.03(1.2-2.0)	1.6±0.02(1.3-2.1)*
Beyin	0.4±0.04(0.3-0.5)	0.5±0.01(0.4-0.5)	0.4±0.04(0.4-0.5)	0.5±0.05(0.4-0-5)
Kalp	0.16±0.02(0.1-0.2)	0.1±0.07(0.1-0.11)*	0.14±0.02(0.1-0.2)	0.15±0.02(0.13-0.18)
Böbrek	0.5±0.01(0.3-0.7)	0.3±0.04(0.2-0.3)*	0.4±0.07(0.4-0.5)	0.5±0.07(0.4-0.6)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Organ ağırlık tartımları, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test \*P<0.05

Karaciğer ağırlığı en düşük kontrol+EG grubunda, en yüksek ise ilaç grubunda görülmüştür (P<0.05). gruplarda beyin ağırlığında fark bulunmamıştır(P>0.05). Kalp ağırlığı kontrol+EG grubunda en düşük bulunurken(P<0.05), EG, kontrol grupları arasında farklılık bulunamamıştır(P>0.05). kontrol+EG grubu en düşük böbrek ağırlığına sahip iken (P<0.05), EG, kontrol ve glutril gruplarının organ ağırlıklarında fark bulunamamıştır (P>0.05).

**Tablo 4..19. *Urtica dioica* (UD) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması**

Organ ağırlık Ölçüm Sonuçları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	UD	Kontrol +UD	Kontrol	İlaç(Glutril)
Karaciğer	1.7±0.02(1.4-2.1)*	1.1±0.01(1.0-1.1)*	1.4±0.03(1.2-2.0)	1.6±0.02(1.3-2.1)
Beyin	0.4±0.09.(0.2-0.5)	0.4±0.08(0.3-0.4)	0.4±0.04(0.4-0.5)	0.5±0.05(0.4-0.5)
Kalp	0.17±0.02(0.1-0.2)*	0.1±0.02(0.1-0.2)*	0.14±0.02(0.1-0.2)	0.15±0.02(0.13-0.18)
Böbrek	0.6±0.08(0.4-0.7)*	0.4±0.08(0.3-0.4)	0.4±0.07(0.4-0.5)	0.5±0.07(0.4-0.6)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Organ ağırlık tartımları, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test  
\*P<0.05

En yüksek karaciğer ağırlığına UD, en düşüğüne ise kontrol+UD 'de bulunmuştur(P<0.05).  
Kalp ağırlığı da en yüksek UD grubunda olurken en düşüğü kontrol+UD 'de bulunmuştur  
(P<0.05).en yüksek böbrek ağırlığına UD grubu sahiptir(P<0.05).

**Tablo 4..20. *Olea europea* (OE) bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin karşılaştırılması**

Organ ağırlık Ölçüm Sonuçları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	OE	Kontrol +OE	Kontrol	İlaç(Glutril)
Karaciğer	2.0±0.04(1.5-2.6)*	1.3±0.01(1.2-1.3)	1.4±0.03(1.2-2.0)	1.6±0.02(1.3-2.1)
Beyin	0.4±0.04(0.4-0.5)	0.4±0.03(0.4-0.5)	0.4±0.04(0.4-0.5)	0.5±0.05(0.4-0.5)
Kalp	0.18±0.02(0.1-0.2)*	0.1±0.07(0.1-0.1)*	0.14±0.02(0.1-0.2)	0.15±0.02(0.13-0.18)
Böbrek	0.6±0.08(0.4-0.7)*	0.3±0.02(0.3-0.3)	0.4±0.07(0.4-0.5)	0.5±0.07(0.4-0.6)

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir.<sup>a</sup> Organ ağırlık tartımları, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test  
\*P<0.05

Karaciğer ağırlığı OE grubunda diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur(P<0.05). En yüksek kalp ağırlığı OE, en düşük ise kontrol+OE grubunda, böbrekte OE grubunda en yüksek seviyede bulunmuştur(P<0.05).

**Tablo 4..21 .*Eucalyptus globulus*,*Urtica dioica*,*Viscum album* ve *Olea europea* (OE) bitkisinin sulu çözeltisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer,beyin,kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin gruplar arası karşılaştırılması**

Organ ağırlık Ölçüm Sonuçları(GR) <sup>a</sup>	Gruplar <sup>b</sup>			
	EG	UD	VA	OE
Karaciğer	1.4±0.03*	1.7±0.02	1.9±0.02	2.0±0.04*
Beyin	0.4±0.04	0.4±0.09	0.4±0.06	0.4±0.04
Kalp	0.16±0.02	0.17±0.02	0.2±0.02*	0.18±0.02
Böbrek	0.5±0.01*	0.6±0.08	0.6±0.1	0.6±0.8

Sonuçlar Ortalama  $\pm$  SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Organ ağırlık tartımları, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test \*P<0.05

EG grubu karaciğer ağırlığı en düşük ağırlığa sahip iken OE grubu en yüksek ağırlığa sahiptir (P<0.05). En yüksek kalp ağırlığı VA grubunda en düşük kalp ağırlığı ise EG grubunda bulunmuştur(P<0.05). En düşük böbrek ağırlığı EG grubunda bulunmuştur(P<0.05).Gruplar arasında beyin ağırlığında fark bulunmamıştır(P>0.05).



**Tablo 4..22. *Eucalyptus globulus*, *Urtica dioica*, *Viscum album* ve *Olea europea* bitkisinin sulu çözeltilisinin alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde karaciğer, beyin, kalp ve böbrek ağırlığına etkilerinin grup içi karşılaştırılması**

Gruplar <sup>b</sup>	Organ ağırlık			
	Ölçüm Sonuçları(GR) <sup>a</sup>			
	Karaciğer	Beyin	Kalp	Böbrek
EG	1.4±0.03	0.4±0.04	0.16±0.02	0.5±0.01
UD	1.7±0.02	0.4±0.09	0.17±0.02	0.6±0.08
VA	1.9±0.02	0.4±0.06	0.2±0.02	0.6±0.01
OE	2.0±0.04	0.4±0.04	0.18±0.02	0.6±0.08
GLT	1.6±0.02	0.5±0.05	0.15±0.02	0.5±0.07
KNT	1.4±0.03	0.4±0.04	0.14±0.02	0.4±0.07

Sonuçlar Ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. <sup>a</sup> Organ ağırlıkları tartımları, <sup>b</sup> Mann-Whitney U test

## 5. TARTIŞMA

### Materyal Tartışması

Denemede kullanılan kafesler bol ışık alacak şekilde paslanmaz çelikten dört kat olarak yaptırılmıştır. Bu tür kafesler hayvanların feçes ve idrarını üzerinde tutmamaktadır. Bu nedenle temizlikleri kolay olmaktadır. Böylece hayvanlara hijyenik ortam hazırlanmıştır.

### Hayvan Materyali

Hayvan kültürleri albino fare ve albino sıçan anaçları olarak laboratuvarda üretilmeye çalışılmıştır. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden getirilen bu hayvanlardan sıçanlar bizim laboratuvar şartlarımızda değişik zamanlarda peşpeşe ölmüşlerdir. Yapılan otopside herhangi bir belirgin nedene rastlanılmamıştır. Fakat fareler bizim laboratuvar şartlarımıza uyum sağlayarak devamlı çoğalmışlardır. Bu nedenle hem kültür hem de ön denemelerde *Mus musculus* farelerinin bizim deneylere dayanıklı ve uygun oldukları tespit edilmiş ve böylece bilimsel olarak tercih edilmişlerdir. Ancak kültür sırasında hayvanlar çok rahatsız edildiklerinde yani kültürün olduğu yere aşırı giriş çıkışlar yeni doğmuş yavruların erkek ya da dişi anaçlar tarafından yenmiş oldukları tespit edilmiştir. Laboratuvara devamlı aynı kişinin beyaz önlükle girmesi durumunda yavru yeme oranının azaldığı saptanmıştır. Deneme sırasında aynı cinsiyetteki hayvanlar birbirleriyle aşırı kavga ettiklerinden vücutlarına yazılı numaralar dikkate alınarak zaman zaman boş kafeslere birer birer konulmuşlardır. Ve böylece hayvanların birbirlerini parçalamalarına müsaade edilmemiştir. Bilindiği gibi kızgınlık dönemlerinde bu tür deney hayvanları birbirlerini parçalayacak kadar yaralamaktadırlar. Bu nedenle yedek boş kafes bulundurulması sağlanmıştır.

### Yem Materyali

Çalışmada 2600 kalorili ve %17 ham proteinli pelet yem çeşme suyu kullanılmıştır. Beslemede kafeslerin yemliklerinde devamlı yem ve su bulundurulmuştur (ad-libitum). Kültür sırasında bu tür yemle beslenen farelerin laboratuvar şartlarına dayanıklı ve sağlıklı oldukları rapor edildi. Bu nedenle pelet yem deneme süresince kullanıldı ve hayvanlar bu yeme kolaylıkla uyum sağladılar.

## **Metod Tartışması**

### **Yemleme Metodu**

Kültür sırasında ve ön denemelerde az yemleme yapıldığında hayvanların kafes içerisine devamlı tırmandıkları, kavga ettikleri ve kuyruk uçlarını yedikleri tespit edildi. Yemleme ad-libitum yapıldığında bu olumsuz durumların düzeldiği ve deneme boyunca ad-libitum besleme uygulandı.

### **Hayvanların Kafeslere Yerleştirilmesi**

Hayvanlar kafeslere kura metoduyla şansa bağlı olarak yerleştirildiler. Çünkü kafesteki her bir gözün bulunduğu yer konum olarak yerde bulunmaktadır. Isınan havanın yukarı yükselmesi sebebiyle birinci kattaki ve dördüncü kattaki hayvanların durumu farklı olmaktadır. Bu nedenle şansa bağlı metodu uygulanmıştır ve her hayvanın kuyruğunun ucunun vücuda bağlandığı yere boyası çıkmayan kalemle numaraları yazılıp metotta belirtildiği gibi yerleştirilmişlerdir. Başlangıçta kültürdeki kardeş bireyler ayrı ayrı kafeslere konulmuşlardır. Hayvanların yaklaşık aynı ağırlıklarda olmasına dikkat edilmesine rağmen sayıca bazen farklılıklar olmuştur. Denemeye alınan tüm hayvanların sağlıklı olmalarına hassasiyet gösterilmiştir.

### **Kan Alma Metodu**

Açlık kan şekeri için ön denemelerde vena jugularis, arteria brachialis, vena iliaca, kuyruktan, gözden ve damaktan kan alma metotları araştırıldı. Sonuçta kuyruk ucundan kuyruk kaidesine doğru bistiiri ile 1-3 damla kan gelecek şekilde hafif çizik yapılarak hijyenik bir ortamda kan alınmasına karar verildi. Fareler boyut olarak küçük olduğundan kalp atriculus ya da ventriculusundan kan alma verimi olamamaktadır. Bizim ön denemelerde kalpten kan alınırken hayvanların öldükleri görüldü. O nedenle bu metot kullanılmadı. Göz ya da damaktan uyguladığımız ön deneme kan alma metotlarında enfeksiyon riski nedeniyle bunlar da esas denemede kullanılmamıştır. Mevcut literatürlerden bir çoğunda kuyruktan çizik yoluyla kan alma metodu uygulanmıştır [2, 4, 15].

### **Hayvanların Öldürülmesi**

Ön denemelerde eter ye de kloroform ile öldürmenin kanın renk ve görünümünün koyulaşdığı, kanın viskozitesinin azaldığı tespit edildi. Bu nedenle bunu yerine pensle dorsalden boyuna bastırılarak kuyruk tarafından çekmek suretiyle hayvanda ani ölüm sağlandı (cervical dislocasyon). Bu şekilde uygulama ile kanın ve organların renklerinin tabii kaldığı tespit edildi ve bu metot bütün hayvanlara uygulandı.

### **Glikoz Konsantrasyonunun Tayini**

Deneye tabi tutulan farelerin kan miktarı sıçan ve tavşana göre kıyasla az olduğunda dolayı mikro metot seçilmiştir. Bunun için araştırmacıların büyük çoğunluğu AKŞ için glikometre cihazı ile ölçüm tekniğini kullanmışlardır [2, 4, 15].

Mevcut literatürlerdeki glikometre metodu bu çalışmada da hassasiyetle kullanılmıştır. Ancak organ süpernatantlarındaki glikozun ölçümü için enzimatik glikoz tayin kiti kullanılmıştır. Çünkü glikometrenin kalibrasyonu AKŞ standartlarına göre ayarlanmıştır. *Mus musculus*'un normal AKŞ değerlerinin yapılan ön denelerde insana ait alt ve üst sınırlarıyla hemen hemen aynı olduğu tespit edildi. Kullandığımız glikometrenin (Roche) hassasiyeti sci expanted kapsamındaki makalelerde değişik markalar da kullanılmış olup güvenilirliği test edilmiştir. Diğer spektrofotometrik metotlerde fehling, benedict metodu gibi metotlar da kullanılmasına rağmen enzimatik glikoz tayin metodu bunların yanında çok daha hassas olmaktadır. Bu nedenle organlarda glikoz tayin metodu enzimatik spektrofotometre metodu ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar bölümünde de görüleceği gibi elde edilen glikoz sonuçları kullandığımız metotların güvenilirliklerinin bir indikatörü olmaktadır[33].

### **İstatistik Hesaplar**

Araştırmanın sonuçları hazır SPS.10 istatistik programı ile değerlendirilmiştir.

### **Sonuçların Tartışılması**

#### ***Eucalyptus globulus*'un Etkisi**

Bu gruptaki farelerin hiperglisemi iken AKŞ değeri  $372.2 \pm 12.3$  mg/dl olarak bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). bu safhada alloksanın AKŞ miktarını önemli ölçüde arttırdığı görülmektedir. Diğer taraftan alloksan öncesi AKŞ  $86.6 \pm 7.5$  mg/dl sonucu insanlara ait olan 60-110 mg/dl sınırları arasında bulunmaktadır. Bu sonuç bu farelerin model olarak seçilmesinin

uygun olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte ikişer gün arayla yürütülen periyodik çalışmalarda tüm AKŞ miktarlarının yine 60-110 mg/dl arasında olduğu saptanmıştır. Tablo 4.-1 incelendiğinde alloksan uygulanmasından sonraki ölçümlerde glikoz konsantrasyonundaki düşüşün genelde ani olduğu anlaşılmaktadır. Bu da EG özütünün alloksanı inhibe ettiği ya da onunla bir kelat yaparak etkisiz hale getirdiği anlamına gelmektedir. Tablo 4. 1'deki glikoz konsantrasyonları yatay olarak incelendiğinde 1.peryottaki EG ve kontrol+EG gruplarındaki AKŞ konsantrasyonlarının kontrol ve glutril ilacı grubundakilerle istatistiki önem arzettiği sonucu bulunmuştur.( $P<0.001$ ,  $P<0.05$ ) EG ve glutril ilacı gruplarına ait AKŞ miktarları tablo 1'de düşey olarak incelendiğinde sonuçların birbirine çok benzerlik gösterdikleri anlaşılmaktadır. Bu sonuçlara göre EG özütünün glutril ilacı gibi kullanılmasının aynen glutril gibi hipoglisemik etkili olabileceği fizyofarmakolojik olarak önemli bulunmuştur. *Eucalyptus globulus* özütlerinin glikoz konsantrasyonlarına etki etmesinde bu bitkide bulunan Ellagik asit rhamnosidleri (3-0-metil ellagik asit, 3'-0- $\alpha$ -rhamnopyranaside, 3-0 metil ellagik asit, 3'-0- $\alpha$ -3''-0-asetilrhamnopyranoside, 3-0 metil ellagik asit 3'-0- $\alpha$ -2''-0 asetil-rhamnopyranaside,  $\delta$ -cinnamol, p-cumarol) [72,73,74,75,76,81,95].

$\alpha$ -Terpinene ,  $\beta$ -(E)- Ocimene , P- Cymene , 2,5-Dihidrofuran, 5-Hexen-2-ol , Octanol , linalool , Terpinen-4-ol,  $\delta$ -Terpineol,  $\alpha$ -Terpineol, Nerolidol, Spatulenol, Timol, Globulol etkili olabilmektedir.

Ellagik asit rhamnosidleri halkalı yapıya sahip olduklarından ve metil içerdiklerinden dolayı karaciğerde glikoneojenolizisi ve gilikojenolizisi inhibe ederek kana glikoz geçişini azaltabilirler. Aynı zamanda ellagik asit rhamnositleri içerdiği metil sayesinde kan glikoz seviyesinde düşüş sağlayabilir. Böylece AKŞ düşüşe geçmektedir. Ayrıca EG deki terpen bileşikleri , oktanol , linalool kimyasalları da rhamnosidlerinkine benzer etki göstermektedirler. İnsanları kullandığı antihiperглиsemik glutrilde EG özütü gibi benzer etki yapmıştır. Glutrilin dozajı artırıldığında insanlarda böbrek yetmezliği ve uzun süreli hipoglisemi, acıkma, terleme,bulantı , konfüzyonlar , gastrointestinal bozukluklar , kan hücrelerinde azalma , karaciğer yetmezliği , asidoz ,diyabetik koma gibi bir çok yan tesirler görülmektedir. Halbuki EG özütü verilen farelerde kesim öncesi ve sonrasında böyle bulgulara rastlanılmamıştır. Bu durumda EG nin glutrile tercih edilebileceğini ortaya koymaktadır.

### ***Viscum album* Özütünün Etkisi**

VA grubunda AKŞ miktarı alloksan öncesi  $83.5 \pm 7.5$  mg/dl iken alloksan uygulandıktan sonra  $357.5 \pm 9.6$  mg/dl'ye yükselmiştir ( $P < 0.001$ ). Tablo 4.-2 düzey doğrultuda incelendiğinde tüm periyotlarda AKŞ miktarlarının hiperglisemiden sonra VA etkisiyle düşüş gösterdiği ortaya çıkmıştır ( $P < 0.001$ ). glutriline verildiği grupta da VA'dakine benzer düşüşler ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar VA'nın EG gibi benzer etki yaptığını ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda *Viscum album*'da viscotoksin-A2, viscotoksin-A3 (polipeptit ve karbonhidrat yapılı) gibi iki önemli antikanserojen madde tespit edilmiştir. Fakat bu maddelerin glikoza etkileri çalışmasına rastlanılmamıştır. Bununla beraber viscotoksin-A2, viscotoksin-A3 glikojenolizis üzerinde inhibisyon etkisi göstermesi kuvvetle muhtemel olabileceği görülmektedir. Ayrıca *Viscum album* saponinler, flavonoidler, alkaloidler, kolin, histamin, müsilaj, gentisik ve kafeik asitler ile antitümör proteinleri içermektedir. Bunlardan saponin ve alkaloidler toksik olup kan glikozunun düşmesine etkili olmaktadır. [75, 76, 78, 79, 80, 96].

### ***Urtica dioica*'nın Etkisi**

Alloksanla hiperglisemi yapılmış gruba UD özütünün uygulanması alloksanın etkisini en aza indirerek ya da yok ederek AKŞ miktarının normal sınırlar arasına düşüşü sağlanmıştır. Böyle bir etki materyalde de belirtildiği gibi UD'nin yapısında bulunan asetilkolin, beta karoten, butirik asit, kafeik asit, kalsiyum, selüloz, klorofil, kolin, histamin, lesitin, müsilaj, protoporfirin, formik asit gibi maddeler ayrı ayrı ya da kombine olarak AKŞ üzerinde etkili olabilirler. Çünkü bu çalışmada UD'nin sulu yaprak özütleri kullanıldı. Ancak yapraktaki hangi maddelerin AKŞ üzerine etkili olabileceğine dair kesin bir delile rastlanmamıştır. Fakat yapraklarda bulunan butirik, kafeik, fenolik asit vücutta asidoza yol açarak bu şekilde etki gösterebilir. Diğer taraftan glutril de kan glikoz seviyesini düşürmede UD özütü gibi etki göstermiştir.

Materyal kısmında belirtildiği gibi glutriline fazla yan tesirleri olması sebebiyle UD kullanılması daha avantajlı olmaktadır [70, 71, 75, 95, 96].

### ***Olea europea*'nin Etkisi**

OE sulu yaprak özütleri de bu çalışmada kullanılan diğer bitkilerin özütlerine benzer etkiler göstermiştir. Bu bitkinin sonuçları ile glutriline etkisiyle ortaya çıkan benzerlikler söz konusudur. Tablo 4. 1-4 incelendiğinde glutril ve kullanılan bitki özütlerinin düzey sütunlarda hiperglisemiden sonra ani düşüşler göstererek hayvanları aşırı hipoglisemi yapmadan normal

AKŞ miktarını sağlamışlardır ( $P<0.001$ ). Bu sonuçlar farmakolojik olarak fevkalade önemlidir. Tablo 4-5 incelendiğinde grup içi karşılaştırmaların kendi içlerinde kısmen farklılıklar gösterdiği anlaşılmaktadır[74, 84, 85].

### **Organlardaki Glikoz Konsantrasyonlarının İncelenmesi**

Bu araştırmada kan ve karaciğer glikoz konsantrasyonlarının periyotlara göre değişimlerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ancak hiperglisemi devresinden sonra AKŞ miktarlarının birden bire düşüşe geçmesi bizi beyin,kalp ve böbreklerde de glikoz seviyesini araştırmaya yönlendirmiştir. Çünkü azalan AKŞ miktarının vücutta kalp,beyin ve böbreklere gidip birikip birikmediğinin açıklanması gerekiyordu. Bu nedenle karaciğere ilaveten beyin,kalp ve böbreklerdeki glikoz konsantrasyonları da ölçüldü.Tablo 4-7 incelendiğinde en yüksek glikoz konsantrasyonunun karaciğerde olduğu görüldü. Tablo 4.-7'de VA özütü verilen hayvanların karaciğer glikozu  $294.4\pm 18.1$  mg/dl, glutril verilenlerde  $246.2\pm 22.4$  mg/dl ve kontrol grubunda  $324.0\pm 22.0$  mg/dl olarak bulunmuştur. Halbuki VA verilen kontrolde ise  $252.5\pm 0.7$  mg/dl bulunmuştur.Tablo 4-7 yatay incelendiğinde organ glikozlarının grup içinde bazı farklılıklar gösterdiği anlaşılmaktadır. VA özütü verilen ayvanların kalbinde glikoz miktarı  $55.6\pm 20.7$  mg/dl iken VA verilen kontrolde  $43.5\pm 2.5$  mg/dl,VA verilmeyen kontrolde  $84.0\pm 2.2$  mg/dl,glutril verilenlerde ise  $73.1\pm 21.0$  mg/dl olarak bulunmuştur. Kalp devamlı olarak çalışan bir organ olmasına rağmen kontrol grubunda glikoz konsantrasyonu  $84.0\pm 2.2$  mg/dl çıkması tezatlık gibi görünse de bu beklenen bir değerdir. Çünkü kalp kası hem izotonik hem de izometrik çalıştığından enerjilerinin büyük bir kısmına yağ asitlerinin beta oksidasyonlarından ve kreatin fosfattan sağladıkları bilinmektedir. Halbuki glikozun değişime uğrayıp depolandığı yer karaciğerdir. O nedenle glikoz-glikojen dönüşümlerine karaciğerde en çok rastlanır. Bu da karaciğerde glikoz seviyesinin yüksek olmasına neden olabilir.Diğer taraftan vücut kimyasının dengesini sağlayan diyaliz,filtrasyon ve ekskresyon yapan böbreklerde de glikoz konsantrasyonu beklenildiği gibi çıkmıştır.Bu çalışmada test edilen organlar total olarak ayrı ayrı alınmışlardır. Yeni organların anatomik bölümlerdeki glikoz konsantrasyonları tez konusunda olmadığı için ölçülmemiştir. Bu nedenle sonuçlar her organa ait ve total olarak değerlendirilmiştir.Tablo 4. 9-10 sırasıyla incelediğinde de UD, EG ve OE özütlerinin de karaciğer, beyin,kalp ve böbrekler üzerinde VA benzeri etkiler göstermişlerdir. Tablo 4. 8,9,10 düşey olarak incelendiğinde kontrol ve glutril gruplarında organlara ait glikoz değerlerinin birbirleriyle farklı olduğu görülmektedir. Bunlardan karaciğerdeki glikoz değerleri beyin,kalp ve böbrektekilerden istatistiksel olarak çok büyük bulunmuştur ( $P<0.001$ ). Diğer taraftan beyin büyük oranda yağdan yapılmış bir organ olmasına rağmen glikozu ve fruktozu en çok kullanan

organdır. Merkezi sinir sistemi nöron hücreleri elektrojeniz için glikozu ve fruktozu fazla kullanmaları gerekmektedir. Yani beyin sadece ATP enerjisinin büyük kısmı glikoz ve fruktoz enerjisinden sağlanmaktadır. Beyindeki glikoz konsantrasyonu ayrıca kan-beyin bariyerinden glikozun kana taşınmasına bağlıdır. Bu etkilerden dolayı beyin glikoz konsantrasyonu karaciğerden düşük çıkmıştır[75, 79, 80, 90, 95, 96].

### **Bitki Özütlerinin Canlı Ağırlık İle Organ Ağırlıklarının Etkilerinin Tartışılması**

Bu araştırmada kan ve organlardaki glikoz konsantrasyonunun canlı ağırlığa ve organ ağırlıklarına verilen rasyonla birlikte yansıyor yansımadağı da ayrıca ele alınarak incelendi. Tablo 4. 11-14 düşey olarak incelendiğinde canlı ağırlıkta aşırı bir artış ya da azalışın olmadığı görülmektedir. Aynı tablolar yatay incelendiğinde kontrol+bitki özütü gruplarında bazı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Şöyle ki; Tablo 4.-11'de kontrol+OE grubunda alloksan almış periyotta,1.,2.,3.,4. ve 5. periyotlarda canlı ağırlık artışları  $p<0.05$  seviyesinde önemli bulunmuştur. Tablo 4.-11'te kontrol+EG grubu da alloksan alanlarda ve tüm periyotlarda canlı ağırlık değişimi yatay düzlemde önemli bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Tablo 4.-14 incelendiğinde kontrol+VA grubunda başlangıç hariç diğer tüm uygulamalarda canlı ağırlık değişimi önemli bulunmuştur. Tablo 4. 11-14'te belirttiğimiz canlı ağırlık değişimleri tablolardaki diğer gruplarda ortaya çıkmamıştır. Ancak bu canlı ağırlık artışlarındaki küçük değişimler materyalde yapısı belirtilen rasyonun içindeki bileşenlerden de kaynaklanmaktadır. Rasyonun 2600 kkal/kg ve ham proteinin % 17 olması da etkili bir faktördür. Enerji ve ham protein miktarı düşük tutulmuş olsaydı canlı ağırlık değişimi daha düşük olabilirdi. Ancak hayvanların deneylere dayanıklı olması için deneme boyunca materyalde belirtilen pelet yem kullanıldı. Tablo 4. 7-8 incelendiğinde tüm etkenlerin canlı ağırlık artışı üzerine yukarıda belirtilenlerin dışında fazla etkili olmadıkları anlaşılmıştır. Araştırma sırasında gruplardaki yem tüketimlerinin hemen hemen aynı olduğu ortalama 300 gr/gün/10 hayvan olduğu tespit edildi. Yem tüketimlerinin aşırı farklılık göstermemesi canlı ağırlık ölçümlerinde bazı periyotlar hariç değişmemiştir.

Tablo 4. 17-22 tek tek incelendiğinde organ ağırlıklarının bazı farklılıklar gösterdiği anlaşılmaktadır. Tablo 4. 17 VA , kontrol , kontrol+VA ve glutril alan gruplarda karaciğer, beyin, kalp ve böbrek ağırlıklarının farklı oldukları ortaya çıkmıştır. Her ne kadar organ ağırlıklarının araştırılması tez konusu değilse de kanda ve karaciğerde azalan glikozun beyin, kalp ve böbreklerde organ ağırlıklarına etkili olup olmadığı şüphesiyle çalışmanın bu kısmı eklendi. Tablo 4. 17 yatay incelendiğinde karaciğer ağırlıkları VA, kontrol+VA grubunda diğerlerine kıyasla önemli bulunmuştur( $P<0.05$ ). Beyin ağırlıkları ise değişmemiştir. Yani VA ile glutril kan-beyin bariyerini aşarak beyin ağırlığında değişime sebep olmamıştır. Kalp, böbrek



ağırlığı VA, kontrol+VA arasında önemli bulunmuştur( $P<0.05$ ). Ancak değişen bu organ ağırlığı parametreleri kullanılan palet yemin etkisinde kalmıştır. Şayet VA palet yem içerisinde verilmiş olsaydı sonucun ne olacağını tahmin etmek güçtür. Bu da ayrıca bir araştırma konusudur.Tablo 4. 18'da karaciğer ağırlık değişimleri kontrol+EG ve glutril gruplarında; kalp ve böbrek ağırlıkları; kontrol+EG grubunda diğerlerine kıyasla yatay düzlemde önemli bulunmuştur( $P<0.05$ ). Tablo 4. 18'da gruplar arasında beyin ağırlık değişimi farksız bulunmuştur( $P>0.05$ ).Tablo 4. 20'de karaciğer ve böbrek ağırlık değişimleri OE grubunda, kalp ağırlıkları değişimleri ise OE, kontrol+OE grubunda önemli bulunmuşlardır. Beyin ağırlık değişimi ise tüm gruplar arasında farksız bulunmuştur.

Yapılan literatür taramalarında ökaliptus ( *Eucalyptus globulus* ), ısırgan otu ( *Urtica dioica* ), zeytin ( *Olea europea* ), ökse otu ( *Viscum album* ) ve glutrilin farelerin organ ve canlı ağırlık artışı değişimlerine rastlanılmamıştır.Sonuç olarak: bu çalışmada fareler üzerine test edilen ökaliptus ( *Eucalyptus globulus* ), ısırgan otu ( *Urtica dioica* ), zeytin ( *Olea europea* ), ökse otu ( *Viscum album* ) bitkilerinin sulu özütleri AKŞ miktarını glutril ilacı gibi düşürdükleri tesbit edilmiştir. Glutrilin materyalde belirtilen yan tesirleri dolayısıyla bu çalışmada test edilen bitkilerin bu ilaca alternatif olabileceği ortaya çıkmaktadır.Fareler üzerinde test ettiğimiz bitkilerin kliniklerde gönüllü insanlar üzerinde yasal kurallara bağlı olarak uygulanmasında faydalı sonuçların ortaya çıkabileceği kanaatindeyiz[75, 79, 80, 81, 90, 95, 96].

### KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Bağrıaçık, N., 2003. Diabetin Sağlık Ekonomisi ve Mali Yükü. Türk Diyabet Cemiyeti Diyabet Dergisi, Yıl:5, Sayı:18, Sayfa:8-9.
- [2] 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 carbonhydrate metabolism.Journal of Ethnopharmacology 73 , 461-470.
- [3] Pulok K. Mukherjee.Kokoli Soha,M.Pal,B.P.Soha, 1997. Effect of *Nelumbo nucitera* rhizome extract on blood sugar level in rats.Journal of Ethnopharmacology 58 , 207-213.
- [4] Sepici, A., 2000, Türkiye’de Halk Arasında Diabetes Mellitus Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Mersin Uçucu Yağı (*Myrtu oleum*) Üzerine Biyokimyasal Çalışmalar. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 121 sayfa.
- [5] Ruxue Zhang, Sinhuang Zhou, Zihengping Jia, Yang Xiang Zhong, Guoming Gu, 2004.Hypoglycemic effect of *Rehmanra glutinosa* oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and its mechanism.Journal of Ethnopharmacology 90, 39-43.
- [6] Kamalakkonon, N.,P.Stanely Mainzen Prince, 2003. Hypoglycemic effect of water extracts of *Aegle marmelosum* fruits in STZ diabetic rats.Journal of Ethnopharmacology 87 , 207-210.
- [7] Olusolo Ladeji,Ikechukwu Omekarah,Moriam Solamon, 2003. Hypoglycemic properties of aqueous extract of *Ceiba pentandra* in STZ induced diabetic rats.Journal of Ethnopharmacology 84, 139-142.
- [8] Gallangher, A.M.,P.R.Flatt, 2003.The effect of traditional antidiabetic plants on invitro glukose diffusion.Nutrition Research 23, 413-424.
- [9] John A.O. Ojewole, 2002.Hyperglycemic effect of *Clausena anisoto* (wild) hook methanolic root extract in rats.Journal of Ethnopharmacology 81, 231-237.
- [10] Perfumi, M., Arnold, N., Tacconi, R., 1991, Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. From Cyprus, J. Ethnopharmacology 34, p 135- 140.
- [11] Zobalı, 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.
- [12] P.Stanely Mainzen Prince ,N.Kamalakkonon,Venuqopol P. Menon, 2003. *Syzigium comini* seed extracts reduce tissue damage in diabetic rat brain.Journal of Ethnopharmacology 84, 205-209.
- [13] Homdy A.Monsour, 2002.Biochemical study on effect of soma Egyptian herbs in alloxan-induced diabetic rats.Toxicology 170, 221-228.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)

- [14] Fukunaga T., Miura T., Furuta K., Kato A., 1997. Hypoglycemic effects of the rhizomes of *Smilax glabra* in normal and diabetic mice. *Biology?? Pharmacology Bulltein* 20(1) 44-46).
- [15] 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 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 79, 95-100.
- [16] Ziyot, A., and et all, 1997, Phytoteraphy at hypertension and diabetes oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology* 58(1),45-54.
- [17] Kamel M.S., Ohtani K., Kurukava T., Assat M.H., El-Shanawany M.A., Ali A.A., 1991. Studies on *Belonites aegyptiaca* fruits on diabetic Egyptian folk medicine. *Chemistry Pharmacology Bulltein*. 35(5), 1229-1233.
- [18] Lamela M., Cadavid F., Geto A., Colleja J.M., 1995. Effects of *Lythrum salicoria* in normoglycemic rats. *Journal of Neurochemistry* 64, 2159-2168.
- [19] Chottopadhyay, R.R. ,1998. Possible mechanism of antihyperglycemic effect of *Gymnema sylvestre* leaf extract. Part 1, *Gen. Pharmacology*, 31(3), 495-496.
- [20] Medina F.S., Gamez M.J., Jimnez I., Jimenez J., Osuna J.I., Zarzuelo A., 1994 .Hypoglycemic activity of *Juniper berris*. *Planta Med.*, 60, 197-200.
- [21] Alikasıfoğlu A., Yordam, N., 1997, Diyabetes Mellutus. *Katkı Pediatri Dergisi*; Cilt:18, Sayı:1, s.17-30.
- [22] Salihli , M. , 1999 , Troglitazon'un rat aortasında bazı direkt farmakolojik etkilerinin araştırılması , Yüksek Lisans Tezi , Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü , Farmakoloji Anabilim Dalı , Ankara , s. 76.
- [23] Yılmal C., 1997, İç Hastalıkları, Endokrin ve Metabolik Hastalıklar. Üçüncü Baskı, İstanbul, s:475-492.
- [24] Bağrıaçık, N., 1983, Diabetes Mellitus sınıflandırılması, diabetteki metabolik bozukluklar ile klinik arasındaki ilişkiler. *Türk Diyabet Yıllığı*, Sayı:5 ,Cilt: 13, sayfa:1-14.
- [25] Andreoli, T.E, rarpente, rC.C.J., Plum, P., Simith, LH, 1990 *Diabetes Mellutus: Cecil essentiel of Medicine*, Philedelphia, p496-505.
- [26] Bereket , A. , Yordan, N. , 1997 , Tip 1 Diyabatin Akut Komplikasyonları, *Katkı Pediatri Dergisi*, Cilt, 18 , sayı 1 , sayfa ,30-41.
- [27] İpbüker, A. , 2002. Gestasyonel Diyabet. *Türk Diyabet Cemiyeti Diyabet Dergisi* Yıl:4, Sayı:17, Sayfa:58-59.
- [28] Öbek , A. , 1990 , Endokrin Sistemi Hastalıkları, 4. baskı, sayfa 59-93, İstanbul

### KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)

- [29] Büyüköztür, K., 1992, Endokrin ve Metabolik Hastalıkları, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Yayını.
- [30] Committee Report, 1997, Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, diabetes care, Volume 20, Number 7, 1183-1197.
- [31] Bell, G. I., 1991, Molecular Defects in Diabetes mellitus, Diabetes, Volume 40, Page 413-422.
- [32] Jimenez, J., Risco, S., Ruiz, T., Zazueelo, A., 1986, Hypoglycemic activity of *Salvia lavandulifolia*, Planta Medica, p 260- 266.S.
- [33] Colowick , S.P. , and Kaplan , N. O. , 1965 , Methods in enzymology , Acad. Press Inc. Publishers , New York , 1 , pp. 835.
- [34] Davis, P. H. , 1984, Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburg, 7, 947 p.
- [35] Kanıgür , G. , 2002 , Diabetin Genetik Kökenleri Üzerine, Türk Diyabet Cemiyeti Diyabet Dergisi, yıl: 4 , sayı:15, sayfa.48-52.
- [36] İlkova , H., 1999, Gestasyonel Diyabet ve Siz.Türk Diyabet Cemiyeti Yayın Dergisi, yıl:2, sayı:3 , s.47-49.
- [37] Groner, P.K.,1996, Hormones of the Pancreas &Gastrointestinal tract Herper's Biochemistri p581-598.
- [38] Larner, J., 1985, İnsülin and oral hiperglycemic drugs, glucagon., İn: Goodman and Gilmans the pharmacological basis therapeutics. 7<sup>th</sup> Eds., New York, 1490-1516.
- [39] White,M.F., 1997, The İnsulin Signaling system and the IRS Proteins.Diabetologig, 40:p2-217.
- [40] Bruns, F., Cremer, H.D. , Diamair, W. , Dittmar, C. , Führ , J., Geinitz , W. , Gemeinhart , K. , Hinsberg , K. , and Schmid , G. , 1953 , Untersuchung der organe körperlussrggkeiten and ausscheidunbergen , 622 s.
- [41] Karam, J.H., 1997, Basic and Clinical Endocrinoloji. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus.Greenspan FS, Stamford, p 595-663.
- [42] Kitt , F. P. MD and Generald , I.S. , MD , 2002 , Pathogenesis of skeletal muscle insülin resistance in type 2 diabetes mellitus. Excerpta Medica , Am J Cardiol , 90 , 11G-18G.
- [43] Simenson, J. C., 1990, effect of Glyburide on Invivo İnsülin-Mediated Glucose Disposal, the American Journal of Medicine, Volume 89, 2A, 445-505.
- [44] 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.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)

- [45] İpbüker, A., 2002, Güncel Diabet Tedavisi, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Dergisi, Yıl 4, Sayı 12, Sayfa 46-15.
- [46] Hatemi H.H., Biyol, F., Korugen, Ü., 1983, Diabetes Mellitus. Dergah Yayınları Tıp Dizisi, İstanbul, s.130.
- [47] İmamoğlu, Ş., Akalın S. ve Yılmaz T., 2001, Diyabet ve Siz. Asist Reklam Ajansı, İstanbul, sayfa 147.
- [48] Gray, A.M. and Flat PR, 1998 Antihyperglisemik actions of *Eucalyptus globulus* are associated with pancreatic and extra pancreatic effects in mice Z.Nutr.128:2319-2323.
- [49] Aydın, M., 1997, Diyabetik nörapati, Katkı Pediatri Dergisi, Cilt, 18, sayı 1, sayfa 108-113.
- [50] Görpe, U., 2003, Diabetes mellitus ve Böbrekler, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Dergisi, Yıl 5, Sayı 18, Sayfa 48-49.
- [51] Altındaş, M., Diyabetik Ayak ve Bakımı, Türk Diabet Cemiyeti Yayın Dergisi, Yıl 5, Sayı 18, Sayfa 60-65.
- [52] Özön, A., Yordam, N., 1997 İnsulinler, Katkı Pediatri Dergisi, Cilt, 18, sayı 1, sayfa, 76-91.
- [53] Wayne Katon, M.D \*, Michael Von Korff, ScD., Elizabeth Lin, M.D., M.P.H., Greg Simon, M.D., M.P.H., Evette Ludman, Ph.D., Terry Bush, Ph.D., Ed Walker, M.D., Paul Ciechanowski, M.D., M.P.H., Carolyn Rutter, Ph.D. 2003 .Improving primary care treatment of depression among patients with diabetes mellitus: the design of the Pathways Study. General Hospital Psychiatry 25, 158-168.
- [54] Henguin J.C., 1992, The fiftieth Anniversoy of Hyoglycamic Sulphmamides. Diabetologia 35, p.907-912.
- [55] Porker, J.C., 2002 Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, Advanced Drug Delivery Reviews 54, pp 1173-1197.
- [56] Denyeli, O. 2002, Diyabet, www. Türk Kıbrıs Diyabet Derneği.
- [57] Murali, B., Upadhyaya, U.M. and Goyal, R.K., 2002, Effect of chronic treatment with *Enicostemma littorale* in non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) rats. Journal of Ethnopharmacology, Volume 81, Issue 2, Pages 199-204.
- [58] Tabata, M., Honda, G., Sezik, E., Yeşilada, E.: 1986, A Report on Traditional Medicine and Medicinal in Turkey.
- [59] Tabata, M., Honda, G., Sezik, E., Yeşilada, E.: 1991, A Report on Traditional Medicine in Turkey.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)

- [60] Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G., Takeda, Y., Tanaka, T., Takaishi, Y., 1995, Traditional Medicine in Turkey VII. Folk Medicine in Middle and West Black Sea Regions, Economic Botany, 49, 406- 422.
- [61] Baytop, T., 1984, Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, İstanbul Üniversitesi Yayınları, No:3255, İstanbul.
- [62] Baytop, T., 1984, Türkiye’de bitkiler ile tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları. No.3255, Eczacılık Fakültesi Yayınları, No.40, sayfa.520.
- [63] Nowak, R. M., Paradiso, J.N., 1983, Walker’s Mammals of the World, The Johns Hopkins University Press, London, 4<sup>th</sup> edition, vol.II, pp. 569-860.
- [64] Glutril ilacının prospektüsü 19.03.1974 – 118/17.
- [65] Davis, P. H., 1984, Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburg, 1, 567 p.
- [66] Anonim, 1996. 8000 Yıllık Müthiş Bir Serüven .Komili Zeytin Yağı Tanıtım Kitapçığı, İstanbul, 23 sayfa.
- [67] Briante, R., La Cara, F., Febbraio, F., Barone, R., Piccialli, G., Carolla, R., Mainolfi, P., De Napoli, L., Patumi, M., Fontanazza G. and Nucci, R., 2000. Hydrolysis of oleuropein by recombinant -glycosidase from hyperthermophilic archaeon *Sulfolobus solfataricus* immobilised on chitosan matrix. *J. Biotechnol.* 77, pp. 275–286.
- [68] Ertem, H., 1987. Boğazköy Metinlerine Göre Hititler Devri Anadolu’ sunun Florası. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Kurumu, Türk Tarih Kurumu Yayınları, VII. Diz, Sayı 65 Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, 181 sayfa.
- [69] Garibağaoğlu, M. ve Baysal, A., 1998. Kırilangıç Zeytinyağı Tanıtım Kitapçığı, İstanbul, sayfa 1-32.
- [70] Hatemi H.H., Kavalalı G., Göksel S. 2003 Hypoglycemic activity of *Urtica plulifera* in streptozotocin-diabetic rats Journal of Ethnopharmacology 84, pp 241-245.
- [71] Bayazit V. 2002, Invitro effect of broccoli, wormwood, juniper, stinging nettle, black berry and tortoise shell extracts on colon and breast carcinomas, eosinophile and kidney adenomas and leucemia. Bulltein of Pure and Applied Sciences, 21A, 41-49.
- [72] Joung-Pyung Kim et al., 2001, Ellagic acid rhamnosides from the stem bark of *Eucalyptus globulus*. Phytochemistry, 57(4), 587-591.
- [73] Kenji Osawa et al., 1995, Eucalytone from *Eucalyptus globulus*. Phytochemistry, 40(1), 183-184.
- [74] Kwang-Geun, L. and Takayuki, S., Antioxidant activities of volatile components isolated *Eucalyptus* species.
- [75] Moore, M., 1995, Herbal Materia Medica 5.0, Southwest School of Botanical Medicine.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)

- [76] Moore, M. 1989 *Medicinal Plants of the Desert and Canyon West*, Museum of New Mexico Press, Santa Fe.
- [77] Omar A. Rashwan, 2002, New phenylpropanoid glikosides from *Eucalyptus mocolata*. *Molecules*, 7, 75-80.
- [78] Carmen , M.C., Lázaro, M.L. , Agudo, M.A. , Eduardo Navarro Juan Trujillo and María Jesús Ayuso, 2001. A cytotoxic diarylheptanoid from *viscum cruciatum*. *Phytochemistry*, Volume 58, Issue 4 , , Pages 567-569.
- [79] Capernaros, Z. 1994 The Golden Bough: The Case for Mistletoe, in *European Journal of Herbal Medicine*, Vol. 1, No. 1, 1994.
- [80] Ody, P. 1993 *The Herb Society's Complete Medicinal Herbal*, Dorling Kindersley, London.
- [81] Taek Joon Yoon , Yung Choon Yoo, Tae Bong Kang, Erk Her, Sung-Hoon Kim, Kabsu Kim, Ichiro Azuma and Jong Bae Kim, 2001. Cellular and humoral adjuvant activity of lectins isolated from Korean mistletoe. *International Immunopharmacology*, Volume 1, Issue, Pages 881-889.
- [82] Davis, P. H. , 1984, *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Edinburg, 1, 567 p.
- [83] Raffaella , B., Francesco La Cara, Ferdinando Febbraio, Maurizio Patumi and Roberto Nucci, 2002. Bioactive derivatives from oleuropein by a biotransformation on olea europeaa leaf extracts. *Journal of Biotechnology*. Volume 93, Issue 2 , 14, Pages 109-119.
- [84] Visioli, F., Bellesta S Galli C, Oleuropein, the bitter principle of olives , enhances nitric oxide production in mouse macrophages. *Life Science* 62 (6), 541-546.
- [85] Visioli, F., Gaulli C., 1994, Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Science*, 55(24).
- [86] Manuel , J.A. , Alicia N. Sa´nchez Riera , Alfredo Grau , Sara S. Sa´nchez , 2001 , Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallantus sonchifolius* (yacon) leaves in normal and diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology* 74, pp.125–132.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] Özdoğan, A., R. Yanardağ, Ö. Özsoy, F. Öktem, F. Oğuz, H.M. Yener, S. Erdamar, 2002. Diabetik Sıçanlarda Ağız Mukozasındaki Histopatolojik Değişiklikler. *Türk Otolarengoloji Arşivi*, 40(3): 180-184.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)**

- [90] Petlevski , R. , Had M.İ., Slijep, M.E. and Jureti, D., 2001,Effect of `antidiabetis' herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. Journal of Ethnopharmacology. Volume 75, Issues 2-3, Pages 181-184.
- [91] 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.
- [92] Bayazıt, V., 1989 a, Hayvani ve nebati proteinlerin ve yağların erkek tavşanlarda plazma ve karaciğerde protein ve çeşitli lipit fraksiyonlarına ve performansa etkileri. Doktora Tezi, S.Ü. Fen. Bil. Enst., Biyoloji Ana Bil. Dalı, Konya, 175 p.
- [93] Steel, R. G. D. and Torrie, J.H., 1960 , Principles and procedures of statistics, Mc Graw-Hill Company, New York, 481 p.
- [94] Gökhuñ , İ.H. , 1977 , Açlıkta kobay karaciğeri protein miktarı ile laktad dehidrojenaz enziminin aktivitesinde meydana gelen değışikliklerin araştırılması. Ankara Üniversitesi , Tıp Fakültesi Mecmuası , 30 , 2 , 477- 484.
- [95] Mills, S., 1994, The Complete Guide to Modern Herbalism, Thorsons, Great Britain.
- [96] Hoffmann, D. 1990 *The New Holistic Herbal*, Second Edition, Element, Shaftesbury.