



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

STREPTOZOTOCİN İLE İNDÜKLENMİŞ DİABETİK RAT MODELİNDE *RHEUM RİBES*
BİTKİSİNİN PANKREAS METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Neda AMİRİ

Danışman

Prof. Dr. Halil KÜTÜK

II. Danışman

Prof. Dr. Cevat NİSBET

SAMSUN

2021

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI



STREPTOZOTOCİN İLE İNDÜKLENMİŞ DİABETİK RAT MODELİNDE *RHEUM RİBES*
BİTKİSİNİN PANKREAS METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Neda AMİRİ

Danışman

Prof. Dr. Halil KÜTÜK

II. Danışman

Prof. Dr. Cevat NİSBET

Bu Doktora Tez Çalışması Ondokuz Mayıs Üniversitesi PYO.FEN.1901.19.004 No'lu Proje ile desteklenmiştir.

SAMSUN

2021

TEZ KABUL VE ONAYI

Neda AMİRİ tarafından, Prof. Dr. Halil KÜTÜK ve Prof. Dr. Cevat NİSBET danışmanlığında hazırlanan “Streptozotocin İle İndüklenmiş Diabetik Rat Modelinde *Rheum Ribes* Bitkisinin Pankreas Metabolizması Üzerine Etkisinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 15.1.2021 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Halil KÜTÜK Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
Üye	Prof. Dr. Cevat NİSBET Ondokuz Mayıs Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
Üye	Prof. Dr. Erbil AĞAR Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
Üye	Prof. Dr. Deniz EKİNCİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tarımsal Biyoteknoloji Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
Üye	Doç. Dr. Aliye GEDİZ ERTÜK Ordu Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
Üye	Dr. Öğr. Üyesi. Şükriye ÇAKMAK Sinop Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü		<input type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY

... / ... / ...

Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım yüksek lisans/doktora/sanatta yeterlik tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

İmza

07/12 / 2020

Öğrenci Adı SOYADI

Neda AMİRİ

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : Streptozotocin İle İndüklenmiş Diabetik Rat Modelinde *Rheum Ribes* Bitkisinin Pankreas Metabolizması Üzerine Etkisinin Araştırılması

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafındantarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 27

Tek kaynak oranı : % 5 çıkmıştır.

İmza

15 /01 / 2021

Danışman Adı SOYADI

Prof. Dr. Halil KÜTÜK

Özet

STREPTOZOTOCİN İLE İNDÜKLENMİŞ DİABETİK RAT MODELİNDE *RHEUM RİBES* BİTKİSİNİN PANKREAS METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Neda AMİRİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

Doktora,12/2020

Danışman : Prof. Dr. Halil KÜTÜK

II. Danışman : Prof. Dr. Cevat NİSBET

Bu çalışmada *Rheum ribes*'in aktif fenolik bileşenlerinin kalitatif ve kantitatif analizleri yapıldı. Diğer taraftan kullanılan *Rheum ribes* ekstraktının diyabet sağaltımındaki etkisini klinik gözlem, biyokimyasal ve histopatolojik verileri ile ortaya konuldu. *Rheum ribes* bitkisinin yapısında baskın fenolik bileşik olarak rutin (922.93 mg/kg), gallikasit (90.04 mg/kg) ve kuersetin (16.83 mg/kg) bulundu. Diğer taraftan Protokatekuikasit etil ester (0.070 mg/kg), naringenin (0.229 mg/kg) ve gentisik asit (0.343 mg/kg) ise eser miktarda tespit edildi. Standart olarak kullanılan diğer fenolik bileşikler 4-Hidoksibenzaldehit, Çikoric asit, Kumarin, Hesperidin, Kuersetin-3-glikozit ve Vanilik asit ise tespit edilemedi. *Rheum ribes*'in fenolik bileşiklerini diğer antidiyabetik bitkiler ile kıyaslandığında, bu yönüyle zayıf olduğu söylenebilir.

Çalışmanın deneysel aşamasında diyabet oluşturduktan sonra 32 gün boyunca belirli aralıklarla kan glikoz düzeyleri ölçülerek gözlemlendi. Kontrol grubunda ratların kan glikoz düzeyleri 65-150 mg/dL aralığında değişmesine karşın DM oluşturulan tüm gruplarda kan glikoz düzeyleri tedavi boyunca 200 mg/dL'den yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.005$). Çalışmanın biyokimyasal verileri incelendiğinde kontrol grup ile deney grupları arasında GLU, ALT, Creatin, TG, ALP ve VLDL'ye göre farklılık olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan Eliza analiz sonuçlarına göre 1. ve 2. Deney gruplarda TNF- α (6.75 ± 4.68 , $2.12 \pm 1.7t1$), İL-1 (35.33 ± 19.91 , 33.12 ± 27.56) düzeyini kontrol gruba (31.27 ± 21.63 , 59.09 ± 22.77) nazaran daha düşük

olduğu ortaya konuldu. Denemenin patolojik çalışmasında gruplardaki ratlardan alınan pankreas örneklerindeki doku hasarı semikantitatif ve kantitatif olarak derecelendirildi. İncelenen tüm gruplar arasında en geniş Langerhans adacık yüzey alanının Kontrol grubunda ($47.51 \pm 20.64 \text{ mm}^2$) görüldü. Diğer yandan, deney gruplarında Langerhans adacık yüzey alanının kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde azaldığı belirlendi ($p < 0.0001$). Yapılan mikroskopik analizlerde deney gruplarında Langerhans adacıklarındaki hücrelerde belirgin bir vakuoler dejenerasyon ile hücre çekirdeklerinde piknoz ve karyoreksis gibi dejeneratif değişiklikler görüldü.

Çalışmanın klinik, biyokimya ve patolojik bulguları *Rheum ribes* ekstraktının Streptozotosin ile indüklenmiş DM modelinde (Tip I) kan glikoz düzeyinin düşürülmesinde etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Buna karşı İnsülin direncinin azalmasında etkili olabileceği, bu yönüyle metabolik sendrom ve Tip II diabet sağıtımında denenebileceği kanısı hasıl olmuştur.

Anahtar Szcukler : *Rheum ribes*, Pankreas, Diyabetes mellitus

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF *RHEUM RIBES* PLANT ON PANCREAS METABOLISM IN DIABETIC RAT MODEL INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN

Neda AMİRİ

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Ph.D., 12/2020

Supervisor : Prof. Dr. Halil KÜTÜK

Supervisor: Prof. Dr. Cevat NİSBET

In this study, the qualitative and quantitative analysis of active phenolic components of *Rheum ribes* were measured. On the other hand, the effect of *Rheum ribes* extract on diabetes treatment was demonstrated with clinical observation, biochemical and histopathological data. Rutin (922.93 mg/kg), Gallic acid (90.04 mg/kg) and Quercetin (16.83 mg/kg) were found as the dominant phenolic compounds in the structure of the *Rheum ribes* plant. Other similar Protocataquic acid ethyl ester (0.070 mg/kg), Naringenin (0.229 mg/kg) and Gentisic acid (0.343 mg/kg) were detected. Other phenolic compounds used as standard 4-Hydroxybenzaldehyde, Chicoric acid, Coumarin, Hesperidin, Quercetin-3-glycoside and Vanilic acid could not be detected. It can be said that the phenolic compounds of *Rheum ribes* are weak with this aspect when compared to other antidiabetic plants.

In the experimental process of the study, after developing diabetes, blood glucose levels were measured and observed in specific intervals for 32 days. Although blood glucose levels of rats in the control group varied between 65-150 mg / dL, blood glucose levels were higher than 200 mg / dL in all groups in which DM was formed ($p < 0.005$). When the biochemical data of the study were examined, it was found that there was a difference between the control group and the experimental groups in terms of GLU, ALT, Creatin, TG, ALP and VLDL. On the other hand, according to Eliza analysis results, TNF- α (6.75 ± 4.68 , 2.12 ± 1.71), IL-1 (35.33 ± 19.91 , $33.12 \pm$

27.56) levels were found to be lower than the control group (31.27 ± 21.63 , 59.09 ± 22.77). In the pathological study of the trial, tissue damage in pancreatic samples taken from rats in the groups were graded semi-quantitatively and quantitatively. Among all the groups studied, the largest Langerhans islet surface area was seen in the Control group ($47.51 \pm 20.64 \text{ mm}^2$). On the other hand, it was determined that the Langerhans islet surface area was significantly decreased in the experimental groups compared to the control group ($p < 0.0001$). In the microscopic analysis, a distinct vacuolar degeneration in the cells of the Langerhans islets and degenerative changes such as pycnose and carrohexis in the cell nuclei were observed in the experimental groups.

Clinical, biochemical and pathological findings of the study revealed that *Rheum ribes* extract had no effect on lowering blood glucose level in Streptozotocin-induced DM model (Type I). On the other hand, it has been concluded that it may be effective in reducing insulin resistance, and in this respect, it can be tried in the treatment of metabolic syndrome and Type II diabetes.

Key words: *Rheum ribes*, Pancreas, Diabetes mellitus

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tezin başlangıcını oluşturan, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimim boyunca olumlu katkı ve eleştirilerinden her zaman faydalandığım OMÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Hocam Prof. Dr. Halil KÜTÜK ve Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Hocam Prof. Dr. Cevat NİSBET'e, şükranlarımı sunarım.

Organik Kimya eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Prof. Dr. Mahmut SÖZMEN, tez hazırlık aşamasında ve çalışmasında destek sağlayan, yardım ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve sorunlarımı sabırla çözüme ulaştıran Prof. Dr. Erbil AĞAR, Prof. Dr. Deniz EKİNCİ ve Öğr. Gör. Dr. Seyhan ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Tüm deneysel basamaklarda yanımda olarak benden hem fiziksel hem ruhsal desteğini esirgemeyen, iş yükümü hafifleten, deneyimleriyle beni rahatlatan, bilgi birikimlerinden faydalandığım Maryam HAJİMOHAMMADLU'a, DEHAM çalışmalarım süresince Veteriner Hekim Mustafa ERMİŞ, Veteriner Sağ.Tek. Soner GEMİCİOĞLU ve S. Sinan BERK ve Sercan İNCE' ye katkı ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bana hayatın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim sırasında da desteğini esirgemeyen en değerlilerim, canım anneme, babama, kardeşlerime, ve sevgili eşim Mikail MUTLU'ya sonsuz sevgi dolu teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetis Mellitus	2
2.1.1. DiyabetinTarihçesi	2
2.1.2. Diyabetin Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması	5
2.1.4. Patogenezi	9
2.1.5. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	9
2.1.6. Diyabetik Acil Durumlar	11
2.1.7. Teşhis	12
2.1.8. Diyabetin Tedavisi	13
2.1.9. Hayvanlarda DM	15
2.1.10. Araştırma	16
2.1.11. Ana Klinik Denemeler	16
2.1.12. Fitoterapi	17
2.1.13. Fenolik Bileşenler	17
2.1.14. Klinik Testler	21
2.1.15. Kullanım Yaygınlığı	22
2.1.16. Bitki Üzerine Hazırlıklar	22
2.1.17. Güvenlik	24
2.2. Pankreas ve Pankreasın Yapısı	26
2.2.1. Pankreasın Mikroanatomisi	27
2.2.2. Pankreasın Gen ve Protein Ekspresyonu.....	28
2.2.3. Pankreasın Fonksiyonları.....	28
2.2.4. Kan Şekeri Regülasyonu.....	28
2.2.5. Sindirim.....	29
2.2.6. Pankreasın Klinik Önemi.....	31
2.3. Işgın Bitkisi	33
2.3.1. Işgın Tanıtımı.....	33
2.3.2. Işgının Yayılışı.....	34
2.3.3. Işgının Adlandırılması.....	35
2.3.4. Işgının Kimyasal İçeriği.....	36
2.3.5. Işgının Uçucu Yağ Asitleri.....	37
2.3.6. Işgının Halk Arasında Kullanımı.....	37

2.3.7. Işığın Üzerinde Birkaç Çalışma.....	42
2.3.8. Deneysel Diyabet ve Streptozotosin.....	45
3. MATERYAL VE METOT.....	47
3.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	47
3.2 Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar.....	47
3.3 Materyal Temini	47
3.4 <i>Rheum ribes</i> Solüsyonun Hazırlanması.....	49
3.5 Streptozotosinin (STZ), Uygulamaya Hazırlanması.....	49
3.6 Diyabet Modelinin Oluşturulması.....	49
3.7 Deneme Gruplarının Oluşturulması.....	50
3.8 Deney ve Kontrol Gruplarında Kanda Solüsyon Uygulamaları.....	50
3.9 Sakrifikasyon Yöntemi.....	50
3.10 Analizler.....	51
3.10.1 <i>Rheum ribes</i> Ekstraktının Kimyasal Analizleri.....	51
3.10.2 Biyokimyasal Analizleri.....	52
3.10.3 Histopatoloji Analizleri.....	52
3.11 İstatistiksel Analizi.....	53
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	54
4.1. Kimyasal Analizleri.....	54
4.1.1. Fenolik Bileşik Analizi Metod Parametreleri.....	54
4.2. Klinik Gözlem Bulgular.....	69
4.3. Biyokimyasal Test Analizleri.....	74
4.3.1. Kreatinine (CRE) Düzeylerin Ölçümleri.....	77
4.3.2. Aspartate Aminotransferase (AST) Düzeylerinin Ölçümleri.....	77
4.3.3. Alanine Aminotransferase (ALT) Düzeylerinin Ölçümleri.....	77
4.3.4. Kolesterol Düzeylerinin Ölçümleri.....	77
4.3.5. Trigliserid (TG) Düzeylerinin Ölçümleri.....	78
4.3.6. Alkalen Fosfataz (ALP) Düzeylerinin Ölçülmesi.....	78
4.3.7. Kreatine Kinase (CK) Düzeylerinin Ölçümleri.....	78
4.3.8. Amilaz Düzeylerinin Ölçümleri.....	78
4.3.9. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Düzeylerinin Ölçümleri.....	79
4.3.10. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Düzeylerinin Ölçümleri.....	79
4.3.11. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Düzeylerinin Ölçümleri.....	79
4.3.12. Total Protein (TP) Düzeylerin Ölçümleri.....	79
4.4. ELİSA Analiz Sonuçları.....	81

4.5. Histopatoloji Bulgular.....	84
4.5.1. Mikroskopik Bulgular.....	85
4.6. TARTIŞMA.....	91
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	96
KAYNAKLAR.....	97
ETİK KURUL KARARI.....	118
ÖZ GEÇMİŞ.....	119

1. GİRİŞ

Günümüzde Diyabetes Mellitus (DM) gerek ülkemizde gerekse dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu hastalık akut ve kronik komplikasyonlara neden olmaktadır. Tip 2 diyabet oluşumunda iki önemli mekanizma rol oynar. Birincisi pankreastan salgılanan insülinin hücre içine girememesi, ikincisi ise pankreasın insülin üretiminin azalması. Tip 2 diyabette insülinin hücre içine girememesi insülin direnci olarak isimlendirilir. İnsülinin hücre içine girememesi sonucu, hücrenin enerji kaynağı olan glikoz da hücre içine giremez, kanda birikir ve kan şekeri yükselir. Bir süre sonra pankreastan insülin salgısı azalmaya başlar ve diyabet tablosu oluşmaya başlar.

Diyabet tedavisi üzerine çeşitli çalışmaların varlığına rağmen bu konu ile ilgili tartışmalar halen sürmektedir. Diyabetli hastalarda kan şekeri düzeyinin düşürmesine yönelik bir kompozisyona olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği, ilgili alanda daha ileri araştırmaları zorunlu kılmaktadır. Dünyanın pek çok yerinde çeşitli bitkiler, diyabet tedavisi için geleneksel yöntemlerle kullanılmakta, kullanılan bu geleneksel bitki tedavilerinin bir kısmı bilimsel çevrelerce dikkate alınmakta ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu alandaki çalışmaları desteklemektedir.

Bu tez çalışmasında streptozotosin ile oluşturulan diyabetik ratlarda meydana getirilen pankreas metabolizması üzerine *Rheum ribes*'in sulu ekstraktı ile tedavi edici etkinliğinin araştırılması ve meydana gelen değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda *Rheum ribes* içerikli doğal materyalin kullanımı ile diyabetli hastalarda azalmayan kan şekeri düzeyinin rejeneratif tedavisinde kullanılabilecek yeni materyalin klinik kullanımına destek vermeyi hedeflemiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetis Mellitus

Diyabetis mellitus (DM) pankreasın langerhans adacıklarından salgılanan kan glikoz düzeyini ayarlayan insülin hormonunun eksikliği sebebiyle meydana gelen, uzun dönemde dejeneratif komplikasyonlara yol açabilen kronik ve metabolik bir hastalıktır. İnsan yaşam kalitesini olumsuz etkileyen DM, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), en az 366 milyon kişinin diyabetli olduğunu ve bu sayının 2030 yılında yaklaşık 552 milyona ulaşacağını belirtmiştir (Wild vd., 2004). Türkiye’de ise yaklaşık 7.9 milyon insanın diyabet hastası olduğu bildirilmiştir (Whiting vd., 2011). Bu hastalık hem dünyada ve hem ülkemizde prevalansı hızlı bir şekilde artmaktadır (Tao vd., 2015).

Diyabetin gelişmesinin en önemli nedeni pankreasın beta-hücrelerinden insülin salgılanmanın bozukluğudur. Tüm diyabet tiplerin temel özelliği hiperglisemidir. Diyabet, pankreasın yeterli insülin üretememesinden kaynaklanan ve genetik olan (Tip 1), diğeri ise hücrelerin insüline düzgün cevap veremediği bir durum olan insülin direnci ile başlayan (Tip 2), diye ikiye ayrılırlar (Shoback ve Gardner, 2011).

2.1.1. Diyabetin Tarihçesi

Diyabet tarif edilen ilk hastalıklardan biridir, MÖ 1500, "idrarın çok fazla boşaltılmasından" bahsediyor. Ebers papirüsü, bu gibi durumlarda bir içki alınması için bir öneri içerir. Aynı zamanda Hintli doktorlar hastalığı tanımladı ve idrarın karıncaları çekeceğini belirterek onu madhumeha veya "bal idrarı" olarak sınıflandırdı (Jacob, 2015).

"Diyabet" veya "geçmek" ilk kez MÖ 230'da Memphis'in Yunan Apollonius'u tarafından kullanılmıştır. Hastalık Roma imparatorluğu döneminde nadir görülüyordu ve Galen kariyeri boyunca sadece iki vaka gördüğünü söyledi. Bu muhtemelen eskilerin diyetine ve yaşam tarzına veya klinik semptomların hastalığın ileri aşamasında gözlemlenmesinden kaynaklanmaktadır. Galen, hastalığa "idrarda ishal" adını verdi (ishal urinosa) (Laios vd., 2012).

Diyabete ayrıntılı atıfta bulunarak ayakta kalan en eski eser, Kapadokya Aretaeus'udur (MS 2. veya 3. yüzyılın başı). Nem ve soğukluğa attettiği "Pnömatik Okulu" inançlarını yansıtan semptomları ve hastalığın seyrini anlattı (Laios vd., 2012).

İki tip diyabet ilk kez Hintli doktorlar Sushruta ve Charaka tarafından 400-500 CE'de bir tür gençlikle, diğer tür aşırı kilo ile ilişkili olarak ayrı koşullar olarak tanımlandı. "Mellitus" veya "balıdan" terimi, durumu sık idrara çıkma ile ilişkili olan diyabet insipidusundan ayırmak için 1700'lerin sonunda Briton John Rolle tarafından eklenmiştir. Kanadalı Frederick Banting ve Charles Herbert Best'in 1921 ve 1922'de insülini izole ettiği ve saflaştırdığı fakat 20. yüzyılın başlarına kadar etkili tedavi geliştirilememiştir. Bunu 1940'larda uzun etkili insülin NPH gelişimi izledi.

Arkeolojik kanıtlar, şifalı bitkilerin kullanımının yaklaşık 60.000 yıl önce Paleolitik çağa dayandığını gösteriyor. Bitkisel ilaçların yazılı delilleri, bitki listelerini derleyen Sümerlere kadar 5000 yıl öncesine dayanıyor. Bazı antik kültürler, bitkiler ve bitkilerin tıbbi kullanımları hakkında bitki adı verilen kitaplarda yazdılar. Eski Mısır'da, mezar türlerinde betimlenen Mısır tıbbi papirüsünde veya az miktarda ot içeren tıbbi kavanozlarda bulunan nadir durumlarda şifalı bitkilerden bahsedilir (Nunn, 2002). Eski Mısır'daki en eski, en uzun ve en önemli tıbbi papiriler arasında Ebers Papirüs M.Ö. 1550 yıllarına dayanır ve çoğunlukla bitki kökenli 700'den fazla bileşiği kapsar (Atanasov vd., 2015). Bilinen en eski Yunan bitkileri, M.Ö. 4. yüzyılda Yunan Historia Plantarum'da, M.Ö. 3. yüzyılda yazmış olan Carystus Piskoposlarından ve M.Ö. 1. yüzyılda Krateuas'tan yazan Eresos Theophrastus'tan geliyor. Bu eserlerin sadece birkaç kısmı bozulmadan sağlam kalmayı başardı, ancak geri kalanlardan, bilgilerin Mısır bitkileri ile çakıştığını belirtti (Robson, 2009). Herbalizm için kullanılacak tohumlar, Shang Hanedanlığı'ndan çıkan Bronz Çağı Çin'in arkeolojik alanlarında bulunmuştur (M.Ö. 1600–1046). Eski bir Çin tıbbi metni olan Huangdi Neijing'da belirtilen 224 bileşiğin yüz tanesi şifalı bitkilerdir. Otlar ayrıca yaygın olarak, hastalıkların temel tedavisinin diyet olduğu antik Hindistan'ın geleneksel tıbbında da yer almıştır. Aslen Yunanca olan Pedanius Dioscorides (c. 40-90 MS) tarafından Yunanca yazılmış olan De Materia

Medica, bir Yunan doktor, farmakolog ve botanikçi olan Kilikya, 1600'lere kadar 1500 yıl boyunca kullanılan bitkisel yazılara bir örnektir.

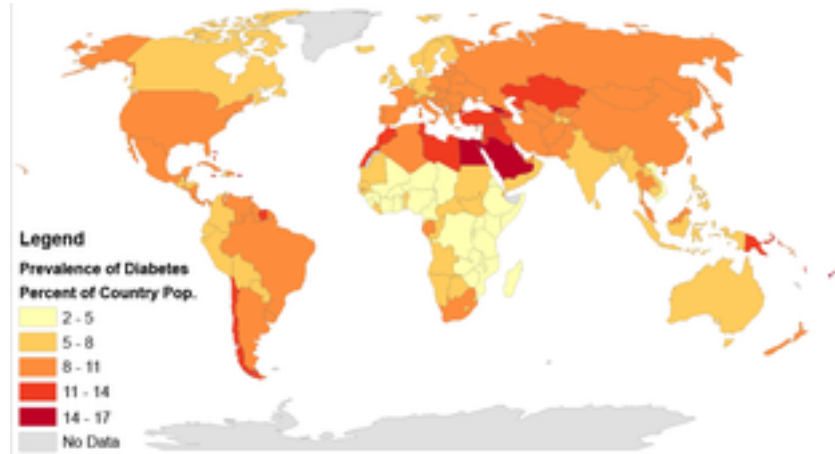
2.1.2. Diyabetin Epidemiolojisi

2016 yılında 422 milyon kişi (WHO, 2016), 2013'de, 382 milyon kişiden fazla (Shi ve Hu, 2014) ve 1980 yılında 108 milyon kişiden fazla (WHO, 2016), dünya çapında diyabet hastalığına yakalanmıştır (Şekil 2.1). Küresel popülasyonun değişen yaş yapısını hesaba katan, diyabet prevalansı erişkinlerde %8.5 iken, 1980'de neredeyse %4.7 oranını ikiye katlamaktadır (WHO, 2016). Tip 2 vakaların yaklaşık % 90'ını oluşturur (Williams, 2011; Vos vd., 2012). Bazı veriler erkek ve dişi arasındaki verilerin kabaca aynı olduğunu gösteriyor (Vos vd., 2012). Fakat çoğu popülasyonlarda daha çok Tip 2 vakaları erkeklerde görülmüştür. Bu değişkenlik büyük ihtimal ile insülin duyarlılığının erkek ve dişilerde farklı olmasına, obezitenin sonuçlarına, bölgesel yağ yoğunlaşmasına, yüksek tansiyona dayanıyor (Gale ve Gillespie, 2001; Meisinger vd., 2002).

Dünya Sağlık Örgütü, diyabetis mellitus'un 2012'de 1.5 milyon ölümlerle sonuçlandığını ve bunun 8'inci ölüm nedeni olduğunu tahmin ediyor (WHO, 2013). Bununla birlikte, dünya genelinde 2.2 milyon ölüm, yüksek kan glikozuna ve artmış kardiyovasküler hastalık riskine ve diğer ilişkili komplikasyonlara (Örn. Böbrek yetmezliği) bağlıdır; bu, genellikle erken ölüme yol açan ve sıklıkla diyabet yerine ölüm sertifikalarında altta yatan neden olarak listelenmiştir (WHO, 2016; Public Health Agency of Canada, 2011). Örneğin, 2014'te Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), diyabetin, doğrudan veya dolaylı olarak diyabete atfedilebilecek toplam ölüm sayısını tahmin etmek için modellemeyi kullanarak, dünya genelinde 4.9 milyon ölümlerle sonuçlandığını tahmin etti (İDF Diabetes Atlas, 2013).

Diyabetes mellitus dünya çapında görülür, ancak daha gelişmiş ülkelerde daha yaygındır (özellikle Tip 2). Ancak oranlardaki en büyük artış, diyabetik ölümlerin %80'inden fazlasının meydana geldiği düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmüştür (Mathers ve Loncar, 2006). En hızlı prevalans artışının, diyabetli kişilerin çoğunun 2030'da yaşayacağı Asya ve Afrika'da gerçekleşmesi beklenmektedir (Wild vd., 2004). Gelişmekte olan ülkelerdeki oranlardaki artış, artan hareketsiz yaşam tarzları, daha az fiziksel talep

gerektiren işler ve enerji bakımından yüksek fakat besin bakımından fakir olan (çoğunlukla yüksek) gıdaların alımının artmasıyla işaretlenmiş olan küresel beslenme geçişi de dahil olmak üzere kentleşme ve yaşam tarzı değişikliklerini izlemektedir. Şeker ve doymuş yağlarda, bazen “Batı tarzı” diyet olarak adlandırılır (WHO, 2016; Wild vd., 2004). Küresel diyabet prevalansı 2013 ve 2035 arasında %55 artabilir (WHO, 2016).



Şekil 2.1. 1.000 kişi başına 2014 yılında dünya genelinde diyabet oranları. Dünya çapında prevalans % 9.2 dir (WHO, 2016)

2.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması

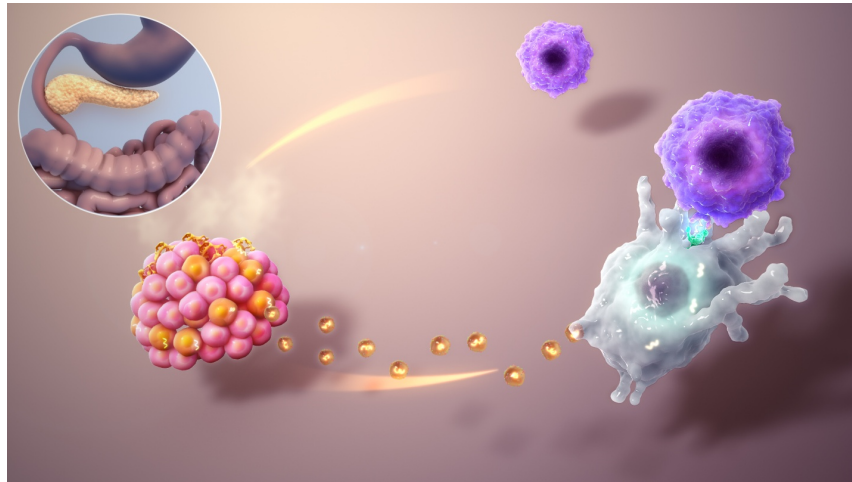
Dünya sağlık örgütü (WHO) diyabeti, Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabet olarak üç gruba ayırmaktadır (WHO, 2014).

Tip 1 diabetes mellitus (insüline bağımlı diyabet)

Tip 1 diyabetes mellitus, pankreas adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin kaybıyla karakterize edilir ve insülin eksikliğine yol açar. Bu tip ayrıca immün aracılı veya idiyopatik olarak sınıflandırılabilir. Tip 1 diyabetin çoğunluğu, T hücresi aracılı bir otoimmün saldırının, beta hücrelerinin ve dolayısıyla insülin kaybına yol açtığı immün aracılı niteliktedir (Rother, 2007). Kuzey Amerika ve Avrupa'da diyabet mellitus vakalarının yaklaşık %10'una neden olmaktadır. Etkilenen kişilerin çoğu aksi halde sağlıklıdır ve başlangıçta sağlıklı bir kiloya sahiptir. İnsüline hassasiyet ve duyarlılık, özellikle erken aşamalarda, genellikle normaldir. Tip 1 diyabet çocukları veya yetişkinleri etkileyebilir, ancak geleneksel olarak "genç diyabet" olarak adlandırılmıştır, çünkü bu diyabet vakalarının çoğu çocuklarda bulunmuştur.

Kararsız diyabet veya "kırılgan" diyabet, geleneksel olarak glikoz seviyelerinde dramatik ve tekrarlayan salınımları tanımlamak için kullanılan, genellikle insüline bağımlı diyabette belirgin bir neden olmadan ortaya çıkan bir terimdir. Bununla birlikte, bu terimin biyolojik bir temeli yoktur ve kullanılmamalıdır (Merck Publishing, 2010). Yine de, Tip 1 diyabet, düzensiz ve öngörülemeyen yüksek kan şekeri seviyelerine, sıklıkla ketozise ve bazen de ciddi düşük kan şekeri seviyelerine eşlik edebilir. Diğer komplikasyonlar arasında düşük kan şekeri, enfeksiyon, gastroparezi (diyet karbonhidratlarının düzensiz bir şekilde emilmesine yol açan) ve endokrinopatilere (örneğin, Addison hastalığı) karşı bozulmuş bir düzenleyici cevap bulunmaktadır (Merck Publishing, 2010). Bu olayların, Tip 1 diyabetli kişilerin %1 ila %2'sinden daha fazla görülmeye başladığına inanılmaktadır (Dorner vd., 1997).

Tip 1 diyabet, diyabet riskini etkilediği bilinen belirli HLA genotipleri dahil olmak üzere çoklu genlerle kısmen miras alınır. Genetiğe duyarlı kişilerde diyabetin başlangıcı, viral bir enfeksiyon veya diyet gibi bir veya daha fazla çevresel faktör tarafından tetiklenebilir (Petzold vd., 2015). Birkaç virüs bulaşmıştır, ancak bugüne kadar insanlarda bu hipotezi destekleyen kesin kanıtlar yoktur (Butalia vd., 2016). Diyet faktörleri arasında, elde edilen, gliadinin (glütende mevcut bir protein), Tip 1 diyabet gelişiminde rol oynayabileceğini, ancak mekanizmanın tam olarak anlaşılmadığını göstermektedir (Serena vd., 2015) (Şekil 2.2).



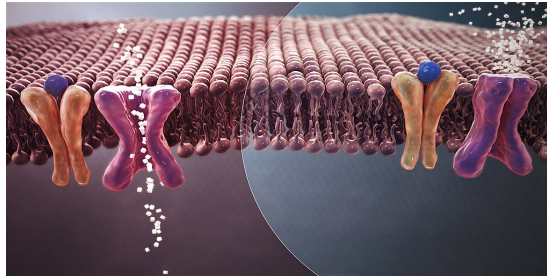
Şekil 2.2. Tip 1 diyabette otoimmün atak (Visser vd., 2009)

Tip 2 diyabetes mellitus (insüline bağımlı olmayan diyabet)

Tip 2 DM, nispeten düşük insülin sekresyonu ile kombine edilebilecek insülin direnci ile karakterizedir (Shoback ve Gardner, 2011). Vücudun dokularının insüline hatalı tepkisi, insülin reseptörünü kapsadığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, spesifik kusurlar bilinmemektedir. Bilinen bir kusur nedeniyle diyabetes mellitus vakaları ayrı ayrı sınıflandırılır. Tip 2 DM en sık görülen diyabetes mellitus türüdür (WHO, 2013) (Şekil 2.3).

Tip 2'nin erken döneminde baskın anormallik insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Bu aşamada, yüksek kan şekeri, insülin duyarlılığını artıran veya karaciğerin glikoz üretimini azaltan çeşitli önlemler ve ilaçlar ile tersine çevrilebilir. Tip 2 DM temel olarak yaşam tarzı faktörleri ve genetiğinden kaynaklanmaktadır (Riserus vd., 2009). Obezite (30'dan büyük bir vücut kitle indeksi ile tanımlanan), fiziksel aktivite eksikliği, zayıf beslenme, stres ve kentleşme dahil olmak üzere Tip 2 DM'nin gelişimi için bir takım yaşam tarzı faktörlerinin önemli olduğu bilinmektedir (Williams, 2011). Vücut yağının fazlalığı, Çin ve Japon kökenli kadınların vakalarının % 30'u, Avrupa ve Afrika kökenli insanların vakalarının % 60-80'i ve Pima yerlileri ve Pasifik Adalarının % 100'ü ile ilişkilidir. Obez olmayanlar bile sıklıkla yüksek bel kalça oranına sahiptir (Shoback ve Gardner, 2011).

Diyet faktörleri ayrıca Tip 2 DM gelişme riskini de etkiler. Aşırı şekerli tatlandırılmış içeceklerin tüketimi, risk artışı ile ilişkilidir (Malik vd., 2010). Diyetteki yağların türü de önemlidir; doymuş yağlar ve trans yağlar riski artırır ve çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ riski azaltır (Riserus vd., 2009). Çok sayıda beyaz pirinç ve diğer nişastaları yemek, diyabet riskini artırabilir (Hu vd., 2012). Fiziksel aktivite eksikliğinin vakaların % 7'sine neden olduğuna inanılmaktadır (Lee vd., 2012)(Tablo 2.1).



Şekil 2.3. Azalan insülin sekresyonu ve emilimi, kanda yüksek glikoz içeriğine yol açar (WHO, 2013).

Tablo 2.1. Tip 1 ve 2 diyabetin karşılaştırılması(Williams, 2011)

Özellik	Tip 1 diyabet	Tip 2 diyabet
Başlangıç	Ani	Kademeli
Başlangıçtaki yaş	Çoğunlukla çocuklarda	Çoğunlukla yetişkinlerde
Vücut ölçüsü	İnce ya da normal	Genellikle obez
Ketoasidoz	Ortak	Nadir
Otoantikolar	Genellikle	Yok
Endojen insülin	Düşük veya yok	Normal, azalmış veya artırıldı
Uyum tek yumurta ikizlerinde	%50	%90
Yaygınlık	~%10	~%90

Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), göreceli olarak yetersiz insülin sekresyonu ve yanıt verme yeteneğinin bir kombinasyonunu içeren, birçok bakımdan Tip 2 DM'ye benzer. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 2-10'unda görülür ve doğumdan sonra iyileşebilir veya kaybolabilir. Bununla birlikte, hamilelikten sonra GDM'li kadınların yaklaşık % 5-10'unda DM, en sık Tip 2 olduğu saptanmıştır. GDM tamamen tedavi edilebilir, ancak hamilelik boyunca dikkatli bir tıbbi gözetim gerektirir. Yönetim diyet değişiklikleri, kan şekeri izlemesi içerebilir ve bazı durumlarda insülin gerekli olabilir (Lawrence, 2008).

Geçici olmasına rağmen, tedavi edilmemiş GDM fetüsün veya annenin sağlığına zarar verebilir. Bebeğe yönelik riskler makrozomi (yüksek doğum ağırlığı), doğuştan kalp ve merkezi sinir sistemi anormallikleri ve iskelet kası malformasyonlarını içerir. Bir fetüsün kanındaki artan insülin seviyeleri fetal yüzey aktif madde üretimini inhibe edebilir ve bebek solunum sıkıntısı sendromuna neden olabilir. Yüksek bir kan bilirubin seviyesi kırmızı kan

hücresi tahribatından kaynaklanabilir. Ağır vakalarda, en sık vasküler bozukluk nedeniyle plasental perfüzyonun zayıf bir sonucu olarak perinatal ölüm meydana gelebilir. Omuz distosisi gibi belirgin fetal distress veya makrozomi ile ilişkili artmış yaralanma riski varsa sezaryen yapılabilir (Avery ve Mead, 1959).

2.1.4. Patogenezi

Tip 1 diyabet pankreas β -hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu sonucu gelişen ve genellikle mutlak insülin eksikliğine kadar ilerleyen bir hastalıktır. Klasik olarak çocukluk çağında ve gençlerde akut biçimde ortaya çıkar, fakat bazen erişkin yaşlarda yavaş seyirle de ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabet tanısı konulmuş erişkin hastaların bir alt grubunda (yaklaşık %12'sinde) dolaşımda adacık hücresi sitoplazmik antikoları (ICA) ve daha sıklıkla glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD) otoantikoları saptanmaktadır. Bu vakalar önceleri Tip 1.5 diyabetli olarak bildirilmişlerdir, ama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre, yetişkinlerde latent otoimmün diyabet olarak (LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults) isimlendirilmektedirler. Bu hastalarda kilo kaybı, düşük C-peptid konsantrasyonu, kalıcı ICA ve progresif β -hücre kaybı görülmekte, yüksek sıklıkta da HLA-DR3 ve DR4 bulunmaktadır. Hastalığın tedavisi insülin replasmanı ile sağlanır (Satman ve Gurol, 2003).

2.1.5. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tüm diyabet formları uzun vadeli komplikasyon riskini artırır. Bunlar tipik olarak uzun yıllar sonra gelişir (10-20 yıl), ancak o zamandan önce teşhis almamış olanlarda ilk belirti olabilir.

Uzun vadeli ana komplikasyonlar kan damarlarına verilen hasar ile ilgilidir. Diyabet, kardiyovasküler hastalık riskini iki katına çıkarır (Sarwar vd., 2010) ve diyabetiklerde ölümlerin yaklaşık % 75'i koroner arter hastalığı nedeniyledir (O'Gara vd., 2013). Diğer makrovasküler hastalıklar, inme ve periferik arter hastalığını içerir.

Küçük kan damarlarındaki hasara bağlı diyabetin başlıca komplikasyonları gözler, böbrekler ve sinirlerdeki hasarı içerir (WHO, 2014). Diyabetik retinopati olarak bilinen gözlerin hasar görmesi, göz retinasındaki

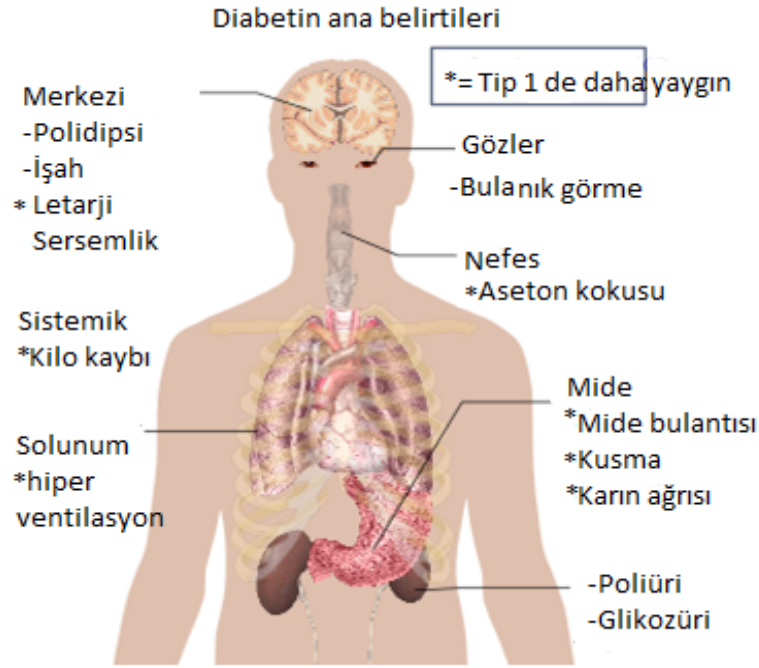
kan damarlarının hasar görmesinden kaynaklanır ve kademeli görme kaybına ve sonunda körlüğe neden olabilir. Diyabet ayrıca glokom, katarakt ve diğer göz problemleri riskini de artırır. Diyabet hastalarının yılda bir kez göz doktoruna gitmeleri önerilir (Medlineplus.gov, 2018).

Diyabetik nefropati olarak bilinen böbreklerin zarar görmesi doku yaralanmasına, idrar protein kaybına ve sonunda kronik böbrek hastalığına yol açarak bazen diyaliz veya böbrek nakli gerektirebilir. Diyabetik nöropati olarak bilinen vücudun sinirlerindeki hasar, diyabetin en sık görülen komplikasyonudur (WHO, 2014). Belirtiler, uyuşma, karıncalanma, ağrı ve cildin zarar görmesine neden olabilecek değiştirilmiş ağrı hissini içerebilir. Diyabetle ilişkili ayak problemleri (diyabetik ayak ülserleri gibi) oluşabilir ve zaman zaman amputasyon gerektiren, tedavisi zor olabilir. Ek olarak, proksimal diyabetik nöropati ağırlı kas atrofisine ve zayıflığına neden olur.

Bilişsel açık ile diyabet arasında bir bağlantı vardır. Diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında, bilişsel işlevde hastalığı olanlarda 1.2 ila 1.5 kat daha fazla düşüş görülür (Cukierman, 2005). Diyabetik olmak, özellikle insülin olduğunda, yaşlılarda düşme riskini artırır (Yang vd., 2016).

Diyabete eşlik eden hastalıklar hakkında açıklamalarda bulunan Kalli, “Diyabet çok fazla komplikasyonu olan bir hastalıktır. Eşlik ettiği birçok hastalık vardır. Kalp hastalıkları, böbrek hastalıkları, tansiyon hastalıkları diyabete genellikle eşlik eden hastalıklardandır. Aynı zamanda damar tıkanıklığına bağlı olarak ayak kesilmelerine kadar giden yan etkisinin görülmesi sebebiyle damar hastalıkları diyabete eşlik eden hastalıklardır” ifadelerini kullandı (<https://www.gazeteekspres.com/>, 2018).

2.1.6. Diyabetik Acil Durumlar



Şekil 2.4. Diyabetin en önemli semptomlarına genel bakış (Cooke ve Plotnick, 2008)

Diyabetin en önemli klasik semptomları, istenmeyen kilo kaybı, poliüri (idrara çıkma artışı), polidipsi (susuzluk artışı) ve polifajjidir (açlığın artması) (Cooke ve Plotnick, 2008) (Şekil 2.4).

Diğer bazı belirti ve bulgular, hastalığa özgü olmasalar da, diyabetin başlangıcını işaretleyebilir. Diyabetik acil durumlar düşük kan şekeri (hipoglisemi), Tip 1 ve Tip 2 DM'li kişilerde yaygındır. Çoğu vaka hafiftir ve tıbbi acil durumlar olarak kabul edilmez. Etkiler, hafif vakalarda rahatsızlık, terleme, titreme ve iştahsızlık hissinden, kafa karışıklığı, agresiflik, nöbetler, bilinçsizlik ve (nadiren) kalıcı beyin hasarı veya ölüm gibi ciddi değişikliklerde daha ciddi etkilere kadar değişebilir (Kenny, 2014; Verrotti vd., 2012). Orta derecede düşük kan şekeri, sarhoşluk ile kolayca karıştırılabilir, hızlı soluma ve terleme, soğuk, soluk cilt, düşük kan şekeri özelliği gösterir ancak kesin değildir. Hafif-orta dereceli vakalar, şeker içeriği yüksek bir şeyler yiyerek veya içerek kendi kendine tedavi edilir. Ağır vakalar bilinç kaybına neden olabilir ve intravenöz glikoz veya glukagon enjeksiyonları ile tedavi edilmelidir.

İnsanlar (genellikle Tip 1 DM'li) ayrıca, bulantı, kusma ve karın ağrısı, nefesteki aseton kokusu, Kussmaul solunumu olarak bilinen derin nefes ve

ağır vakalarda karakterize edilen bir metabolik rahatsızlık olan diyabetik ketoasidoz (DKA) bölümleri de yaşayabilirler (Kitabchi, 2009). Nadir fakat eşit derecede ciddi bir olasılık, Tip 2 DM'de daha yaygın olan ve esas olarak dehidrasyonun sonucu olan hiperosmolar hiperglisemik durumdur (HHS) (Kitabchi, 2009).

2.1.7. Teşhis

Diyabetes mellitus, tekrarlayan veya kalıcı yüksek kan şekeri ile karakterizedir ve aşağıdakilerden herhangi birinin gösterilmesi ile teşhis edilir (American Diabetes Association, 2013).

- Açlık plazma glikoz seviyesi ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)
- Plazma glikozu ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL), bir glikoz tolerans testinde (OGTT) olduğu gibi 75 gramlık bir oral glikoz yükünden iki saat sonra
- Yüksek kan şekeri ve günlük plazma glikozu belirtileri ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)
- Glise edilmiş hemoglobin (HbA1C) ≥ 48 mmol/mol (\geq % 6.5 DCCT) (Diabetes Care, 2009) (Tablo 2.2).
- Olumsuz bir yüksek kan şekeri olmadığında, pozitif bir sonuç, yukarıdaki yöntemlerden herhangi birinin farklı günde tekrarlanmasıyla doğrulanmalıdır. Ölçüm kolaylığı ve açlık testine göre prognostic bir avantaj sunmayan, ölçüm kolaylığı ve formal glikoz tolerans testinin kayda değer zaman taahhüdü nedeniyle açlık glikoz seviyesinin ölçülmesi tercih edilir (Saydah vd., 2001). Mevcut tanıma göre, diyabetes mellitus için 7.0 mmol/L (126 mg/dL) üzerindeki iki açlık glikoz ölçümü tanısal olarak kabul edilir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, açlık glikoz seviyeleri 6.1 ila 6.9 mmol/L (110 ila 125 mg/dL) olan kişilerin bozulmuş açlık glikozu olduğu düşünülmektedir. Plazma glikozu 7.8 mmol/L (140 mg/dL) veya daha yüksek, ancak 11.1 mmol/L (200 mg/dL) üzerinde olmayan, 75 gram bir oral glikoz yükünün iki saatinden sonra bozulmuş glikoz toleransına sahip olduğu kabul edilir. Bu iki prediyabetik durumdan özellikle ikincisi, tam şişmiş diyabetes mellitusa ve ayrıca kardiyovasküler hastalıklara ilerlemede önemli bir risk faktörüdür. 2003'ten beri Amerikan Diyabet Birliği (ADA), 5.6 ila 6.9 mmol/L (100 ila 125 mg/dL) bozulmuş açlık glikozu için biraz farklı bir aralık kullanmaktadır (Bartoli, 2011). Glikoz hemoglobin, herhangi bir

nedenden dolayı kardiyovasküler hastalık ve ölüm risklerini belirlemek için açlık glikozundan daha iyidir (Selvin vd., 2010).

Tablo 2.2. WHO diyabet tanı kriterleri (Vijan, 2010)

Koşul	2 saatlik glikoz	Açlık şekeri	HbA _{1c}	
Birim	mmol/L(mg/dL)	mmol/L(mg/dL)	mmol/mol	DCCT %
Normal	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<42	<6.0
Bozulmuş açlık glisemisi	<7.8 (<140)	≥6.1(≥110) & <7.0(<126)	42-46	6.0-6.4
Bozulmuş glikoz toleransı	≥7.8 (≥140)	<7.0 (<126)	42-46	6.0-6.4
Diyabetes mellitus	≥11.1 (≥200)	≥7.0 (≥126)	≥48	≥6.5

2.1.8. Diyabetin Tedavisi

Glikoz kontrolü

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar kan şekeri seviyesini düşürerek bunu gerçekleştirir. Diyabetli insanlar sıkı glikoz kontrolü (“sıkı glisemik kontrol” olarak da bilinir) sürdürdüğünde – kandaki glikoz seviyelerini normal sınırlar içinde tuttukları – böbrek problemleri ve göz problemleri gibi daha az komplikasyon yaşadıkları konusunda geniş görüş birliği vardır (Rosberger, 2013; MacIsaac vd., 2018). Bununla birlikte, bunun yaşamın sonraki dönemlerinde insanlar için maliyet açısından etkin olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır (Pozzilli vd., 2014).

Diyabetik ilaçların farklı sınıfları vardır. Bazıları *N,N*-Dimetilbiguanit gibi ağız yoluyla, diğerleri ise yalnızca GLP-1 agonistleri gibi enjeksiyonla temin edilebilir. Tip 1 diyabet, sadece normal ve NPH insülin veya sentetik insülin analoglarının bir kombinasyonu ile tipik olarak insülinle tedavi edilebilir.

N,N-Dimetilbiguanit genellikle Tip 2 diyabet için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir, çünkü mortaliteyi azalttığına dair iyi bir kanıt vardır (Ripsin vd., 2009). Karaciğerin glikoz üretimini azaltarak çalışır. Çoğunlukla ağızdan verilen diğer bazı ilaç grupları da Tip 2 DM'de kan şekerini azaltabilir. Bunlar arasında insülin salınımını artıran ajanlar (sülfonilüreler), şekerin bağırsaklardan emilimini azaltan ajanlar (akarboz), vücudu insüline daha duyarlı yapan ajanlar (Tiazolidindion) ve idrarda glikoz atılımını arttıran ajanlar (SGLT2 inhibitörleri) bulunur (Krentz ve Bailey, 2005). Tip 2 diyabette insülin kullanıldığında, başlangıçta oral ilaçlar sürerken genellikle uzun etkili bir formülasyon eklenir (Ripsin vd., 2009). Daha sonra insülin dozları glikoz hedeflerine yükseltilir (Ripsin vd., 2009; Consumer Reports, 2012).

Kan basıncı

Kardiyovasküler hastalık diyabetle ilişkili ciddi bir komplikasyon olduğundan, bazıları 130/80 mmHg'nin altında kan basıncı seviyelerini önermektedir (Nelson ve Mark, 2010). Bununla birlikte, kanıtlar 140/90 mmHg ile 160/100 mmHg arasında bir yerden daha az veya ona eşit bir desteği destekler; bu aralığın altındaki kan basıncı hedefleri için bulunan tek ek yarar, inme riskinde izole bir azalma idi ve buna, diğer ciddi beklenmeyen olay riskindeki artış da eşlik etti (Arguedas vd., 2013). 2016 yılında yapılan bir inceleme, 140 mmHg'den daha düşük bir muamele için potansiyel zarar buldu (Brunström ve Carlberg, 2016). Tansiyonu düşüren ilaçlar arasında, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI'ler), DM olanlarda sonuçları iyileştirirken, benzer ilaçlar anjiyotensin reseptörü blokerleri (ARB'ler) yapmaz (Cheng vd., 2014). Aspirin ayrıca kardiyovasküler problemleri olan kişiler için de önerilmektedir, ancak aspirinin rutin kullanımı komplike olmayan diyabette sonuçları iyileştiremedi (Pignone vd., 2010).

Cerrahlık

Obezite ve Tip 2 diyabet hastalarında kilo kaybı ameliyatı genellikle etkili bir önlemdir (Picot vd., 2009). Birçoğu normal kan şekeri seviyelerini cerrahi sonrası çok az ilaçla ya da ilaçsız koruyabilmektedir (Frachetti ve Goldfine, 2009) ve uzun süreli mortalite azalmaktadır. Bununla birlikte, ameliyattan %1'den az kısa süreli ölüm riski vardır (Colucci, 2011). Cerrahinin uygun olduğu zamanlarda vücut kitle indeksi kesimleri henüz net değildir. Hem

kilosunu hem de kan şekerini kontrol altına alamayanlarda bu seçeneğin dikkate alınması önerilir (Dixon vd., 2012).

Pankreas nakli bazen böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığı da dahil olmak üzere hastalıklarında ciddi komplikasyonları olan Tip 1 diyabet hastaları için düşünülmektedir (American Diabetes Association, 2014).

Önleme

Tip 1 diyabet için bilinen bir koruyucu önlem yoktur. Dünya çapındaki tüm vakaların % 85-90'ını oluşturan Tip 2 diyabet, normal vücut ağırlığını koruyarak, fiziksel aktiviteye girerek ve sağlıklı bir diyet tüketerek sıklıkla önlenebilir veya geciktirilebilir (WHO, 2013). Daha yüksek seviyelerde fiziksel aktivite (günde 90 dakikadan fazla) diyabet riskini % 28 azaltır (Kyu vd 2016). Diyabetin önlenmesinde etkili olduğu bilinen diyet değişiklikleri, tam tahıl ve lif açısından zengin bir diyetin sürdürülmesini ve fındık, bitkisel yağlar ve balıklarda bulunan çoklu doymamış yağlar gibi iyi yağların seçilmesini gerektirir. Şekerli içecekleri sınırlamak ve daha az kırmızı et ve diğer doymuş yağ kaynaklarını yemek de diyabetin önlenmesine yardımcı olabilir. Tütün kullanımı aynı zamanda artmış diyabet riski ve komplikasyonları ile ilişkilidir, bu nedenle sigarayı bırakma da önemli bir önleyici tedbir olabilir (Willi vd., 2007).

Tip 2 diyabet ve temel değiştirilebilir risk faktörleri (aşırı kilo, sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve tütün kullanımı) arasındaki ilişki dünyanın tüm bölgelerinde benzerdir. Diyabetin altında yatan belirleyicilerin, sosyal, ekonomik ve kültürel değişimi yönlendiren temel güçlerin bir yansıması olduğuna dair artan kanıtlar var: küreselleşme, kentleşme, nüfus yaşlanması ve genel sağlık politikası ortamı (WHO, 2005).

2.1.9. Hayvanlarda DM

Hayvanlarda diyabet en sık köpek ve kedilerde görülür. Orta yaşlı hayvanlar en sık etkilenir. Dişi köpeklerin erkeklerden iki kat daha fazla etkilenmesi muhtemeldir, bazı kaynaklara göre erkek kediler de dişilerden daha fazla eğilimlidir. Her iki türde de bütün ırklar etkilenebilir, ancak bazı küçük köpek ırklarının Minyatür Kanişler gibi özellikle diyabet gelişmesi olasıdır (Merck Veterinary Manual, 2005).

Feline diyabetes mellitus, insan Tip 2 diyabetine çarpıcı şekilde benzer. Birman cinsi, Rus Mavisi, Habeşistan ve Norveç Orman kedisi ırkları ile birlikte DM riskinde artış gösterirken, birkaç cins daha düşük risk göstermiştir. Fazla kilo ile artan kedi diyabet riski arasında bir ilişki vardır (Öhlund, 2017).

Semptomlar sıvı kaybı ve poliüri ile ilgili olabilir, ancak hastalığın seyri gizli de kalabilir. Diyabetik hayvanlar enfeksiyonlara daha yatkındır. İnsanlarda tanınan uzun vadeli komplikasyonlar hayvanlarda daha nadir görülür. Tedavi prensipleri (kilo kaybı, oral antidiyabetik, deri altı insülin) ve acil durumların yönetimi (örneğin, ketoasidoz), insanlardakine benzerdir (Merck Veterinary Manual, 2005).

2.1.10. Araştırma

Solunabilir insülin geliştirilmiştir. Orijinal ürünler, yan etkiler nedeniyle geri çekildi. Afrezza, ilaç firması MannKind Corporation tarafından geliştirilmekte olup, Haziran 2014'te ABD Genel Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Maria Rotella vd., 2013). Solunan insüline bir avantaj, daha rahat ve kullanımı kolay olabilir (Pollack, 2014). Krem şeklinde transdermal insülin geliştirilmiştir ve Tip 2 diyabetli kişiler üzerinde denemeler yapılmaktadır (Barnes, 2015).

2.1.11. Ana Klinik Denemeler

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Denemesi (DCCT), Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK) tarafından 1993 yılında New England Tıp Dergisi'nde yayınlanan klinik bir çalışmadır. Test deneklerinin hepsinde Tip 1 diyabet vardı ve o sırada standart bakım ile sıkı bir glisemik kol ve bir kontrol koluna randomize edildi; insanlar ortalama yedi yıl izlendi ve tedavide insanlar diyabetik komplikasyon oranlarını önemli ölçüde düşürdüler. O zamanlar bir dönüm noktası çalışmasıydı ve tüm diyabet formlarının yönetimini önemli ölçüde değiştirdi (Pozzilli vd., 2014).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), 1998 yılında Lancet'te yayınlanan bir klinik çalışmadır. Tip 2 diyabetli yaklaşık 3.800 kişi ortalama on yıl boyunca takip edildi ve sıkı glikoz kontrolü veya tedavisi ile tedavi edildi. Bakım standardı ve yine tedavi kolu daha iyi sonuçlar aldı. Bu,

bu durumdaki kişiler için sıkı glikoz kontrolünün ve kan basıncı kontrolünün önemini doğruladı (Pozzilli vd., 2014).

2.1.12. Fitoterapi

Bitkisel ilaç (ayrıca herbalizm), botanik çalışması ve şifalı bitkilerin kullanımınıdır. Bitkiler, insanlık tarihinin çoğunda tıbbi tedavilerin temeli olmuştur ve bu geleneksel tıp bugün hala yaygın olarak uygulanmaktadır.

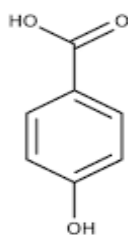
Modern tıp, kanıta dayalı farmasötik ilaçların temeli olarak bitki kaynaklı birçok bileşiği kullanır. Herbalizm, doğal kaynaklardan elde edilen bitki ve otlara modern etkinlik testi standartları uygulasa da, çok az sayıda yüksek kaliteli klinik çalışma ve saflık veya dozaj standartları vardır. Bitkisel tıbbin kapsamı bazen mantar ve arı ürünlerinin yanı sıra mineralleri, kabukları ve bazı hayvan parçalarını içerecek şekilde genişletilir.

Bitkisel ilaç aynı zamanda fitomedicine veya fitoterapi olarak da adlandırılır. Paraherbalizm, kanıtlanmamış ilaçlar veya sağlığı geliştirici ajanlar olarak rafine edilmemiş bitki veya hayvan özleri kullanmanın alternatif ve sahte bilimsel uygulamalarını tarif eder.

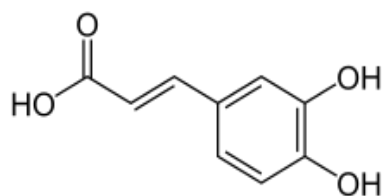
Paraherbalizm, biyolojik olarak aktif bileşikleri izole etmediği veya standartlaştırmadığı için standart farmakolojideki bitki kaynaklı ilaçlardan farklıdır; bunun yerine, çeşitli maddelerin belirli bir kaynaktan daha az işleme korunmasının daha güvenli veya daha etkili olduğu inancına dayanır - bunun için kanıt yoktur. Bitkisel besin takviyeleri en sık fitoterapi kategorisine girer (Atanasov vd., 2015).

2.1.13. Fenolik Bileşenler

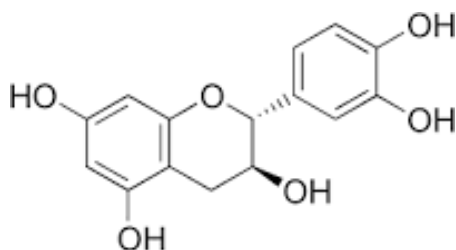
Organik kimyada, bazen fenolikler olarak adlandırılan fenoller, bir aromatik hidrokarbon grubuna doğrudan bağlanmış bir veya daha fazla hidroksil grubundan (-OH) oluşan bir kimyasal bileşikler sınıfıdır. En basit olanı fenoldür, C_6H_5OH . Fenolik bileşikler, moleküldeki fenol birimlerinin sayısına göre basit fenoller veya polifenoller olarak sınıflandırılır. Fenoller hem endüstriyel olarak sentezlenir hem de bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından üretilir (Hättenschwiler ve Vitousek, 2000). Çalışmada tespit edilen fenolik bileşenler aşağıda gösterilmektedir.



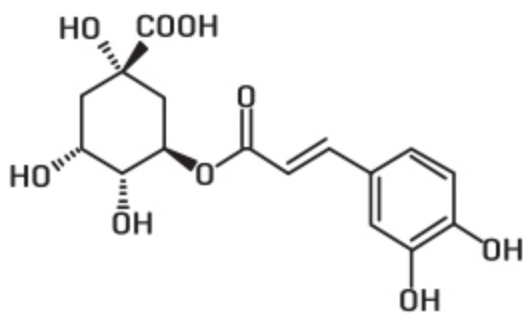
4-HBA(4-Hidroksibenzoik asit)



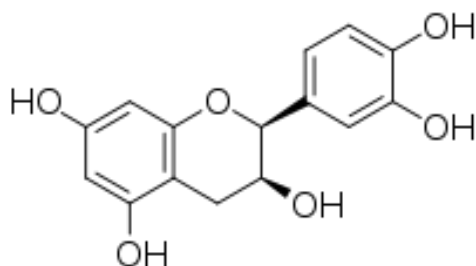
Kafeik asit
(3-(3,4-Dihidroksifenil)akrilik asit)



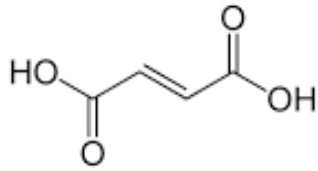
Kateşin
((2R,3S)-2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,4-dihidro-2H-kromen-3,5,7-triol)



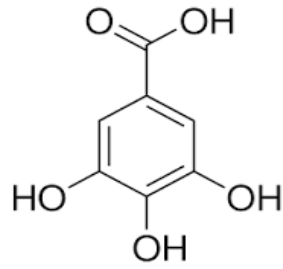
Klorogenik asit
((1S,3R,4R,5R)-3-[[(2E)-3-(3,4-Dihidroksifenil)prop-2-enoil]oksi]-1,4,5-trihidroksisaikloheksan karboksilik asit)



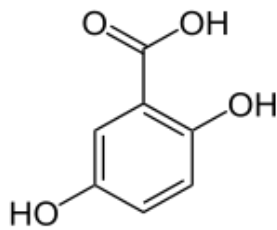
Epikateşin
((2S,3S)-2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,4-dihidro-2H-kromen-3,5,7-triol)



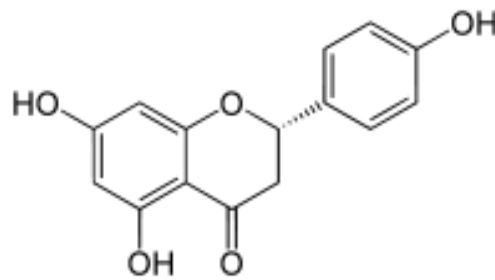
Fumarik asit
(E)-Butenedioik asit)



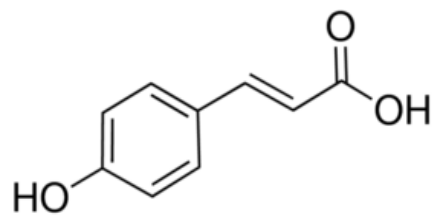
Gallik asit
(3,4,5-Trihidroksibenzoik asit)



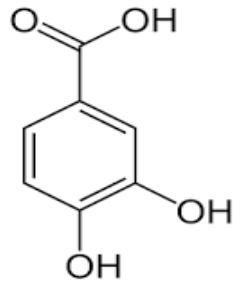
Gentisik asit
(2,5-Dihidroksibenzoik asit)



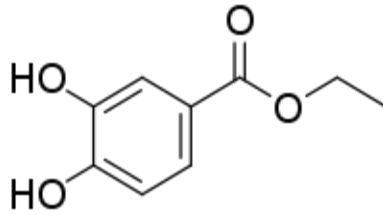
Naringenin
(5,7-Dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)kroman-4-on)



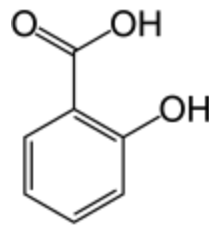
p-Kumarik asit
(E)-3-(4-Hidroksifenil)prop-2-enoik asit)



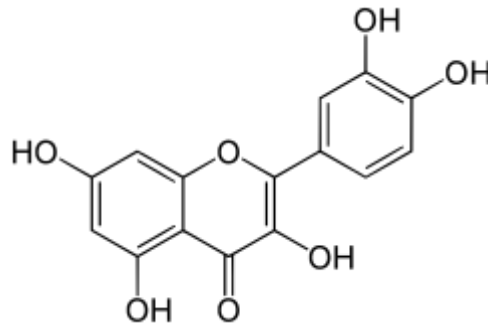
Protokateşuik asit
(3,4-Dihidroksibenzoik asit)



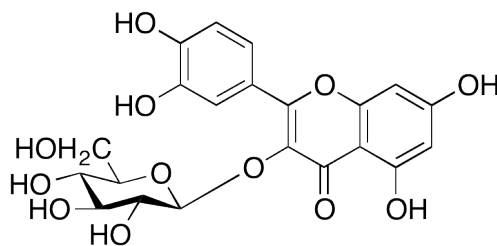
Protokateşuikasit etil ester
(Etil 3,4-dihidroksibenzoat)



Salisilik asit
(2-Hidroksibenzoik asit)

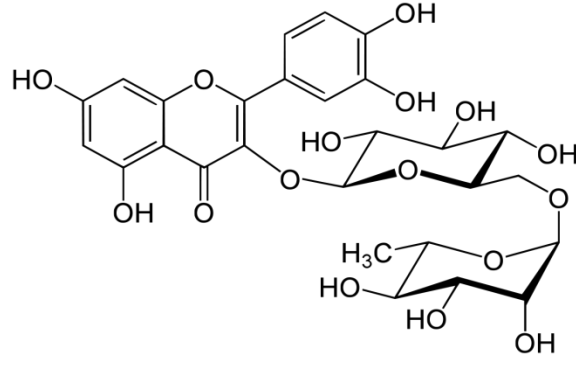


Kuersetin
(2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,5,7-trihidroksi-4H-kromen-4-on)



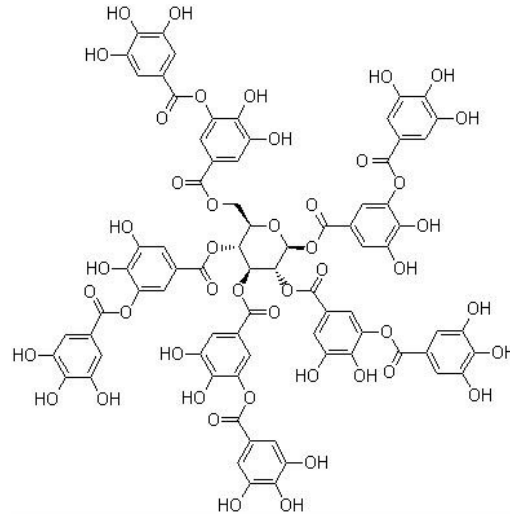
Kuersetin-3-glikozid

(2-(3,4-Dihidroksifenil)-5,7-dihidroksi-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)oksan-2-il]oksikromen-4-on)



Rutin

(2-(3,4-Dihidroksifenil)-5,7-dihidroksi-3-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glukopiranoziloksi]-4H-kromen-4-on)



Tannik asit

(1,2,3,4,6-Penta-O-{3,4-dihidroksi-5-[(3,4,5-trihidroksibenzoil)oksi]benzoil}-D-glukopiranoz)

2.1.14. Klinik Testler

En yaygın 1000 bitki türevi bileşiğin 2010 yılı küresel bir anketinde 156'sının klinik denemeleri yayınlandı. Bitki ürünlerinin yaklaşık yarısı için prelinik çalışmalar (hücre kültürü ve hayvan çalışmaları) bildirilirken, bitkilerin 120'si (% 12) - Batı pazarında bulunmasına rağmen - özellikleri hakkında titiz bir "çalışma yapılmadığını, 5'inin ise toksik veya alerjik, araştırmacıların "kullanımlarının caydırılması veya yasaklanması gerektiği" sonucuna varmasına neden olan bir bulgudur. İnsan klinik araştırmalarında değerlendirilen 9 bitki *Althaea officinalis* (hatmi), *Calendula officinalis* (kadife çiçeği), *Centella asiatica* (centella), *Echinacea purpurea* (echinacea), *Passiflora incarnata* (passionflower), *Punica granatum* (pomegranateumon)

Vaccinium myrtillus (yaban mersini) ve Valeriana officinalis (kediotu), genel olarak tutarsız olmasına rağmen, genellikle olumsuz sonuçlar vermiştir ve çalışmalar düşük kalitededir (Cravotto vd., 2010).

Bitkisel ürünlerin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için kılavuzlar belirleyen Avrupa İlaç Ajansı, bitkisel ürünler hakkında monograflar hazırlarken klinik araştırmanın kalitesini değerlendirmek ve derecelendirmek için kriterler sağlar.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Ulusal Sağlık Enstitülerinin Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlığı Merkezi, bitkisel bileşikler üzerinde klinik denemeleri finanse eder, birçok bitki kaynağının güvenliğini, potansiyel etkinliğini ve yan etkilerini değerlendiren bilgi tabloları sunar ve bitkisel ürünler üzerinde yapılan klinik araştırmaların sonuçlarının sicil kayıtlarını tutar.

2.1.15. Kullanım Yaygınlığı

Bitkisel ilaçların kullanımı, kanser, diyabet, astım ve son dönem böbrek hastalığı gibi kronik hastalıkları olan hastalarda daha yaygındır (Burstein, 1999; Egede, 2002; Hashempur vd., 2013). Cinsiyet, yaş, etnik köken, eğitim ve sosyal sınıf gibi birçok faktörün de bitkisel ilaç kullanımının yaygınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bishop vd., 2010).

Avrupa'da bitkisel ilaçlar çok yaygındır. Almanya'da bitkisel ilaçlar eczacılar tarafından dağıtılmaktadır (örneğin, Apotheke). Reçeteli ilaçlar esansiyel yağlar, bitki özleri veya bitki çayları ile birlikte satılmaktadır. Bitkisel ilaçlar, bazıları tarafından endüstriyel olarak üretilen saf tıbbi bileşiklerin tercih ettiği bir tedavi olarak görülmektedir.

Hindistan'da bitkisel ilaç o kadar popülerdir ki Hindistan Hükümeti, Sağlık ve Aile Refahı Bakanlığı altında ayrı bir bölüm (AYUSH) kurmuştur. Ulusal Tıbbi Bitkiler Kurulu, bitkisel tıbbi sistemle başa çıkmak için 2000 yılında Hindistan hükümeti tarafından da kurulmuştur (Kala ve Sajwan, 2007).

2.1.16. Bitki Üzerine Hazırlıklar

Bitkilerin uygulanabileceği birçok form vardır, bunların en yaygın olanı hasta tarafından içilen bir sıvı formu olan bitkisel çay veya (muhtemelen seyreltilmiş) bitki özütüdür.

Birkaç standardizasyon yöntemi, kullanılan bitkilerin miktarını belirleyebilir. Birincisi, hammaddelerin çözücüye oranıdır. Bununla birlikte, aynı bitki türlerinin bile farklı örnekleri kimyasal içeriğe göre değişebilir. Bu nedenle ince tabaka kromatografi bazen üreticiler tarafından kullanımdan önce ürünlerinin içeriğini belirlemek için kullanılır. Başka bir metot ise belli kimyasalda standardizasyondur.

Bitkisel çaylar, ya da çörek otları, birkaç farklı şekilde yapılırsa da, otların suya ekstrakte edilmesinin bir sonucu olan sıvıdır. İnfüzyonlar, demleme yoluyla papatya veya nane gibi bitkilerin sıcak su özleridir. Decoctions, genellikle kök veya kabuk gibi daha sert maddelerden elde edilen uzun süreli haşlanmış ekstrelere dir. Maserasyon, adaçayı veya kekik gibi yüksek müsilaj içerikli bitkilerin soğuk infüzyonudur.

Ekstraksiyon yapmak için, bitkiler doğranmış ve soğuk suya eklenmiştir. Maserasyon ıslatma ile yumuşatmaktır ve maserasyon kırmızı şarabın kırmızı rengini aldığı süreçtir, çünkü çiğ üzüm suyu (teinturierler hariç) açık grimsi renktedir. Daha sonra (kullanılan bitkiye bağlı olarak) 7 ila 12 saat bekletilirler. Çoğu ekstraksiyon için 10 saat kullanılır. Tenteler, genellikle bitkisel çaylardan daha güçlü olan alkollü bitki özleridir. Tenteler genellikle % 100 saf etanolün (veya % 100 etanolün bir su ile karışımının) bitki ile birleştirilmesiyle elde edilir. Tamamlanmış bir tentür en az % 25 (bazen % 90'a kadar) etanol yüzdesine sahiptir. Bitkisel şarap ve iksirler, genellikle % 12-38 etanol içeren alkollü bitki özleridir. Özler, sıvı özler, kuru özler ve nebülisatları içerir. Sıvı ekstreler, tentürlerden daha düşük etanol yüzdesi olan sıvılardır. Genellikle vakum damıtma tentürleri ile yapılır. Kuru ekstreler, kuru bir kütleye buharlaştırılan bitki materyali ekstrelere dir. Daha sonra bir kapsül veya tablete daha da rafine edilebilirler (Herz, 2009).

Bir bitkisel ürünün tam bileşimi, ekstraksiyon yönteminden etkilenir. Bir çay polar bileşenler açısından zengin olacaktır, çünkü su polar bir çözücüdür. Öte yandan, yağ polar olmayan bir çözücüdür ve polar olmayan bileşikleri emecektir. Alkol ise bu iki maddenin arasında yer almaktadır.

Birçok bitki cilde topikal olarak çeşitli şekillerde uygulanır. Esansiyel özler, genellikle taşıyıcı bir yağda seyreltilmiş cilde uygulanabilir. Pek çok uçucu yağ cildi yakabilir veya doğrudan kullanılan çok yüksek dozdadır; Bunların zeytin yağında veya badem yağı gibi başka bir gıdaya uygun yağda

seyreltilmesi, bunların topikal olarak güvenle kullanılmasına izin verebilir. Salves, oil, balms, cream ve losyonlar topikal verme mekanizmalarının diğer formlarıdır. Topikal uygulamaların çoğu, bitkilerin yağ ekstraksiyonudur. Gıdaya uygun bir yağ almak ve bitkileri haftalar ile aylar arasında herhangi bir yerde bekletmek bazı fitokimyasalların yağa ekstrakte edilmesini sağlar. Bu yağ daha sonra merhemler, kremler, losyonlar halinde yapılabilir veya topikal uygulama için bir yağ olarak kullanılabilir. Birçok masaj yağı, antibakteriyel masaj ve yara iyileştirici bileşikler bu şekilde yapılır. Solunum, aromaterapide olduğu gibi, tedavi olarak kullanılabilir (Herz, 2009; Gilani vd 2009).

2.1.17. Güvenlik

Bazı bitkilerin olumsuz etkilere yol açabileceği düşünülmektedir (Talalay ve Talalay, 2001). Ayrıca, “kuralsızlık, uygunsuz formülasyon veya bitki ve ilaç etkileşimlerini anlama eksikliği bazen hayatı tehdit eden veya öldürücü olan olumsuz reaksiyonlara neden olmuştur” (Elvin-Lewis, 2001).

Tıbbi kullanım için tavsiye edilmeden önce her bitkinin güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için uygun çift kör klinik denemelere ihtiyaç vardır (Vickers, 2007).

Birçok tüketici, bitkisel ilaçların "doğal" oldukları için güvenli olduğuna inanmasına rağmen, bitkisel ilaçlar ve sentetik ilaçlar etkileşime girebilir ve bu da hasta için toksisiteye neden olabilir. Bitkisel ilaçlar da tehlikeli şekilde kontamine olabilir ve etkinliği kanıtlanmayan bitkisel ilaçlar, onaylanmış etkinliği olan ilaçların yerini almak için bilmeden kullanılabilir (Ernst, 2007). Sağlık ve dozajın standartlaştırılması Amerika Birleşik Devletleri'nde zorunlu değildir, ancak aynı şartnameye göre yapılan ürünler bile bir bitki türü içindeki biyokimyasal değişikliklerin bir sonucu olarak farklılık gösterebilir (Newmaster vd., 2013).

Bitkiler, yırtıcı hayvanlara karşı insanlar üzerinde olumsuz veya ölümcül etkileri olabilecek kimyasal savunma mekanizmalarına sahiptir. Yüksek derecede toksik bitki örnekleri arasında zehirli baldıran otu ve gece gölgesi bulunur (Müller, 1998).

Topluma şifalı bitkiler olarak pazarlanmıyorlar, çünkü riskler, kısmen “Avrupa'da büyücülük”, “sihir” ve entrika ile bağlantılı olan uzun ve renkli bir tarihçeden dolayı iyi biliniyor (Lee, 2006). Sık olmamakla birlikte, yaygın

kullanımda şifalı bitkiler için advers reaksiyonlar bildirilmiştir (Pinn, 2001). Bazen ciddi istenmeyen sonuçlar, bitki tüketimiyle ilişkilendirilmiştir. Büyük bir potasyum tükenmesi vakası kronik meyan kökü alımına atfedilmiştir (Lin, 2003) ve sonuç olarak profesyonel bitki uzmanları bunun bir risk olabileceğini kabul ettikleri meyan kökü kullanımından kaçınırlar. Karayılan otu bir karaciğer yetmezliği vakasına karışmış durumdadır (Lynch, 2006). Hamile kadınlar için bitkilerin güvenliği konusunda az sayıda çalışma vardır (Born ve Barron, 2005) ve bir çalışmada tamamlayıcı ve alternatif ilaçların kullanılmasının % 30 daha düşük devam eden gebelik ve doğurganlık tedavisi sırasında canlı doğum oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Boivin ve Schmidt, 2009). Olumsuz olaylarla muhtemel sebep-sonuç ilişkileri olan bitkisel tedavilere örnekler, genellikle yasal olarak sınırlandırılmış bir bitki olan ot, ayurveda ilaçları, süpürge, chaparral, Çin bitki karışımları, karakafes, bazı flavonoidleri içeren otlar, almanca, guar zamkı, meyan kökü, ve pennyroyal (Ernst, 1998). Riskli ve uzun vadeli olumsuz etkilere karşı yüksek derecede güvendiği iddia edilen bitkilerin örnekleri arasında; popüler olmayan ginseng, nesli tükenmekte olan herb Goldenseal, süt devedikeni, sinameki, genellikle tavsiye ettiği ve nadiren kullandığı; aloe vera suyu, cehri kabuğu ve meyvesi, cascara sagrada kabuğu, Avrupa Birliği'nde yasaklanan palmetto, kediotu, kava, St. John's wort, Khat, Betel fındık, yasaklı bitki Ephedra ve Guarana'dır (Elvin-Lewis, 2001). Ot ve ilaçların çok sayıda yerleşik etkileşimi ile ilgili olarak da endişe vardır (Izzo, 2012). Bir doktor ile yapılan görüşmelerde, bitkisel ilaçların kullanımını açıklığa kavuşturulmalıdır, çünkü bazı bitkisel ilaçlar, çeşitli reçeteli ilaçlar ve reçetesiz satılan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında ters ilaç etkileşimlerine neden olma potansiyeline sahiptir (Kuhn, 2002). Örneğin, tehlikeli derecede düşük kan basıncı, aynı etkiye sahip olan reçeteli ilaç ile birlikte kan basıncını düşüren bir bitkisel ilacın kombinasyonundan kaynaklanabilir. Bazı otlar antikoagülanların etkilerini artırabilir. Bazı meyveler birçok ilaç metabolizması için kritik olan bir enzim olan sitokrom P450 ile etkileşime girer (Nekvindova ve Anzenbacher, 2007).

FDA'nın 2018 yılındaki bir çalışmasında, "bitkisel", "doğal" veya "geleneksel" olarak satılan maddelerin analiz edilmesinde 700'den fazla besin takviyesinde aktif farmasötik katkı maddesi tanımlandı. Açıklanmayan katkı

maddeleri, "onaylanmamış antidepresanlar ve tasarımcı steroidleri" ve ayrıca sildenafil veya sibutramin gibi reçeteli ilaçları içerir.

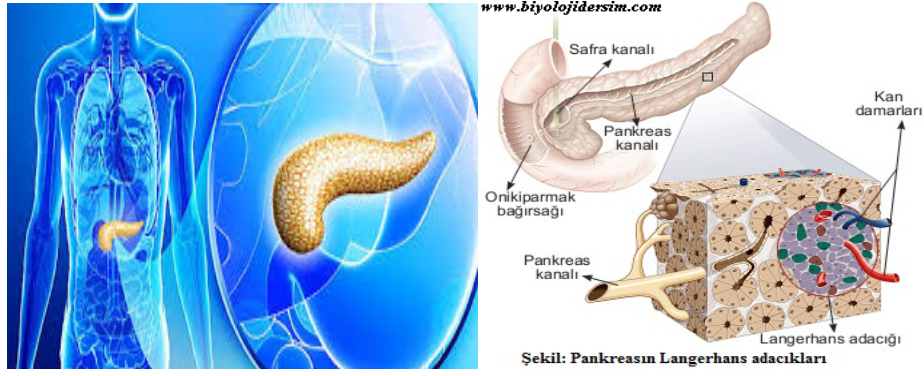
2.2. Pankreas ve Pankreasın Yapısı

Pankreas, sindirim sisteminin bir organı ve omurgalıların endokrin sistemidir. İnsanlarda, midenin arkasındaki karın bölgesinde bulunur ve bir bez olarak işlev görür. Pankreasın hem endokrin hem de sindirim ekzokrin fonksiyonu vardır. Bir endokrin bezi olarak, çoğunlukla insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit hormonlarını salgılayarak kan şekeri seviyelerini düzenler. Sindirim sisteminin bir parçası olarak, pankreatik kanaldan duodenuma pankreas suyu salgılayan ekzokrin bezi olarak işlev görür. Bu meyve suyu mideden duodenuma giren asidi nötralize eden bikarbonat içerir; ve mideden duodenuma giren gıdalardaki karbonhidratları, proteinleri ve yağları parçalayan sindirim enzimleridir (Şekil 2.5).

Pankreas iltihabı, kronik alkol kullanımı ve safra taşı gibi yaygın nedenlerle pankreatit olarak bilinir. Kan şekerinin düzenlenmesindeki rolü nedeniyle, pankreas da diyabet mellitusta önemli bir organdır. Pankreas kanseri, kronik pankreatitin ardından veya başka nedenlerle ortaya çıkabilir ve vücudun diğer bölgelerine yayıldığında sıklıkla tanımlandığı için çok kötü bir prognoz taşır.

Pankreas, insanlarda karında yatan, midenin arkasından dalağın yakınındaki sol üst karnına uzanan bir organdır. Yetişkinlerde yaklaşık 12–15 santimetre (4.7-5.9 inç) uzunluğunda, loblu ve somon rengindedir (Standring, 2016).

Anatomik olarak, pankreas bir baş, boyun, vücut ve kuyruğa ayrılır. Pankreas, kafanın iki kan damarını çevrelediği duodenumun iç eğriliğinden uzanır: üstün mezenterik arter ve damardır. Pankreasın en uzun kısmı, vücut midenin arkasına uzanır ve pankreasın kuyruğu dalağa bitişik olarak biter (Standring, 2016). İki kanal, ana pankreatik kanal ve daha küçük bir aksesuar pankreas kanalı, pankreas gövdesinden geçer ve Vater ampulla adı verilen küçük bir balonun yakınındaki ortak safra kanalı ile birleşir. Oddi sfinkteri olan bir kasla çevrili, bu duodenumun inen kısmına açılır (Standring, 2016).



Şekil 2.5. Pankreas anatomisi (Netter, 2005)

2.2.1. Pankreasın Mikroanatomisi

Pankreas, endokrin ve ekzokrin rolü olan doku içerir ve bu bölünme, pankreas mikroskop altında görüntülendiğinde de görülebilir (Young vd., 2013).

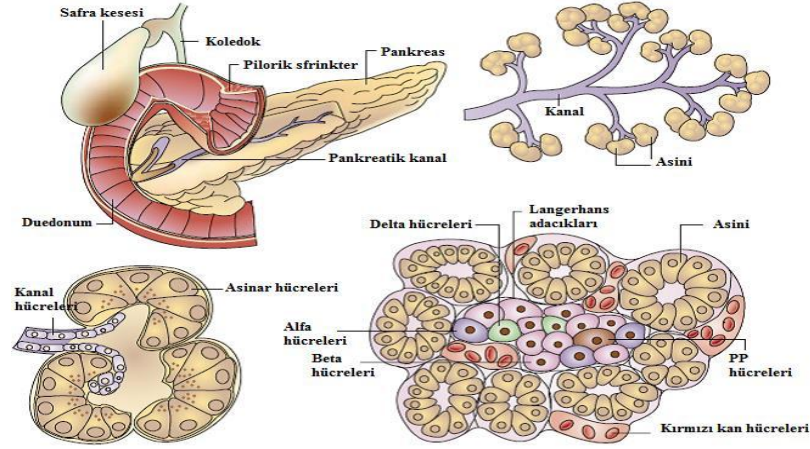
Pankreas dokusunun çoğunun sindirim rolü vardır. Bu role sahip hücreler, küçük kanalların etrafında kümeler (Latin: acini) oluşturur ve ince lifli duvarlara sahip loblarda düzenlenir.

Her acinusun hücreleri, çevrelendikleri küçük aralanmış kanallara zimojen adı verilen aktif olmayan sindirim enzimleri salgılar. Her acinusta, hücreler piramit şeklindedir ve çekirdekler taban zemine, büyük bir endoplazmik retikuluma ve sitoplazma içinde görülebilen bir dizi zimojen granülün üzerine oturtulmuş, aralanmış kanalların etrafına yerleştirilir.

Araya yerleştirilmiş kanallar, lobül içindeki daha büyük intralobüler kanallara ve son olarak interlobüler kanallara akar. Kanallar tek bir kolon şekilli hücre tabakası ile kaplanmıştır. Kanalların çapı arttıkça birden fazla hücre tabakası vardır (Young vd., 2013).

Pankreas içinde endokrin rolü olan dokular, pankreas boyunca dağıtılan pankreatik adacıklar (Langerhans adacıkları olarak da adlandırılır) olarak adlandırılan hücre kümeleri olarak bulunur. Pankreas adacıkları, her biri farklı bir hormon salgılayan alfa hücreleri, beta hücreleri ve delta hücreleri içerir. Bu hücreler karakteristik pozisyonlara sahiptir, alfa hücreleri (salgılayan glukagon), adacık çevresine yerleştirilme eğilimindedir ve beta hücreleri (insülin salgılayan) daha fazla sayıdadır ve adacık boyunca bulunur. Enterokromaffin hücreleri de adacıklar boyunca dağılmıştır. Adacıklar 3000'e kadar salgı hücresinden oluşur ve kan almak için birkaç küçük arteriyol ve

hücrelerin salgıladığı hormonların sistemik dolaşıma girmesine izin veren venüller içerir (Young vd., 2013) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Pankreas mikroanatomi (Glroy vd., 2010)

2.2.2. Pankreasın Gen ve Protein Ekspresyonu

10000 protein kodlayan gen (tüm genlerin % 50'si) normal insan pankreasında eksprese edilir (Uhlen vd., 2015). Bu genlerin 100'den azı pankreasta spesifik olarak ifade edilir. Tükürük bezlerine benzer şekilde, pankreasa özgü genlerin çoğu salgılanan proteinleri kodlar. Karşılık gelen pankreas-spesifik proteinler, ekzokrin hücresel bölmede eksprese edilir ve sindirim veya sindirim kimotripinojen enzimleri ve pankreatik lipaz PNLIP gibi çeşitli gıda hücrelerinde eksprese edilir veya salgılanmayla ilişkili işlevlere sahiptir. İnsülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit gibi hormonlardır (Danielsson vd., 2014).

2.2.3. Pankreasın Fonksiyonları

Pankreas vücuttaki kan şekeri kontrolü ve metabolizmasında ve ayrıca sindirime yardımcı olan maddelerin (toplu olarak pankreas suyu) salgılanmasında rol oynar. Bunlar, vücuttaki kan şekeri seviyelerini ve metabolizmayı kontrol etmeye yardımcı olan pankreas adacıklarındaki insülin ve diğer maddelerin salgılanması ile ilgili bir "endokrin" rolüne ve sindirim sistemindeki maddelerinde yer alan enzimlerin salgılanmasına ilişkin bir "ekzokrin" rolüne sahiptir (Young vd., 2013).

2.2.4. Kan Şekeri Regülasyonu

Pankreas içindeki hücreler kan şekeri seviyelerini (homeostaz) korumaya yardımcı olur. Bunu yapan hücreler, pankreas boyunca mevcut olan pankreatik adacıklar içinde bulunur. Kan şekeri seviyeleri düşük olduğunda,

alfa hücreleri kan şekeri seviyelerini artıran glukagon salgılar. Kan şekeri seviyeleri yüksek olduğunda beta hücreleri kandaki glikozu azaltmak için insülin salgılar. Adacıktaki delta hücreleri ayrıca insülin ve glukagon salınımını azaltan somatostatin salgırlar (Young vd., 2013).

Glukagon, glikoz oluşumunu ve karaciğerde glikojenin glikoza parçalanmasını teşvik ederek glikoz seviyelerini artırmak için hareket eder. Aynı zamanda yağ ve kasta glikoz alımını azaltır. Glukagon salınımı düşük kan şekeri veya insülin seviyeleri ile ve egzersiz sırasında uyarılır. İnsülin, hücreler (özellikle iskelet kası) tarafından alımını kolaylaştırarak ve proteinler, yağlar ve karbonhidratların oluşumunda kullanımını teşvik ederek kan şekeri seviyelerini düşürmeye çalışır. İnsülin başlangıçta preproinsulin adı verilen bir öncü form olarak oluşturulur. Bu proinsüline dönüştürülür ve daha sonra beta hücrelerinde granüllerde depolanan C-peptit tarafından insüline transfer edilir. Glikoz beta hücrelerine alınır ve bozunur. Bunun nihai etkisi, insülin salınımını uyarıcı hücre zarının depolarizasyonuna neden olmaktadır (Kasper vd., 2015).

İnsülin ve glukagon salgılanmasını etkileyen ana faktör, kan plazmasındaki glikoz düzeyleridir (Barrett, 2019). Düşük kan şekeri glukagon salınımını ve yüksek kan şekeri insülin salınımını uyarır. Diğer faktörler de bu hormonların salgılanmasını etkiler. Proteinin sindiriminin yan ürünleri olan bazı amino asitler, insülin ve glukagon salınımını uyarır. Somatostatin, hem insülin hem de glukagonun inhibitörü olarak işlev görür. Otonom sinir sistemi de rol oynar. Sempatik sinir sisteminin Beta-2 reseptörlerinin sempatik sinirlerden salgılanan katekolaminler tarafından aktivasyonu, insülin ve glukagon salgılanmasını uyarırken (Hall, 2016), Alfa-1 reseptörlerinin aktivasyonu sekresyonu inhibe eder. Parasempatik sinir sisteminin M3 reseptörleri, beta hücrelerinden insülin salınımını uyarmak için sağ vagus siniri tarafından uyarıldığında etkindir (Barrett, 2019).

2.2.5. Sindirim

Pankreas sindirim sisteminde hayati bir rol oynar. Bunu, sindirim enzimlerini içeren bir sıvıyı, mideden yiyecek alan ince bağırsağın ilk kısmı olan duodenuma salgılayarak yapar. Bu enzimler karbonhidratları, proteinleri ve lipitleri (yağları) parçalamaya yardımcı olur. Bu role pankreasın "ekzokrin" rolü denir. Bunu yapan hücreler, acini adı verilen kümeler halinde

düzenlenmiştir. Acinusun ortasındaki sekresyonlar, doğrudan duodenuma akan ana pankreatik kanala akan intralobüler kanallarda birikir. Her gün yaklaşık 1.5 - 3 litre sıvı bu şekilde salgılır (Standing ve Borley, 2008).

Her acinustaki hücreler, sindirim enzimlerini içeren granüller ile doldurulur. Bunlar, zimojenler veya proenzimler adı verilen aktif olmayan bir formda salgılanır. Oniki parmak bağırsağına salındığında, oniki parmak bağırsağının astarında bulunan enterokinaz enzimi tarafından aktive edilirler. Proenzimler yarılr ve bir dizi aktive edici enzim oluşturulur.

Proteinleri parçalayan enzimler, tripsin için tripsin geninin aktivasyonu ile başlar. Serbest tripsin daha sonra tripsinojenin geri kalanının yanı sıra kimotripsinojeni de aktif formdaki kimotripsinine ayırır.

Yağların sindiriminde salgılanan enzimler arasında lipaz, fosfolipaz A2, lizofosfolipaz ve kolesterol esteraz bulunur. (Kasper vd., 2015).

Nişasta ve diğer karbonhidratları parçalayan enzimler arasında amilaz bulunur. Bu enzimler bikarbonat bakımından zengin bir sıvı içinde salgılanır. Bikarbonat, sıvı için alkalın pH'ın korunmasına yardımcı olur, enzimlerin çoğunun en verimli şekilde etki ettiği bir pH ve ayrıca duodenuma giren mide asitlerini nötralize etmeye yardımcı olur. Salgı, sekretin, kolesistokinin ve VIP gibi hormonların yanı sıra vagus sinirinden asetilkolin stimülasyonundan etkilenir. Sekretin, gastrik asit tarafından stimülasyona yanıt olarak duodenum astarının bir parçasını oluşturan S hücrelerinden salgılır. VIP ile birlikte, enzimlerin ve bikarbonatın salgılanmasını artırır. Kolesistokinin, çoğunlukla uzun zincirli yağ asitlerine yanıt olarak duodenum ve jejunum astarının Ito hücrelerinden salgılır ve sekretinin etkilerini artırır. Hücresel düzeyde, bikarbonat, kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörünün neden olduğu membran depolarizasyonundan kaynaklanan bir sodyum ve bikarbonat cotransporter yoluyla asiner hücrelerden salgılanır. Sekretin ve VIP, daha fazla membran depolarizasyonuna ve bikarbonatın daha fazla sekresyonuna yol açan kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörünün açılmasını artırır (Kasper vd., 2015).

Pankreasın sindirim etkisinin pankreas dokusunun kendisini sindirmek için hareket etmemesini sağlamak için çeşitli mekanizmalar hareket eder. Bunlar, inaktif enzimlerin (zimojenlerin) salgılanmasını, tripsin etkisiz hale getiren koruyucu enzim tripsin inhibitörünün salgılanmasını, sadece pankreas

uyarıldığında sindirimi uyaran bikarbonat salgısı ile ortaya çıkan pH değişikliklerini ve düşük kalsiyumu içerir. Hücreler içinde tripsin inaktivasyonuna neden olur (Kasper vd., 2015).

2.2.6. Pankreasın Klinik Önemi

İltihap

Pankreas iltihabı pankreatit olarak bilinir. Pankreatit çoğunlukla tekrarlayan safra kesesi taşları veya kronik alkol kullanımı ile ilişkilidir, travmatik hasar, ERCP sonrası hasar, bazı ilaçlar, kabakulak gibi enfeksiyonlar ve çok yüksek kan trigliserit seviyeleri gibi diğer yaygın nedenlerle ilişkilidir. Akut pankreatitin merkezi karında, sıklıkla arkaya yayılan ve bulantı veya kusma ile ilişkili olabilen yoğun ağrıya neden olması muhtemeldir. Şiddetli pankreatit, pankreasın kanamasına veya delinmesine yol açarak şoka veya sistemik bir enflamatuvar yanıt sendromuna, yanlarda veya göbek deliği çevresindeki bölgede morarmaya neden olabilir. Bu ciddi komplikasyonlar sıklıkla yoğun bakım ünitesinde tedavi edilir (Ralston vd., 2018).

Pankreatitte ekzokrin pankreas enzimleri pankreasın yapısına ve dokusuna zarar verir. Bu enzimlerin kandaki amilaz ve lipaz gibi bazılarının yanı sıra, ultrason veya BT taraması gibi tıbbi görüntülemeyle ilgili semptomlar ve bulgular sıklıkla bir kişinin pankreatitine işaret etmek için kullanılır. Pankreatit genellikle tıbbi olarak ağrı kesici ve şoku önlemek veya yönetmek için izleme ve altta yatan herhangi bir nedenin yönetimi ile yönetilir. Bu safra taşlarının çıkarılmasını, kan trigliserit veya glikoz seviyelerinin düşürülmesini, otoimmün pankreatit için kortikosteroidlerin kullanımını ve herhangi bir ilaç tetikleyicisinin kesilmesini içerebilir (Ralston vd., 2018).

Kronik pankreatit, zamanla pankreatit gelişimini ifade eder. En sık görülen kronik alkol kullanımı ile tekrarlayan akut ataklar ve kistik fibroz gibi diğer nedenlerle birçok benzer nedeni paylaşır. Karın ağrısı, öne doğru oturarak veya alkol alarak karakteristik olarak rahatlar, en yaygın semptomdur. Pankreasın sindirim fonksiyonu ciddi şekilde etkilendiğinde, bu yağ sindirimi ve steatorrhoea(dışkıda aşırı yağ varlığı) gelişimi ile ilgili sorunlara yol açabilir; endokrin fonksiyonu etkilendiğinde diyabet ortaya çıkabilir. Kronik pankreatit, akut pankreatite benzer şekilde araştırılır. Ağrı ve mide bulantısı tedavisine ve tanımlanmış herhangi bir nedenin (alkolün

kesilmesini içerebilir) yönetimine ek olarak, pankreasın sindirim rolü nedeniyle, malabsorbsiyonu önlemek için enzim replasmanı gerekebilir (Ralston vd., 2018).

Kanser

Pankreas kanserlerinin, özellikle en yaygın tip olan pankreatik adenokarsinomun tedavisi çok zordur ve çoğunlukla sadece küratif tedavi olan cerrahi için çok geç bir aşamada teşhis edilir. Pankreas kanseri 40 yaşından küçüklerde nadirdir ve ortanca tanı yaşı 71'dir (Ryan vd., 2014). Risk faktörleri arasında kronik pankreatit, ileri yaş, sigara içme, obezite, diyabet ve diğerleri arasında çoklu endokrin neoplazi Tip 1, kalıtsal nonpolazyoz kolon kanseri ve displastik nevüs sendromu gibi bazı nadir genetik durumlar bulunmaktadır. Vakaların yaklaşık % 25'i tütün içmeye atfedilebilirken (Wolfgang vd., 2013), vakaların % 5-10'u kalıtsal genlerle bağlantılıdır (Ryan vd., 2014).

Pankreas adenokarsinomu, pankreas kanserinin en yaygın şeklidir ve pankreasın ekzokrin sindirim kısmından kaynaklanan kanserdir. Çoğu pankreasın kafasında görülür (Ralston vd., 2018). Semptomlar, karın ağrısı, kilo kaybı veya cildin sararmasına (sarılık) neden olduğunda, kanser sırasında geç ortaya çıkma eğilimindedir. Sarılık, safra çıkışı kanser tarafından engellendiğinde ortaya çıkar. Diğer daha az yaygın semptomlar arasında bulantı, kusma, pankreatit, diyabet veya tekrarlayan venöz tromboz bulunur. Pankreas kanseri genellikle kontrastlı ultrason veya BT taraması şeklinde tıbbi görüntüleme ile teşhis edilir. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması düşünülürse endoskopik ultrason kullanılabilir ve belirsiz bir tanıyı doğrulamak için ERCP veya ultrasonla yönlendirilen biyopsi kullanılabilir (Ralston vd., 2018).

Semptomların geç gelişmesi nedeniyle, çoğu kanser ileri bir aşamada ortaya çıkar. Tümörlerin sadece % 10-15'i cerrahi rezeksiyon için uygundur (Ralston vd., 2018). 2018 itibariyle, kemoterapi verildiğinde, fluorourasil, irinotekan, oksaliplatin ve lökovorin içeren FOLFIRINOX rejiminin sağkalımı geleneksel gemsitabin rejimlerinin ötesine taşıdığı gösterilmiştir. Çoğunlukla, tedavi palyatiftir, gelişen semptomların yönetimine odaklanır. Bu, kaşıntı, koledokojejunostomi veya safra drenajını kolaylaştırmak için ERCP ile stentlerin yerleştirilmesini ve ağrıyı kontrol etmeye yardımcı olan

ilaçları içerebilir (Ralston vd., 2018). Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin dördüncü en yaygın nedenidir. Hastalık, 2012 yılında yeni vakaların % 68'ine sahip olan gelişmiş dünyada daha sık görülür. Pankreas adenokarsinomu tipik olarak kötü sonuçlara sahiptir ve tanıdan sonra en az bir ve beş yıl boyunca ortalama yüzdesi sırasıyla % 25 ve % 5'tir. Kanser küçük olduğu (<2 cm) lokalize hastalıkta beş yılda yaşayan sayı yaklaşık % 20'dir.

Hem endokrin hem de ekzokrin dokuyu içeren çeşitli pankreas kanseri türleri vardır. Birçok pankreas endokrin tümörü türü nadirdir ve çeşitli görünümlere sahiptir. Bununla birlikte, bu kanserlerin insidansı keskin bir şekilde artmaktadır; bunun, özellikle tıbbi görüntüleme yoluyla, gelişmesi çok yavaş olan tümörlerin artan tespitini ne ölçüde yansıttığı açık değildir. İnsülinomlar (büyük ölçüde iyi huylu) ve gastrinomlar en sık görülen tiplerdir (Burns ve Edil, 2012). Nöroendokrin kanserli olanlar için beş yıl sonra yaşayan sayı % 65 ile çok daha iyidir ve tipe göre değişir. Katı bir psödopapiller tümör, tipik olarak genç kadınları etkileyen papiller mimarinin pankreasının düşük dereceli malign bir tümörüdür (Patil vd., 2006).

2.3. Işgın Bitkisi

2.3.1. Işgın Tanıtımı

Genellikle bitkiler dört gruba sınıflandırılır: yosunlar, kapalı tohumlu bitkiler, açık tohumlular ve damarlı bitkilerdir. Araştırdığımız bitki kapalı tohumlu bitkiler grubundandır. Tohumlu bitkiler vasküler sistem (damarlı) olduğu için organik bitki olarak adlandırılıyor ve çiçeklileri hermafrodittir. Çiçek ve tohumları ile üreme yapıyorlar.

Işgın ya da Işkın (*Rheum ribes*), kuzukulağigiller (Polygonaceae) familyasından 1000 – 4000 m yüksekliklerde yetişen, Mayıs-Haziran aylarında sarımsı kırmızı, beyaz çiçek açan, 40–150 cm boyunda, çok yıllık, otsu bir ravent türüdür. Kayalık ve çakıl yamaçlarda yetişir ve bir ay içinde de tohumları olgunlaşır. Tohumları (meyvesi) üç köşeli ve çok geniş kırmızımsı kahverengi kanatlıdır ve 9–15 mm boyundadır. Kazık kökleri çok yıllıktır (Alan ve Padem, 1989) (Şekil 2.7).

İran'da bir yavşan (*Artemisia sieberi*) türüyle birlik (*plant community*) oluşturur. *Rheum ribes*, sürdürülebilir bitki, uzun, statik, kalın köklü bir bitkidir. Sapı kalın, bir metre yükseklikte ya da fazladır ve sadece aşağı

kısımında yaprakları vardır. Yaprakları kalın ve yüzeyi derinin yapısına benzetilebilir, çok geniş, yuvarlak, narin dişlilerdir ve arkasında belirtili ve kaba damarları vardır.

Çiçekleri iki cinsdendir, kırmızı renkli ve demetli ya da topludur. Çiçek açma mevsimi büyüme yerine ve büyüme yerinin yüksekliğini bağlıdır. Salkım biçimli çiçek durumunu (*inflorescence*) taşıyan genç sürgünler (sap) yetiştiği yörelerde taze olarak tüketilir (Alan ve Padem, 1989).

Kivi tadında mayhoş lezzetli sevilen bir sebze olsa da Türkiye'de halk arasında «meyve» olarak da nitelendirilerek muz ve kivi ile kıyaslanıp «Doğu'nun muzunu» ya da «kivisi» biçiminde lanse edilir. Yüksek yaylalarda karların erimeye başladığı mevsimde ilkulağı biçimli geniş kaba yaprakların arasından yükselen gövde (çiçek durumu sapı) köylülerce dibinden kesilerek dağlardan şehirlere getirilir ve «ışgıncı» ya da «ışkıncı» denen satıcılar tarafından demet demet pazarda satılır.



Şekil 2.7. *Rheum ribes* bitkisi (www.bigsta.net)

2.3.2. Işığın Yayılışı

Tanımlanmış 103 *Rheum* türünden biridir ve nominat (*autonym*) seksiyonda (sect. *Rheum*) sınıflandırılır (Davis, 1985). Cinsin diğer türleriyle serbestçe melezlenebilen ışığın çiçekleri hermafrodittir ve tozlaşması rüzgâr tarafından yapılır, tıbbi bitkilerden olup farmakolojik araştırmalarda çok sık kullanılır.

Bölgesel olarak İran'da, Alborz dağ yamaçlarında, Dotuçalın dozd darre'sinde, Şahrestanak, Karac, Hesarband, Etezadiye, İran'ın batısında da Arakın yüksekliklerinde, Racerd, Rasune yüksekliklerinde, Kürdistan, doğuda Horasan şehrinde ve Tebriz ve Hoy arasında, Urumiye'nin yüksek kesimlerinde, güneyinde Yonci'nin yüksek kesimlerinde ve Ardabil şehrinde ve ilçelerinde yetişir.

Suriye raventi doğuda, Güney Anadolu'da, Kuzey Irak'ta ve kısmen İran'ın Kuzeybatısında, ilkbaharda toplanan kısmen ticari bir sebzedir.

İran-Turan fitocoğrafyası elementidir. Güneybatı Asya'nın ılıman ve subtropikal bölgelerinde Türkiye, İran, Suriye, İsrail, Filistin, Ürdün, Lübnan, Ermenistan, Azerbaycan, Irak, Afganistan ve Pakistan'da dağılım gösterir. En yoğun yetiştiği yerler Doğu ve Güney Anadolu, Kuzey Irak ve Kuzeybatı İran'dır ve 1800 ilâ 2800 metre yüksekliklerde yetişen tek *Rheum* türüdür (Alan ve Padem, 1989).

Türkiye'de yabancı olarak yetişen tek ravent (*Rheum*) türüdür ve doğu illerinde (Ağrı, Muş, Bitlis, Bingöl, Elâzığ, Erzincan, Malatya, Tunceli, Hakkâri, Van, Erzurum, Iğdır, Kars, Sivas, Adıyaman, Kahramanmaraş ve Hatay'da Amanos dağı) 1800 – 2800 m yüksekliklerde yayılım gösterir. Şimdilik Türkiye'de tehlike altında bulunmasa da, ticari amaçlı aşırı toplanması türün geleceğini zora sokan etmenlerin başında gelir.

İran'da *Rheum* cinsinin dört türünden biridir. Diğer türleri Türkmenistan ile Özbekistan'da da görülen *Rheum turkestanicum* ile İran'a özgü endemik olan *Rheum persicum* türüdür. Dördüncü ve son tür 2012 yılında Kuzeydoğu İran'da Razavi Horasan Eyaletinde keşfedilen *Rheum khorasanicum* türüdür ve morfolojik olarak *Rheum ribes* türüne oldukça benzer ve onunla karıştırılır. İran'daki türlerin hepsi nominat seksiyonda (*Rheum* sect. *Rheum*) sınıflandırılır.

2.3.3. Işgının Adlandırması

Türkçede ışgın ya da ışgın otu adıyla kitap dilinde yaygındır ve halk dilinde de bu ve bunun varyasyonları (ışkın, ıçgın, ıçkın, uçkun, uçgun, uşgun, uşkun, aşgın, aşkın, eşkin, eşgin) kullanılır. Orta Türkçe dönemine ait Divânu Lügati't-Türk'te «ışgın» (الشَّغْنُ) biçiminde geçer ve "şerbeti çiçek hastalığı için iyi gelen, çiçeği kırmızı bir ot" olarak tanımlanır (Joharchi ve Amiri, 2012). Türkçede «ışgın» adı geniş anlamda ravendin cins adı olarak da kullanılır: «İngiliz ışgını» ya da «bahçe ışkını» (*Rheum rhaponticum*), «Anadolu ışgını» (*Rheum ribes*). Yenen kısmı Anadolu ışgınında "çiçek sapı" iken, İngiliz ışgınında "yaprak sapı" kısmıdır. Türkçe kaynaklarda bazen Anadolu ravendi (ya da Anadolu raventi) adı da *Rheum ribes* olarak kullanılır. Fakat eski Osmanlıca kaynaklarda geçen *Râvend-i Rûmî* [راوند رومی] (*Anadolu ravendi*) adı bir labada (*Rumex alpinus*) türü için

kullanılmıştır ve bu labadaya Afyon Emirdağ'da «ışgın» adı da verilmektedir. Diğer Türk dillerinde geçen kökteş biçimler o yörelerde yetişen başka *Rheum* türleri için kullanılır. Türkmence *yşgyn* (eski yazı: *ышгын* okunuşu: *ışgın*) adı *Rheum turkestanicum* türünü ifade ederken, Kırgızca *ышкын* (okunuşu: *ışkın*) adı *Rheum* cinsinin genel adı (*Rheum tangutium* *таңгым ышкыны*; *Rheum maximowiczii* *Максимович ышкыны*; *чүкүрү ышкын*) olarak kullanılır. Sarpı muz gibi kolayca soyularak yendiği için «yayla muz», «dağ muz», «Doğu muz» adlarıyla veya yetiştiği şehirlerin adı vurgulanarak o şehrin muz olarak adlandırılır (Joharchi ve Amiri, 2012).

2.3.4. Işgının Kimyasal İçeriği (Shahraki vd., 2008; Andiç vd., 2009)

Tablo (2.3)

Tablo 2.3. Işgının kimyasal içeriği

Azot	% 0.206
Protein	% 1.292
Karbohidrat	5 g/kg
Lif	-
Fenolik bileşikler	% 8-10
Yağ	% 66
Demir	3.752 µg/g
Çinko	1.132µg/g
Bakır	0.501µg/g
Mangan	0.423µg/g
Kurşun	0.016µg/g
Kalsiyum	250 mg/g
C vitamini	5.196mg/100gr
Flavonoitler	-
Stronsiyum	383ppm

2.3.5. Işığının Uçucu Yağ Asitleri (Amiri vd., 2015) Tablo (2.4)

Tablo 2.4. Işığının uçucu yağ asitleri

Metilsikloheksan	% 0.6
Cis-1,2-Dimetilsikloheksan	% 0.4
n-Dekan	% 0.8
Etanon,1-fenil	% 0.8
Undekan	% 1.6
Dodekan	% 3.7
(3R,6R)-(+)-3-İzopropenil-6-metill-sikloheptanon	% 0.1
1,5-Dimetil dekahidronaftalin	% 2.0
Tridekan	% 2.2
Tetradekan	% 1.2
Hekzadekan	% 1.2
Hekzadekanoik asit, metil ester (heksadekanoik asit)	% 8.6
9,12-Oktadekadienoik asit(Z,Z), metil ester (9,12-oktadekadienoik asit)	% 19.6
9-Oktadekenoik asit (Z), metil ester (9-oktadekenoik asit)	% 42.8
Oktadekanoik asit, metil ester (oktadekanoik asit)	% 0.9
Bis (2-etilhekzil)ftalat	% 0.7
1,2-Benzendikarboksilik asit, diizooktil ester	% 4.4

2.3.6. Işığının Halk Arasında Kullanımı

Yemek

Türkiye'de bahar sonu yaz başlangıcında (yöresine göre değişkenlik gösteren bir aylık sürede: Nisan ayı sonu, Mayıs ayı, Haziran ayının ilk yarısı) çiçek durumunun lifli sapsarı dağ köylülerince yükseklerden/yaylalardan toplanıp Doğu Anadolu şehirlerindeki (özellikle Elazığ, Erzincan, Gaziantep, Hakkâri, Van) pazarlarda «ışgıncı» ya da «ışkıncı» denen satıcılar tarafından demetler hâlinde satılır ve kabuğu muz gibi soyulduktan sonra genelde tuza bandırılıp çiğ olarak yenir (Avcı, 2005). Ekşi ve biraz da mayhoş lezzette olan ışğının kiviye yakın bir tadı vardır.

Hakkâri'de dondurma («uşkunlu dondurma» ya da «uçkunlu dondurma») olarak da değerlendirilir. Bitlis Adilcevaz'da turşusu yapılır. Tunceli'de ve Bitlis'te pişirilerek yendiği de olur. Erzurum'da sebze olarak değerlendirilir (Güvenç ve Kaya, 1996). Elazığ'da «ışgınlı yumurta» (ya da «ışkınlı yumurta») ve «ekşili ışgın», Van'da «kavurmalı uşgun ekşilisi» ya da «eşgili

yemeği» adlı yemek yapılır. «Işğınlı kapuska» (ya da «ıışğınlı kapuska») adlı yemekte de kullanılır. Hakkâri'de «uçkunlu kek» olarak da değęerlendirilir. Işğın adı Türkçe'de ravent (*Rheum rhabarbarum*) anlamında da kullanıldığı için Batı mutfağından aktarılan yemek tariflerinde («ıışğınlı kek», «ıışğınlı kırırlı kek», «ıışğınlı limonlu kek», «ıışğınlı pasta», «ıışğınlı tart», «ıışğınlı çilekli pay», «ıışğınlı krambil», «ıışğın reçeli») doğrudan ravent anlamındadır. Pakistan'da salata olarak çığ yenir ve Belucistan eyaletinin kuzeyinde yerel pazarlarda satılır.

Geleneksel tedavi

Yetiştıği yörelerde halk tıbbında kullanımı oldukça yaygındır. Ekşi ve biraz da mayhoş lezzette olup mideyi kuvvetlendirir. Kusmayı önler. Tanen bakımından zengin (% 8-10) olan kökleri (*Rhizoma Rhei ribi*) müshil (iç sürdürücü) değil ishal önleyici (bir başka deyişle kabız etkili (Baytop, 1997) ya da *peklik verici*) özelliğe sahiptir. Tanenler, proteinleri çökerten, kanı aglutine eden kabız etkili bileşiklerdir.

Taze iken dış kabuğu soyularak sebze gibi yenen gövde kısmı Bitlis civarında sindirimi kolaylaştıracı olarak yemeklerden sonra alınmaktadır. Van, Bitlis, Erzurum gibi illerde kökleri basur tedavisinde ve diyabetli kişilerde hipoglisemik etki oluşturmaları amacıyla kullanılmaktadır (Gürhan ve Ezer, 2005).

Erzurum'da ayrıca boşaltım sistemi enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (Özgen vd., 2012).

Kars'ta çiçek sapı taze olarak yendiği gibi kökü de diyabet için kullanılmaktadır. Yine Kars'ta diyabet, kolesterol ve mide hastalıkları için kullanılır (Güneş ve Özhatay, 2011). Kökü Tunceli'de diyabet tedavisinde kullanılır (Konak ve Aktar, 2009).

Şırnak Cizre'de kökleri şeker hastalığına karşı kaynatılarak içilir ve gövdesi de yüksek tansiyonu indirmek ve mide rahatsızlıklarını gidermek için yenilir (Gençay, 2007).

Kökü Ürdün'de halk tıbbında hipertansiyon, diyabet, böbrek taşı ve obezite için kullanılır (Abu-Irmaileh ve Afifi, 2003).

İran'da Horasan eyaletinin Zengilanlu (زنگلانلو) yöresinde meyve ile yaprak sapı (*petiole*) diüretik (idrara söktürücü), kan temizleyici ve sarılık giderici olarak kullanılır (Amiri vd., 2012).

Bingöl'de ışgın kökü kurutulup öğütüldükten sonra yoğurtla karıştırılıp yüzdeki sivilce ve lekelere karşı kullanılır.

Elazığ yöresinde şap hastalığına karşı ışgın kökü kaynatılarak hayvana içirilir (Yerlikaya, 2002).

Rheum ribes, Batı Asya bölgesi'ndeki en önemli ham ilaçlardan birinin kaynağıdır.

Bu bitkide A, B ve C vitaminleri bolca görülür. Kökü (*Rhizoma Rhei ribi*) geleneksel olarak diyabet, hemoroit, enfeksiyon ve ishal tedavisinde kullanılır. Bitki aynı zamanda Bitlis'te hazm ettirici ve iştah açıcı olarak da kullanılmaktadır. Bitkisel ilaç tedavilerde bitkinin kökü ve kök kuruğu, anemi, iştahsızlık, zayıflık, bunalım, depresyon ve diyabetin tedavisinde kullanılır.

Geleneksel olarak *Rheum ribes*, İran'da yatıştırıcı ve antidepresan olarak kullanılmıştır.

Antrakınonlar krisoptanol, parietin ve emodin, flavonoidler quercetin, fisetin, quercetin 3-O-ramnoside, quercetin 3-O-galactoside ve quercetin 3-O-rutinosid, Suriye raventinin filizlerinden izole edilmiştir.

Rheum ribes, doğu Türkiye'deki Iğdır, Van, Hakkâri, Kars ve Siirt illerinde bir kestane keleşi (*Rhubarb Hairstreak Callophrys mystaphia*), ana yemek bitkisi olup, Türkçe adı: ışgın zümrütü'dür.

Rheum ribes yaprakları Van ilinde bulunan exsoleta güvesinin besinidir.

Işgının medikal kullanımı

İçerdiği güçlü etkin maddelerden dolayı farmakolojik araştırmalarda oldukça popülerdir. Işgının farmakolojik incelemesi 1939 yılında yapılan çalışmalarla başlamış ve yirmi beş yıllık bir aradan sonra 1964 yılında yeni çalışmalarla devam edilmiştir. Yine yirmi yıllık bir aradan sonra 1985, 1989, 1990 yıllarında çalışmalar artmış, on yıllık kısa bir aradan sonra 2000'li yıllarda araştırmalarda büyük artış olmuştur.

Özellikle pişirildiğinde polifenol miktarı bakımından oldukça zengin olduğu gözlenmiştir. Antioksidan vitaminler bakımından zengin olabileceği düşünülmektedir. Taze sürgünleri C vitamini açısından zengin, A ve E vitaminleri açısından ise fakirdir. Ayrıca selenyum düzeyi de beslenme açısından yeterli orandadır (Munzuroğlu vd., 2000).

Işğının sap ve köklerinden elde edilen kloroformlu ve metanollü ekstrelerinin antioksidan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada en yüksek aktivite % 93.1 ile % 84.1 engelleyicilikle köklerde, en az aktivite ise % 82.2 ile % 82.0 engelleyicilikle saplarda görülmüştür (Öztürk vd., 2006).

Işğın yaprağından elde edilen metanollü ve sulu ekstrelerin peptik ülser için gastrik koruyucu etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada mide asidi üretimini inhibe eden (engelleyen) standart ülser ilacı simetidin ile karşılaştırılabilir bir koruyucu etkinliğe sahip inhibitör (engelleyici) olduğu bulunmuştur.

Günümüzde, asetilkolin parçalanması için temel bir enzim olan asetilkolinesterazın (AChE) inhibitörlerinin (engelleyicilerinin) kullanımı, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların hafif ve orta tedavisinde en önemli tiplerden biridir. İnhibitör özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada yaklaşık 100 değişik bitki incelenmiş ve bunlardan üçünün (*Levisticum officinale*, *Bergeris integrima*, *Rheum ribes*) % 50'den fazla AChE inhibitör etkisi gösterdiği bulunmuştur (Gholamhoseinian vd., 2009).

Hem sanayi ülkelerinde hem de gelişmekte olan ülkelerde ölüm oranını yükselten koroner kalp hastalığının (CHD) birincil ana etkeni hiperkolesterolemidir (*hypercholesterolemia*) ve trigliserit bakımından zengin olan lipoproteinlerin de doğrudan ya da dolaylı aterosjenik olduğu rapor edilmiştir. Işğından elde edilen etanollü ve sulu ekstrelerin hipotiroid tavşanlarda lipid konsantrasyonlarını incelemeye yönelik bir çalışmada ışğın özütünün tavşandaki plazma lipidlerinin azaltımı *niyasine* göre daha fazla yaptığı bulunmuştur. Bu yüzden ışğın potansiyel hipolipidemiktir ve koroner kalp hastalığının risk faktörleri olan hiperkolesterolemi ve hiperglisideminin tedavisinde kullanılabilir olduğu düşünülmektedir.

Işğından elde edilen ekstre, bakteri ve mantarların gelişimlerini değişik oranlarda etkileyen antimikrobiyal maddeler ihtiva eder (Kırbağ ve Zengin, 2005). Işğından elde edilen ekstreler hastalık yapıcı gram-negatif bakterilere karşı etkilidir. Bitkinin farklı kısımları farklı antimikrobiyal etkiye sahip, etanol gibi aktif bileşikler içerir. (Tanış vd., 2010).

Işğın sürgünlerinden krizofanol, fiskiyon ve emodol antrakınonları ile kersetin, 5-dezoksikersetin, kersetin 3-0-ramnozid, kersetin 3-0-galaktozid,

kersetin 3-O-rutinozit flavonoidleri izole edilmiştir (Tosun ve Akyüz-Kızılay, 2003).

Balıklarda görülen bakteri kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılabilir özelliktedir. İran'ın 64 antibakteriyel tıbbi bitkileri arasında yer alır (Shahidi Bonjar, 2004).

Türkiye'deki 16 tıbbi bitkiden elde edilen etanol ekstresinin uçuk yapan herpes simpleks virüsü (HSV) ile sindbis humması yapan sindbis virüsü (SINV) üzerindeki antiviral etkilerinin incelendiği bir çalışmada kardelen türü (Toros kardeleni, *Galanthus elwesii*) ile ışgın (*Rheum ribes*) ekstrelerinin en kuvvetli anti-HSV etki yaptığı görülmüş ve kardelenden elde edilen ekstrenin ayrıca en etkili anti-SINV olduğu da gözlenmiştir (Hudson vd., 2000).

Işgın kökünde antitümör etkiye sahip maddelerin olduğu düşünülmektedir (Mohammed ve Karim, 2010). Fakat antioksidan özelliği olduğundan kanseri engelleme yolunda olumlu sonuçlar verebileceği düşünülen *Rheum ribes* üzerine yapılan bir çalışmada ilk bulgulara göre kaynatma yöntemi ile elde edilen ekstrelerin kanserli hücreler üzerinde antiproliferatif (*hücre büyümesini engellemekte kullanılan ya da bu eğilimde olan*) bir etkisi bulunamamıştır. Elazığ yöresinde yenabilir yabani bitkilerdeki nitrat, nem ve kül miktarının tespiti için yapılan bir çalışmaya göre en düşük nitrat miktarı ışgın (43.42 mg/kg) ve en yüksek de semizotu (*Portulaca oleracea*) bitkisinde (6560.95 mg/kg) tespit edilmiştir (Çakılcıoğlu ve Khatun, 2011).

İran'da Serçeşme Bakır Madeni etrafında toplanan bitkilerdeki stronsiyum miktarını bulmaya yönelik bir çalışmada köklerde stronsiyum aralığı en düşük miktar olarak *Isatis cappadocica* türü çivit otunda (23.1 ppm) ve en yüksek de *Rheum ribes* ışgınında (383 ppm) tespit edilmiştir (Shahraki vd., 2008).

Boyarmadde olarak kullanımı

Işgın kökleri Hakkâri'de yünleri bej renge boyamak için kullanılır. Suyun içinde bir süre bekletilen köklerine yün katılıp 3 saat kaynatılarak koyu bir bej renk elde edilir. Bitlis'te ışgın kökleri suda bekletilir ve sonra da içine yün konarak bir saat kaynatılarak mavi renk elde edilir (Özgökçe ve Yılmaz, 2003). Van ilinde (Güzelsu ve Taşdöndüren köylerinde) «urtifan» (*Rheum ribes*) adlı bitkiden yün için boyar madde elde edilmektedir. Mordan kullanılmadan hardal rengi, değişik mordan maddeleriyle kiremit rengi, nefti

yeşil, bordo, kanarya sarısı olmak üzere değişik renkler elde edilir (Gönen, 2008).

2.3.7. Işın Üzerinde Birkaç Çalışma

- a) Aladdin M. Naqishbandi, Knud Josefsen, Mikael Egebjerg Pedersen ve Anna K. Jager, Irak ve Danimarka'dan, *Rheum Ribes*'in kökünün hipoglisemik aktivitesine etkisi olduğunu çalıştılar ve bu çalışmada, *Rheum ribes* kökü geleneksel olarak diyabet, hemoroid, ülser, ishal tedavilerinde kullanılır. Burada, *Rheum ribes* kökündeki hipoglisemik etki sağlıklı farelerde araştırılmıştır ve aç olan farelere *Rheum ribes*'in üç farklı polaritesi olan özütlerden mide besleme yoluyla 50 mg/kg tek doz verilmiştir ve 0, 1, 2, 4 ve 24 saat sonra kan şekeri değerleri ölçülmüştür. *Rheum ribes*'in sulu özütü önemli hipoglisemik etki göstermiştir, *in vitro* bu sulu öz insülin salınımına teşvik eder. Bu salınım INS-1E hücrelerinden hem teşvik eden (20 mM) ve hem de teşvik etmeyen (1 mM) glikoz konsantrasyonları ile gerçekleşir, böylece *in vivo* için bir mekanizma önerilmiştir. Hipoglisemik aktif fraksiyon Aloe emodin'den, emodin'den, physcion'den ve chrysophanol türevlerinden antrakinon glikositler içerdiği tespit edilmiştir (Naqishbandi, 2009).
- b) Maryam Zahedi, Mohammad Reza Hojjati, Hossein Fathpour ve arkadaşları, *Rheum ribes*'in Alzheimer hastalığına etkisi olduğunu çalıştılar ve bu çalışmada, bazı hayvan modelleri Alzheimer hastalığını araştırmak için kullanılmıştır. Alzheimer geri dönüşsüz ilerleyici nörodejeneratif hastalıktır ve bunama/demans'ın en yaygın sebebidir. Hayvanlar üzerine çalışmalar kolinerjik fonksiyonların azalmasıyla ve öğrenme kabiliyeti kaybı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaların amacı *Rheum ribes* özünün etkisini hafıza eksikliği üzerinde fare modeli yardımıyla incelemek bu çalışmanın sonuçları ise *Rheum ribes* özünün hafıza eksikliğine karşı faydalı olduğunu göstermiştir (Zahedi vd., 2015).
- c) Mehdi Sayyah ve arkadaşları 2010 yılında İran'da, Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde *Rheum ribes*'lerin hidroalkolik ekstraktının etkinliği: Çift kör bir klinik üzerinde çalıştılar ve bu çalışmada, geleneksel olarak *Rheum ribes L.* İran'da yatıştırıcı ve duygudurum artırıcı olarak kullanılır. Bu çalışmada *Rheum ribes*'in hidroalkolik özütünün Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır. Elli altı hasta

rastgele günlük 20 mg fluoxitne ve 1200 mg hidroalkolik *Rheum ribes* özütünü ilaç olarak alması için belirlenmiştir. Bu hastaların bazıları da fluoxitne (günlük 20 mg) ve 8 haftalık Placebo, çift şahit paralel, hastalar araştırmadan önce ve araştırma sırasında 0, 14, 28, 42 ve 56.cı gün Yale Brown ölçeğinde belirlenmiştir ve yan etkileri üzerine puanlanmıştır. 14.üncü ve 28.inci günlerde özüt takıntı ve kompulsiyon belirtilerini azaltma konusunda Placebo üzerine önemli bir üstünlük göstermiştir. Yan etki konusunda iki grup arasında büyük farklılıklar gözlemlenmemiştir. *Rheum ribes*'in hidroalkolik özütü anti-takıntı ve kompulsyon (zorlama) etkileri vardır. Ancak ileriki çalışmaların bu bulguları onaylaması gerekir (Sayyah vd., 2009).

- d) Farah Farrokhi ve arkadaşları İran'da, 2014 yılında, Diyabetik dişi sıçanlarda *Rheum ribes* köklerinin hidroalkolik özütünün renoprotektif etkisi üzerinde çalıştılar. Bu çalışmada, anti diyabetik etkileri olan zengin doğal antioksidan kaynağı olan tıbbi bitkiler dünya çapında bazı semptomları azaltma ve hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. *Rheum ribes* L. polygonaceae ailesinden olup semptomatik rahatlama ve diabet hastalarında ileride komplikasyonlara yol açacak durumları engellemede yardımcı olur. Bu sonuçlar *Rheum ribes*'in hidroalkolik özütünün diyabet farelerde glikoz, kolesterol, trigliserit, üre ve kreatinin seviyelerini düşürdüğünü gösteriyor. Bu düşüşler ($p<0.05$) diyabet farelerinde gözlemlenmiştir. $p<0.05$ diyabet fareleri, diyabet fareleri ile kıyaslandığında bu düşüş gözlemlenebilir ve aynı zamanda $p<0.05$ farelerinde HDL seviyesinde bir artış meydana gelir. Böbreğin histopatolojik değişikliği ilgili kontrol ile kıyaslanabilir. Diyabet farelerinin böbrek kesitlerinde artırılmış Bowmans alanı ile glomerüler kılcal damarlarında atrofi ve ilerlemiş derecede boru şeklinde nekroz gözlemlenmiştir. *Rheum ribes* kökü ile tedavi edilen grup normal duruma doğru ilerleme göstermiştir. *Rheum ribes*'in hidroalkolik özütünün alloksan kaynaklı diyabetli farelerde kan şekerini kontrol ederek ve böbrek koruyucu etkileri böbrek yetmezliğini iyileştirdiği oldukça enteresan bulunmuştur (Hamzeh vd., 2014).
- e) Violet Kasabri ve arkadaşları 2012 yılında Ürdün'de, Pankreatik Min6 (Mouse INsulinoma 6 adlı hücre hattı) insülin sekresyonunun *in vitro* modülasyonu ve *paronychia argentea*, *rom rivleri* ve *teucrium polium*

ekstraktları tarafından proliferasyon ve ekstra pankreas glikoz absorpsiyonu üzerinde çalıştılar ve bu mevcut çalışmada *paronychia argentea* lam, *Rheum ribes* L. ve *Teucrium polium* L. bitkilerinin ham sulu etkileri araştırılmaktadır. Bu bitkiler geleneksel olarak Ürdün’de diyabet tedavisinde kullanılmıştır. Pankreatik beta hücre Min6 çoğalmasında ve insülin salgılanmasında ve ekstrapankreatik glikoz difüzyon üzerinde kullanılır. *Rheum ribes*, *T. polium* ve *P. argentea* bitkilerinin konsantrasyonu Min6 tek katmanlı genişleme indükler. Bu genişleme *Rheum ribes*’de yaklaşık % 118-136, *T. Polium*’ da % 158-175 ve *P. argentea*’ da % 140-200 oranındadır (p<0.001), böylece bu değerler GLP-1 (5 nM) pankreatik çoğalma kapasitesini, L-Alanine (10 nM) insülinotropik etkililiğini sitotoksitiye maruz bırakmadan aşar. Glikoz nedenli insülin salınımı *Rheum ribes*’in, *T. polium*’un ve *P. argentea*’nın ham sulu özütleri tarafından güçlendirilir. Bu değerler *Rheum ribes*’de (% 373-736, p<0.001), *T. Polium*’da (% 503-1190, p<0.001) dir. *P. argentea* kullanılan dozlarda bir etkinlik göstermemiştir. Etkili bitkilerin insülin salınım bioaktiviteleri Ca²⁺ durumunda kaldırılır. *In vitro* *P. argentea* gece boyunca glikoz hareketliğini engeller tıpkı guar gum’ın (50 mg/L) basit bir diyaliz modelinde difüzyonu engellediği gibi, fakat bu konuda *R. ribes* ve *T. Polium*’un ham sulu özütleri bir etkinlik göstermemektedir. Bu *in vitro* ölçüm her üç bitkinin de beta-hücre büyümesini artırdığını, *P. argentea*’nın karbonhidrat emilmesini engellediğini ve *R. ribes* ve *T. polium*’un insülin salınımını teşvik ettiğini açığa çıkarmıştır. Bu eylemler bitkilerin ham sulu özütlerinin *in vivo* da bozulmamış emme özelliğine bağlıdır. Gelecekteki direktifler belki *P. argentea*, *R. ribes* ve *T. polium* kullanımını anti-diyabet farmakoterapisinde fonksiyonel özellikli yeni bir potansiyel kaynak olarak belirleyebilir (Kasabri vd., 2012).

- f) Mousa-Al- Reza Hadizadeh ve arkadaşları, İran’da, *Rheum ribes*’in sulu ekstraktının sisplatin kaynaklı nefrotoksite üzerindeki etkisinin üzerinde çalıştılar. Bu çalışmada, polygonaceae ailesinden olan *Rheum ribes* uzun ömürlü ve kalın bir ot türüdür, *Rheum ribes* en çok ılık ve subtropikal iklimlerde ve en başta Asya’da olmak üzere dünyanın farklı bölgelerinde yetişen bir ottur. *Rheum ribes* İran’ın yerli bitkisidir ve başta İran’ın Khorasan (bölgede rivas olarak da bilinen) bölgesinde olmak üzere birçok

bölgesinde yetişir. *Rheum ribes*'in kalın yaprak sapı yerel halk tarafından sebze, reçel ya da şurup olarak kullanılır. Yaprak sapının toz hali ve bitkinin kökü İran geleneksel tıbbında, mide hastalıkları, kabızlık, böbrek ve mesane ağrıları, rahim ağrıları ve karaciğer ağrıları gibi birçok rahatsızlığı rahatlatmak için kullanılır. İştahı artırmak ve safra salınımını çoğaltmak için de kullanılır. *Rheum ribes*'in kökü ayrıca diyabet hastalığını, hemoroid, enfeksiyon ve ishal tedavilerinde kullanılır. *Rheum ribes*'in etanolik ve sulu özütlerinin tavşanda hipokolesterolemik etkileri Hadjzadeh tarafından bildirilmiştir (Hadjzadeh vd., 2013).

- g) Yukarıdaki bilgiler göz önüne alınarak Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik rat modelinde ışın'ın pankreas metabolizması üzerinde etkisinin araştırılması hedeflenmektedir.

2.3.8. Deneysel Diyabet ve Streptozotosin

Diyabeti daha detaylı araştırmak için birçok bilimsel çalışma yapılmakta ve diyabetik hayvan modelleri tercih edilmektedir. Deneysel çalışmalarda, diyabete neden olan çeşitli ilaçlar ve kimyasallar kullanılmaktadır. Streptozotosin ve Alloksan bu amaçla kullanılan diyabetojenik ajanlardır ve hücre yıkımı ile insanlardaki Tip 1 ve Tip 2 diyabet'e benzer şekilde diyabet oluştururlar. (Öztürk vd., 2002)

1960 yılında *Streptomyces achromogenes* kültürlerinden ekstre edilen bir glikoz analogu olarak bulunmuştur (Takada vd. 2007). Molekül ağırlığı 265.22 g/mol, kapalı formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ 'dir. Pankreasın β hücrelerine GLUT2 aracılığıyla alınarak β hücrelerinin bloke olmasına sebep olmaktadır ve bu durumun sonucu olarak insülin sentezi ve sekresyonunu inhibe etmektedir (Kanter vd. 2006).

Streptozotosin (STZ), açık sarı renkte, suda ve alkolde çözünebilen bir maddedir. pH 4.5'da çözünüp stabil kalmakta, bu pH'ın dışında parçalanmaktadır. Kan glikoz değerini en yüksek düzeye çıkaran STZ dozu 60-65 mg/kg'dır (Bolzan ve Bianchi, 2002).

Bazı literatür çalışmalarında 60 mg/kg streptozotosin kullanılırken (Sidhu vd.,1999), bir kısmında da 70 mg/kg streptozotosin intraperitoneal olarak uygulanmıştır (Chithra vd., 1998). Çalışmamızda 50 mg/kg dozda streptozotosinin 0.1 M sitratta pH 4.5 iken intraperitoneal olarak

uygulanmasının ratları diyabetik yapmaya yettiği gözlemlendi ve çalışmamız bu dozda gerçekleştirildi.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

-Otoanalizör Kitler, glikoz, creatinine, serum aspartate aminotransferase (AST), serum alanine aminotransferase (ALT), kolesterol, trigliserit (TG), alkalen fosfataz (ALP), creatine kinase (CK), amilaz, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL- kolesterol), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL- kolesterol), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL-kolesterol), total protein (TP), (Beckman Coulter markası),

-Eliza Kitler, interlökin-1(İL-1), interlökin-6 (İL-6), tümör nekrozu faktörü (TNF- α), insülin, Glikoz-6-fosfataz (G6P), α - glikozidaz (α -Glu) kit , protein kinaz kit (PKC), (Sun Red markası),

-Kimyasallar, Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) (Sigma-Aldrich, % 99), sodyum klorür (NaCl) (Merck, % 99), Sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4) (Sigma- Aldrich, % 99.95), Sodyum sitrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$) (Merck, % 99), Sitrik asit ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) (Sigma-Aldrich, % 99.5), Etil alkol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) (Sigma-Aldrich, % 96), Formaldehit (CH_2O) (Merck, % 37), Eosin boya (Merck, % 0.5), Streptozotosin ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$) (Sigma- Aldrich, % 98),

- İlaçlar, Xylazin (Sigma- Aldrich, % 70), Ketamin (Eczacıbaşı, % 2), *N,N*-Dimetilbiguanit (Sanovel, 500 mg).

3.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Evaporatör (Stuart RE300DB), Liyofilize cihazı (labconco), LC-MS/MS (Shimadzu markalı, LC-MS/MS 8040 model numaralı), Vorteks, Santrifüj (Hermle Z300K), Otomatik pipetler, Analitik terazi, pH metre, Homojenizatör, Mikro ELİSA cihazı, otoanalizör (biosistem A25, İspanya), eppendorf tüpler kullanılmıştır.

3.3. Materyal Temini

Deney Hayvanlarının Temini: Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Etik Kurulunun 30.09.2017 tarihi ve 2017/47 karar sayılı izniyle Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde (DEHAM) ağırlığı 350-400 gr arasında değişen toplam 38 adet erkek Wistar Albino rat üzerinde gerçekleşti. Hayvan materyali olan ratlar birbirine zarar vermemesi için, her biri ayrı ayrı kafeslerde tutuldu ve ad libitum olarak pellet sıçan yemi ile beslendi. Ratlar için ideal olan % 60 bağıl nem oranına ve 20-24 °C ortam sıcaklığına sahip odalarda barındırıldı, merkezi havalandırma ile hava

sirkülasyonu sağlandı. Doğal gece/gündüz döngüsü olan 12 saat gece/12 saat gündüz uygulaması yapıldı.

Ekstrakt Materyalin Temini: Çalışmada ekstrat materyalı olarak *Rheum ribes*'in, topraküstü çiçek durumu sapı (pedunkul) kullanıldı. Bitki İran-Türkiye sınır bölgesinden, yüksek dağlık alanlarında 2500-3000 m yükseklikte ve açık alanlarda yayılış göstermektedir. Bitki örnekleri yöredeki halk pazarlarından araştırmacı tarafından toplandı. Bitkinin sistematik olarak teşhisi Türkiye Florası (Davis,1985) adlı esere bağlı kalarak yapıldı. Toplanan bitki örnekleri yaklaşık 1 m uzunluğundaki topraküstü çiçek durumu sapı kısmının üzerindeki 15-20 cm uzunluğundaki çiçek durumu kesilerek uzaklaştırıldı ve geriye kalan topraküstü çiçek durumu sapı +45 °C' de etüvde ağırlık sabitleninceye kadar kurutuldu. Kurutulmuş topraküstü çiçek durumu sapı (pedunkul) değirmende öğütülerek toz haline getirildi. Toz haline getirilen bitki örnekleri (50 g), filtre kağıdından hazırlanmış kartuş içine alınarak Soxhlet cihazına yerleştirildi, etanol % 95 (300 mL) ile 16 saat süreyle ekstraksiyonu gerçekleştirildi (Bazzaz vd., 2005). Ekstraksiyon işlemi tamamlandıktan sonra çözelti rotary evaporator yardımıyla düşük basınç altında buharlaştırılarak konsantre hale getirildi. Çözücüsü uzaklaştırılan ürün balonun iç çeperine yapışmış halde bulunmaktadır. Yağimsı görümlü madde -80°C da liyofilize edildi (Şekil 3.1). *N,N*-Dimetilbiguanit 500 mg tablet şeklinde olan materyalı da eczaneden temin edildi.



Şekil 3.1. *Rheum ribes* bitkisinin ekstrakt işlemi

3.4. *Rheum ribes* Solüsyonun Hazırlanması

Rheum ribes ekstraktının tedavide kullanımı için 60 mg/mL hazırlanan solüsyon kullanıldı (Hadjzadeh vd., 2004).

***N,N*-Dimetilbiguanit solüsyonun hazırlanması**

N,N-Dimetilbiguanit tedavide kullanımı için 500 mg'dan 150 mg alınarak 6 mL su ile karıştırıldı.

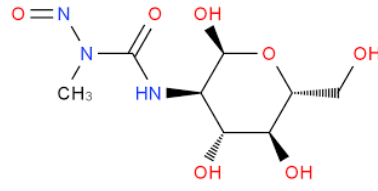
Üçüncü grupta ise her bir rat için *N,N*-Dimetilbiguanit 500 mg'dan 100 mg alınarak 5 mL suyla karıştırıldı.

3.5. Streptozotosin (STZ), Uygulamaya Hazırlanması

Streptozotosin ((*N*-Metilnitrozokarbamoil)- α -D-glikozamin) 1 g'lık ambalaj şeklinde temin edildi. Deneylerde kullanılan sitrat tamponu şu şekilde hazırlandı: 0.01 M Sitrattamponu hazırlamak için 1.05 g (5 mmol) sitrik asit monohidrat (molekül ağırlığı 210.14g/mol ve kimyasal formülü $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) bir miktar saf suda çözüldü. Sitrik asit monohidrat çözeltisi üzerine 1.47 g (5 mmol) trisodyum sitrat dihidrat (molekül ağırlığı 294.10 g/mol ve kimyasal formülü $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) eklendi ve hacim 500 mL'ye tamamlandı. 500 mL'ye tamamlanan karışımın pH'ı 4.5'e ayarlandı(Jaohari vd., 2000).

3.6. Diyabet Modelinin Oluşturulması

Diyabet oluşturulacak gruplara gece açlığını takiben % 0.9'luk sodyum klorür (NaCl) içinde çözülmüş Nikotinamid (NAD-110 mg/kg) intraperitoneal uygulandıktan 15 dakika sonra tek doz 20 mM sodyum sitrat tamponu (pH=4.5) içerisinde taze olarak hazırlanmış streptozotosin (Şekil 3.2) çözeltisi 60 mg/kg olacak şekilde (tek doz) intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı (Jaohari vd., 2000) (Selami vd., 2016). Streptozotosin ve nikotinamid uygulamasından sekiz saat sonra oluşabilecek hipoglisemiyi engellemek için deney hayvanlarının kafes içindeki sularına % 15 glikoz çözeltisi katıldı. Enjeksiyonundan 3 gün sonra ratların kuyruk venasından kanın glikozu accu-check nano glikometre cihazı ve accu-check stripleri ile ölçüldü ve DM oluşumu kontrol edildi. Kan glikoz düzeyleri 250 mg/dL'nin üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi ve normal değerler sınırları içerisinde olanlar ise çalışmadan çıkarıldı ve ilaç uygulamasına başlandı (Jaohari vd., 2000; Wagner, 2005).



Şekil 3.2. Streptozotosin (*N*-Metilnitrozokarbamoil)- α -D-glikozamin) kimyasal yapısı

3.7. Deneme Gruplarının Oluşturulması

- I. **Deney grubu:** DM oluşturuldu ve 150 mg/kg *N,N*-Dimetilbiguanit solüsyonu uygulandı (10 rat).
- II. **Deney grubu:** DM oluşturuldu ve 60 mg/kg *Rheum ribes* uygulandı (10 rat).
- III. **Deney grubu:** DM oluşturuldu ve 100 mg/kg *N,N*-Dimetilbiguanit ve 50 mg/kg *Rheum ribes* uygulandı (10 rat).
- IV. **Deney grubu:** DM oluşturulmadan sadece % 0.9 NaCl uygulandı (8 rat).

Tedavi uygulaması her gün tek doz ve 32 gün süreyle yapılmıştır (Hamzeh vd., 2014).

3.8. Deney ve Kontrol Gruplarında Tedavi Süreçleri

Diyabet uygulamasından 3 gün sonra solüsyon vermeye başlandı. 30 adet diyabetli ratlara 32 gün boyunca her gün tek doz olarak gavaj yoluyla *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes* solüsyonu verildi. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulandı. Her hafta tüm ratların kan glikoz düzeyleri ve ağırlıkları ölçüldü. Takip edilen günlerde diyabet, hiperglisemi, aşırı kilo kaybı nedeni ile *N,N*-Dimetilbiguanit grubunda n=7, *Rheum ribes* grubu n=8, *Rheum ribes* + *N,N*-Dimetilbiguanit gurubu n=4, serum fizyolojik gurubu n=8 rat sayısı ile çalışma sonlandırılmıştır.

3.9. Sakrifikasyon Yöntemi

Uygulamanın sonlandırılmasını takiben ratlara 10 mg/kg İP Ksilazin (Rompun, Bayer) uygulanarak premedikasyonları yapıldıktan sonra 75-100 mg/kg İP ketamin-HCl (Ketasol, Richterpharma) verilmesi ile sistemik anestezi oluşturulmuştur. Kalpten kan alınmasını takiben anestezi uzatılarak sakrifiye edildi. Kan örnekleri santrifüj edilerek elde edilen serumlar analizlerin yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Patolojik analizler için

pankreas dokusundan örnekler alınarak % 10'luk tamponlu formaldehitte yerleştirildi.

3.10. Analizler

Histopatolojik olarak Langerhans adacıklarının çapları ve pankreas hasarının değerlendirilmesinde, deney ve kontrol gruplarında görülen pankreas yüzey alanındaki dejenerasyonların şiddet ve yaygınlıkları değerlendirildi. Biyokimyasal analizlerden, alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumda, glikoz, glikoz-6-fosfataz, insülin, α -glikozidaz, α -amilaz, protein kinaz, serum aspartat aminotransferaz, serum alanin aminotransferaz, kreatin kinaz, kreatinin, alkalin fosfataz, total protein, trigliserit, kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozu faktörü düzeyleri ölçüldü.

3.10.1. *Rheum ribes* Ekstraktının Kimyasal Analizleri

Bitkinin topraküstü çiçek durumu sapı (pedunkul) kısımlarından elde edilen ekstraktların kimyasal analizinde uçucu yağ asit yapısal kompozisyonu daha önce yaptığımız bir yüksek lisans tezi ile ortaya konulmuştur (Amiri vd., 2015). Bu çalışmada *Rheum ribes*'in muhtemel antidiyabetik etkisinden sorumlu olabileceğini düşündüğümüz Kuersetin (quercetin), kuersetin-3-glikozid (quercetin-3-glucoside), kateşin (catechin), epikateşin (epicatechin), 4-HBA (4-hidroksibenzoik asit) (4-HBA (4-hydroxybenzoic acid)), 4-hidroksibenzaldehit (4-hydroxybenzaldehyde), kafeik asit (Caffeic acid), klorogenik asit (Chlorogenic acid), çikorik asit (Chicoric acid), kumarin (Coumarin), Fumarik asit (Fumaric acid), Gallik asit (Gallic acid), Gentisik asit (Gentisic acid), Hesperidin, Naringenin, p-kumarik asit (p-coumaric acid), Protokateçuk asit (Protocatechuic acid), Protokateçuk asit etil ester (Protocatechuic acid ethyl ester), Resveratrol, Rutin, Salisilik asit (Salicylic acid), Tannik asit (Tannic acid), Vannilik asit (Vannilic acid) bileşiklerin kalitatif ve kantitatif analizleri yapıldı (Ndong vd., 2007; Naqishbandi ve Adham, 2015; Naqishbandi vd., 2009; Raafat vd., 2014). Analizlerin yapılmasında LC-MS/MS yöntemi (Liquid Chromatography- Mass Spectrometer) kullanılmıştır. Bu analiz için Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Mekezi'nden (KİTAM) hizmet alımı yapıldı.

3.10.2. Biyokimyasal Analizleri

Hayvanlardan alınan kan örneklerinden elde edilen serumda glikoz-6-fosfataz (G6P), insülin, α -glikozidaz (α -GLU), interlökin-1 (İL-1), interlökin-6 (İL-6), Tümör nekrozu faktörü (TNF- α), VLDL-kolesterol, protein kinaz düzeyleri spektrofotometrik yöntem (Thermo Scientific Genesys 10S UV-Vis) ile hazır kit kullanılarak ölçüldü. Diğer taraftan serum glikoz, serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ATP), kreatin kinaz (CK), kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), total protein (TP), trigliserit (TG), kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, Amilaz düzeyleri ise otoanalizör de (Biosystems A15) hazır kit kullanılarak yapıldı (Thomson ve ark, 2007). Testler kitlerin önerdiği prosedüre uygun şekilde yapılmıştır.

3.10.3. Histopatoloji Analizleri

Bütün deney hayvanlarından alınan pankreas doku örnekleri % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin işlemlerden sonra rat pankreasları tüm lobları yani alt duodenal, üst duodenal, gastrik ve splenik lobları dâhil olacak şekilde horizontal olarak parafine gömüldü. Ardından, parafin bloklardan 5 μ m kalınlığında doku kesitleri alındı. Ratlarda bir Langerhans adacığının çapının 188-225 μ m (Dintzis ve Liggitt, 2012; Elayat vd., 1995) olması nedeni ile aynı örnek 110 μ m kalınlığında trimlenerek 5 μ m kalınlığında bir doku kesiti daha alındı. Kesilen dokular Hematoksilen-Eosin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BX51; Olympus Optical Co, Osaka, Japonya) değerlendirildi. Gerekli görülen olgulardan mikroskopik resimler çekildi. Pankreas hasarının değerlendirilmesinde, deney ve kontrol gruplarında görülen pankreas yüzey alanındaki dejenerasyonların şiddet ve yaygınlıkları semikantitatif olarak 110 μ m aralıklarla alınan her iki doku kesitinde de ayrı ayrı aşağıdaki kriterler dikkate alınarak değerlendirildi (Fortunato vd., 2006).

Ödem: Ödem yok = 0, interlobular ödem = 1, interlobüler ve orta derecede ödem = 2, interlobüler ve şiddetli ödem = 3

Nötrofil infiltrasyonu: Nötrofil yok = 0, hafif = 1, orta = 2, yoğun = 3 nötrofilik infiltrasyon;

Hücrel vakuolizasyon: Vakuolizasyon yok = 0, hafif = 1, orta = 2, yoğun = 3

Nekroz: Nekroz yok = 0, hafif = 1, orta = 2, yoğun = 3

Yine, incelenen tüm gruplarda aynı örneklerden 110 µm aralıklarla alınacak olan iki pankreas kesiti 10'luk büyütmede taranarak tespit edilebilen tüm Langerhans adacıklarının çapları ölçüldü.

3.11.İstatistiksel Analizi

Elde edilen bulguların istatistiki analizleri, SPSS 15.0 bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi.

ELİSA testleri için üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı olarak ifade edilmiştir. Çoklu grupların karşılaştırılması varyans analizi (ANOVA) yapılarak post-hoc testler ile belirlendi (SPSS, 2004). Gruplar ile Kategorik değişkenler arasında ilişkiyi belirlemede Kruskal Wallis testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı. Levene testi ile homojenlikler incelenmiş, homojen olan gruplar ($p>0.05$) için ANOVA, homojen olmayan gruplar ($p<0.05$) için ANOVA testi türlerinden Welch testi uygulandı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Kimyasal Analizleri

4.1.1. Fenolik Bileşik Analizi Metod Parametreleri

LC-MS/MS'in Çalışma Koşulları

Fenolik bileşiklerin kalitatif ve kantitatif olarak tayini LC-MS/MS cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Cihazın çalışma koşulları Tablo (4.1)'de verilmiştir.

Tablo 4.1. LC-MS/MS Parametreleri

MS Parametreleri	LC Parametreleri
İyonlaştırma Türü: ESI	Kolon: Raptor Biphenyl 2.7 µm 50x3.0 mm
Nebulizing gaz akışı: 3 L/dk	Akış hızı: 0.7 mL/dak
DL Sıcaklığı: 250°C	Kolon Fırını Sıcaklığı: 30°C
Heat Block Sıcaklığı: 400°C	İnjesiyon Hacmi: 15 µL
Kuru gaz akış hızı: 15 L/dk	Mobil faz A: %0.1 Formik asit/saf su
	Mobil faz B: %0.1 Formik asit /metanolde
	Mobil faz C: %50 Metanolde

LC Gradient Time Program

Zaman(dk)	Modül	Çarpışma	Değer
22.00	Pumps	Pump B Conc.	15
24.00	Pumps	Pump B Conc.	15
26.00	Pumps	Pump B Conc.	25
28.00	Pumps	Pump B Conc.	25
51.00	Pumps	Pump B Conc.	45
52.90	Pumps	Pump B Conc.	45
53.00	Pumps	Pump B Conc.	0
60.00	Pumps	Pump B Conc.	0
60.00	controller	Stop	

Bitki Ekstraktların Hazırlanması

1 g örnek, 5 mL HPLC Grade saflıkta metanolde (min.% 99.8, Ultra Gradient HPLC Grade, Baker HPLC analyzed) çözüldü. 10 mL'lik balon jojeye aktarılarak hacmi 10 mL' ye tamamlandı. Ekstrakt 15 mL'lik santrifüj tüpüne aktarıldı. 40°C de, 200 rpm de sürekli karıştırarak 48 saat inkübe edilerek, ekstraksiyon işlemi yapıldı. Ekstraksiyon sonrası, ekstrakt 4500 rpm de 15 dak santrifüjlendi. Santrifüjleme işlemi sonrası, üstteki sıvı kısım başka bir 15 mL'lik santrifüj tüpüne aktarıldı. Elde edilen ekstrakt por büyüklüğü 0.45 µm olan membran filtre ile filtre edilerek, başka bir 15 mL'lik santrifüj tüpüne aktarıldı. Analiz için ekstrakt ve dilüe edilmiş ekstraktların bazıları (Ekstrakt sonucuna göre seçilerek) kullanıldı. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Bitki ekstraktlarının (ekstrakt ve dilüe ekstrakt) LC-MS/MS cihazına verilme oranları

Vial No	Örnek adı	Viale koyulan ekstrakt miktarı (µL)	Viale koyulan Metanol miktarı (µL)
1	Ekstrakt	600	-
	bir		
2	Ekstrakt	600	-
	iki		
3	1/2	300	300
	Dilüe ekstrakt		
4	1/5	100	400
	Dilüe ekstrakt		
5	1/10	50	450
	Dilüe ekstrakt		
6	1/20	25	475
	Dilüe ekstrakt		
7	1/50	10	490
	Dilüe ekstrakt		
8	1/100	10	990
	Dilüe ekstrakt		

Rheum ribes bitkisinin ekstraktını LC-MS/MS Shimadzu markalı, LC-MS/MS 8040 model numaralı, olan cihaz ile kontrol ettiğimiz fenolik bileşenler içinde, 4-Hidoksibenzaldehit, Kateşin, Kumarin, Epikateşin, Resveratrol, Rutin olumlu olarak bitkimizde tesbit edilmiştir.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3. *Rheum ribes* bitkisinin ekstraktını fenolik bileşenleri

Analiz Edilen Maddeler	İyonizasyon Tür	İyonizasyon Mod	Öncü İyon	Tek Sonuç
4-HBA (4-hydroxybenzoic acid)		neg	137.00	93.00; 65.00
4-Hydroxybenzaldehyde		poz	123.20	77.10; 51.10;95.10
Caffeic acid		neg	179.10	135.20; 117.00; 107.20
Catechin		poz	290.80	123.10; 139.10; 147.20
Chlorogenic acid		neg	353.00	191.20; 161.20; 127.20
Chicoric acid		neg	472.90	135.20; 149.10; 179.20
Coumarin	ESI	poz	147.00	65.10; 77.20; 91.10; 103.10
Epicatechin		poz	290.80	139.10; 123.10; 147.20
Fumaric acid		neg	115.00	71.00
Galic acid		neg	168.90	69.10; 79.10; 97.00; 125.10
Gentisic acid		neg	153.00	108.10; 109.00
Hesperidin		neg	609.10	301.10
Naringenin		neg	270.90	151.10; 119.10; 107.10; 93.00
p-Coumaric acid		neg	162.90	119.10; 93.00
Protocatechuic acid		neg	153.00	108.10; 109.00; 91.00
Protocatechuic acid ethyl ester		neg	181.00	108.10; 109.10; 153.00
Quercetin		neg	300.90	151.10; 107.00; 121.10; 179.00
Quercetin-3-glucoside		neg	463.00	300.10; 301.20; 271.10
Resveratrol		poz	229.00	107.10; 135.00; 165.20
Rutin		poz	611.10	303.10; 129.20
Salicylic acid		neg	137.00	93.00; 65.10; 75.00
Tannic acid		neg	182.90	124.00; 78.10
Vannilic acid		neg	166.90	121.30

Bitki ekstraktlarındaki fenolik bileşiklerin LC-MS/MS ile analizi

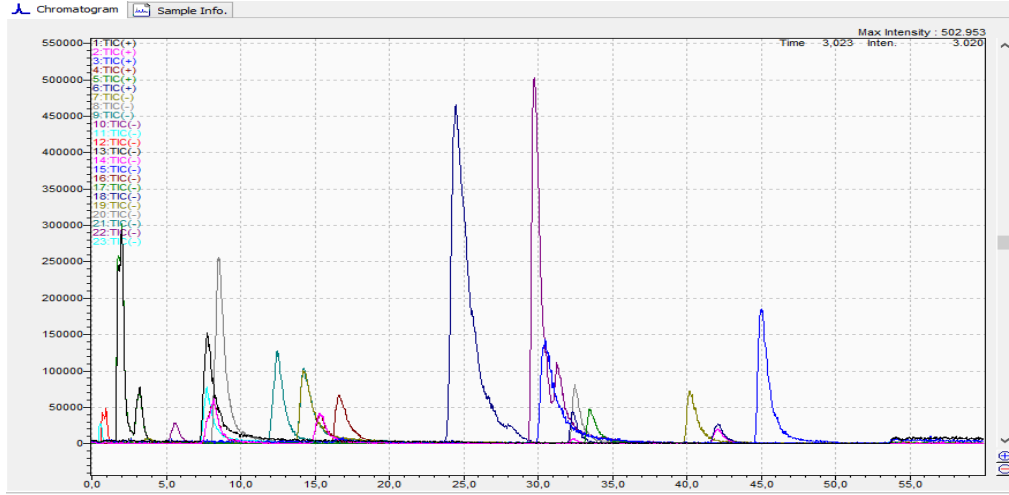
Çalışmada kullanılan standart fenolik maddeler, 4-Hidroksi benzoik asit, 4-Hidroksi benzaldehit, Kafeik Asit, Kateşin, Klorojenik asit, Çikoric asit, Kumarin, Epikateşin, Fumarik asit, Gallik Asit, Gentisik asit, Hesperidin, Naringenin, p-Kumarik asit, Protokatekinik asit, Protokatekuik asit etil ester, Kuersetin, Kuersetin -3-glikozit, Resveratrol, Rutin, Salisilik asit, Tannik asit, Vanilik asit analizinde ikili MS cihazı bağlanmış Shimadzu 8040 model LC-MS/MS kullanılarak yapıldı. Sıvı kromatografisi LC-30AD ikili pompa, DGU-20A3R degazör, CTO-10ASVP kolon fırını ve SIL-30AC otomatik örnekleyici ile donatılmıştır. Kromatografik ayırma işlemi, Raptor Biphenyl (50x3.0 mm, 2.7 µm) kolon üzerinden gerçekleştirildi. Kolon sıcaklığı 30°C

ve enjeksiyon hacmi 15 µL olarak belirlenmiştir. Mobil faz üçlü faz gradiyent sisteminden oluşmaktadır. A: % 0.1 Formik asit/saf su; B: % 0.1 formik asit /metanolde; C: % 50 metanolde hazırlanmış olup mobil faz akış hızı 0.7 mL/dakika olarak ayarlandı.

Rheum ribes bitkisinin etanol ekstresinin fenolik içeriğinin belirlenmesi LC-MS/MS metoduna göre yapıldı. Öncelikle standart fenolik maddelerin enjeksiyonu yapıldı. Fenolik bileşiklerin analizi sonucu kullanılan 23 farklı standart bileşikten 17 tanesi bitki örneğinde tespit edilmiştir. Standartlara ait kolonda alıkonma süreleri Tablo 4.4'te verilmiştir. Standart karışımın LC-MS/MS kromatogramı ise Şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Standartlara ait kolonda alıkonma süreleri

Pik No	Fenolik Bileşen	Alıkonma Süresi (Dk.)
1	4-HBA (4-Hydroxybenzoic acid)	14.09
2	Caffeic acid	8.29
3	Catechin	7.87
4	Chlorogenic acid	12.00
5	Epicatechin	15.34
6	Fumaric acid	0.67
7	Gallic acid	0.85
8	Gentisic acid	3.12
9	Naringenin	44.61
10	p-Coumaric acid	16.05
11	Protocatechuic acid	1.90
12	Protocatechuic acid ethyl ester	23.67
13	Quercetin	39.72
14	Quercetin-3-glucoside	32.17
15	Rutin	32.51
16	Salicylic acid	13.52
17	Tannic acid	5.41



Şekil 4.1. Standart karışımının LC-MS/MS kromotogramı: 4-Hidroksi benzoik asit, 4-Hidroksi benzadehit, Kafeik Asit, Kateşin, Klorojenik asit, Çikoric asit, Kumarin, Epikateşin, Fumarik asit, Gallik Asit, Gentsik acit, Hesperidin, Naringenin, p-Kumarik asit, Protokatekinik asit, Protokatekuik asit etil ester, Kuersetin, Kuersetin -3-glikozit, Resveratrol, Rutin, Salisilik asit, Tannik asit, Vanilik asit.

Rheum ribes bitki örneğinin uygulanan LC-MS/MS yöntemi sonucu elde edilen kalitatif ve kantitatif analiz sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir. Tablo 4.5'deki sonuçlardan anlaşıldığı gibi *Rheum ribes* bitkisinin yapısında ana fenolik bileşik olarak rutin, gallik asit ve kuersetin bulunmaktadır. Protokatekuik asit etil ester, naringenin ve gentsik asit ise az miktarda bulunmaktadır. Çalışma bitkisinde yüksek oranda bulunan rutin 922.932 mg/kg konsantrasyonunda tespit edilmişken Protokatekuik asit etil ester ise 0.070 mg/kg olarak belirlenmiştir. Standart olarak kullanılan diğer fenolik bileşikler ise tespit edilememiştir.

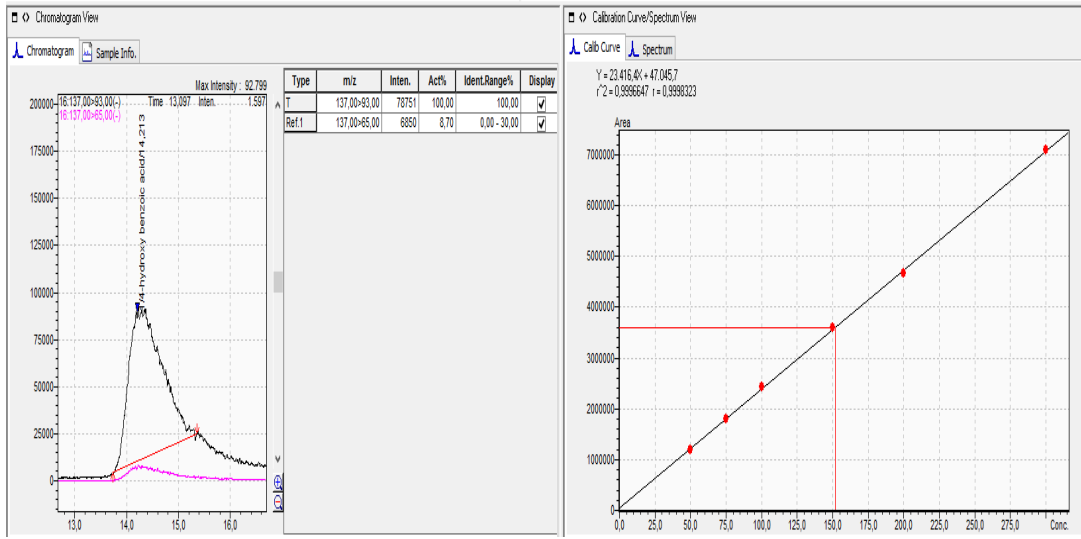
Tablo 4.5. *Rheum ribes* bitkisinin kalitatif ve kantitatif fenolik bileşik analiz sonuçları

Fenolik Bileşik	İyonisasyon Türü	İyonizasyon Modu	Öncü İyon	Ürün İyon	RT	Miktar (mg/kg)
4-Hydroxybenzoic acid		Neg	137.00	93.00;65.00	13.58	3.074
4-Hydroxybenzaldehyde		Poz	123.20	77.10;51.10;95.10		n.d.
Caffeic acid		Neg	179.10	135.20;117.00;107.20	8.28	0.862

Catechin	Poz	290.80	123.10;139.10;14.20	7.72	1.633
Chlorogenic acid	Neg	353.00	190.20;161.20;127.20	12.03	0.596
Chicoric acid	Neg	472.90	135.20;149.10;179.20		n.d.
Coumarin	Poz	147.00	65.10;77.20;91.10;103.10		n.d.
Epicatechin	Poz	290.80	139.10;123.10;147.20	14.94	13.134
Fumaric acid	Neg	115.00	71.00	0.49	3.063
Gallicacid	Neg	168.90	69.10;79.10;97.00;125.10	0.96	90.044
Gentisicacid	Neg	153.00	108.10;109.00	3.09	0.343
Hesperidin	Neg	609.10	301.10		n.d.
Naringenin	Neg	270.90	151.10;119.10;107.10;93.00	44.50	0.229
p-Coumaric acid	Neg	162.90	119.10;93.00	15.89	2.677
Protocatechuic acid	Neg	153.00	108.10;109.00;91.00	1.95	1.808
Protocatechuic acid ethyl ester	Neg	181.00	108.10;109.10;153.00	23.57	0.070
Quercetin	Neg	300.90	151.10;107.00;121.10;179.00	39.52	16.831
Quercetin-3-glucoside	Neg	463.00	300.10;301.20;271.10	31.84	n.d.
Resveratrol	Poz	229.00	107.10;135.00;165.20		8.392
Rutin	Poz	611.10	303.10;129.20	31.62	922.932
Salicylicacid	Neg	137.00	93.00;65.10;75.00	13.59	2.857
Tannicacid	Neg	182.90	124.00;78.10	5.35	0.823
Vanillicacid	Neg	166.90	121.30		n.d.

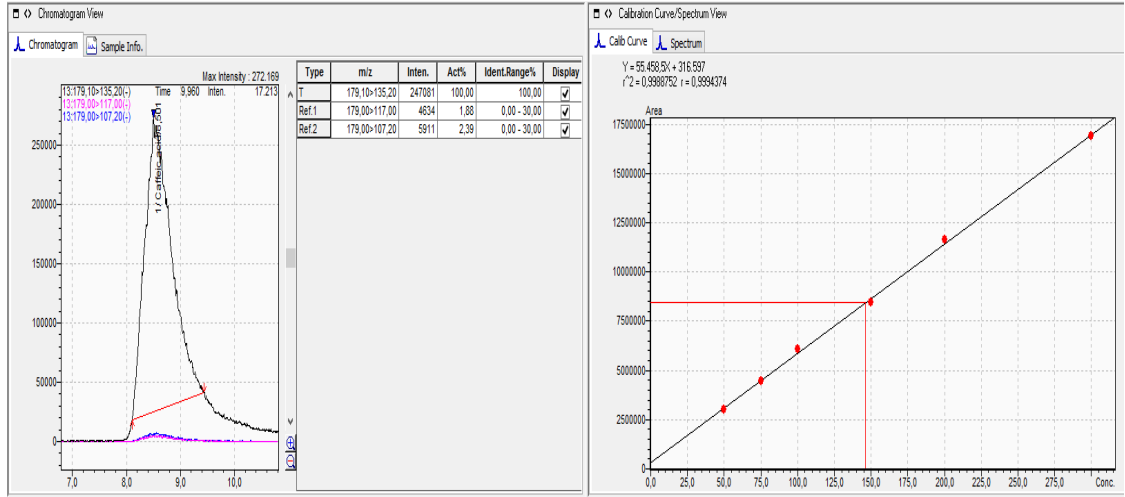
R.T: Alıkonma süresi, dakika; n.d: Tespit edilmedi; Neg: Negatif mod, Poz: Pozitif mod.

LC-MS/MS sisteminde kalibrasyon için, çalışma kapsamındaki tüm fenolik bileşiklerin metanol kullanılarak 0.05, 0.075, 0.1, 0.15, 0.2 ve 0.3 mg/kg'lik çözeltileri sisteme verilmiştir. Elde edilen veriler kullanılarak *Rheum ribes* bitkisindeki her bir fenolik bileşen için elde edilen alıkonma sürelerinin (Retention time) yanı sıra bunlara ait kromatogramlar ile kalibrasyon denklemi ve regression sabiti (r) Şekil 4.2-4.20'de gösterilmiştir. Standartlara ait karışım Şekil 4.18'da ve Örnek-Standart karışımı Şekil 4.20'de gösterilmiştir.



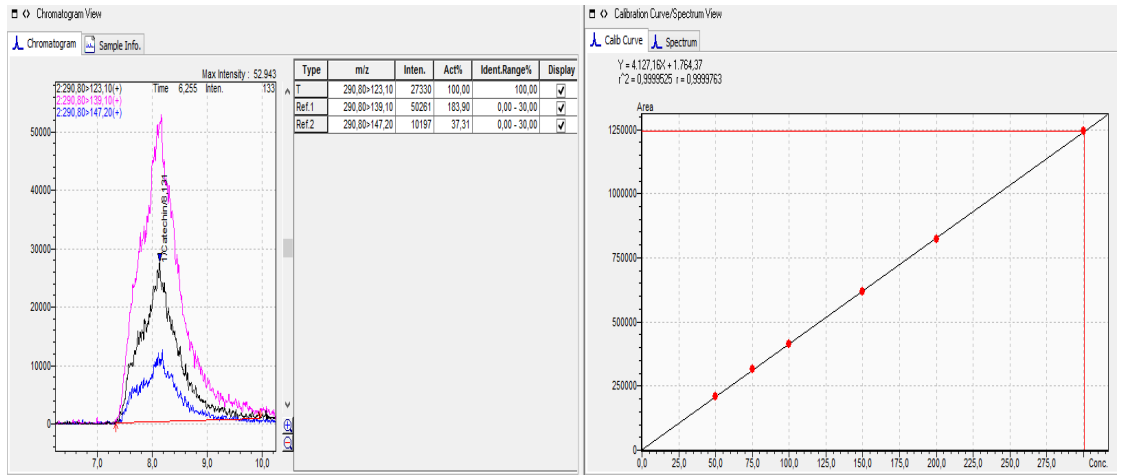
4-HBA (4-hydroxybenzoic acid) (mg/kg)	Alan
0.05	1199978
0.075	1793659
0.1	2423266
0.15	3601252
0.2	4664864
0.3	7088569

Şekil 4.2. 4-Hydroxybenzoic acid LC-MS/MS kromatogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



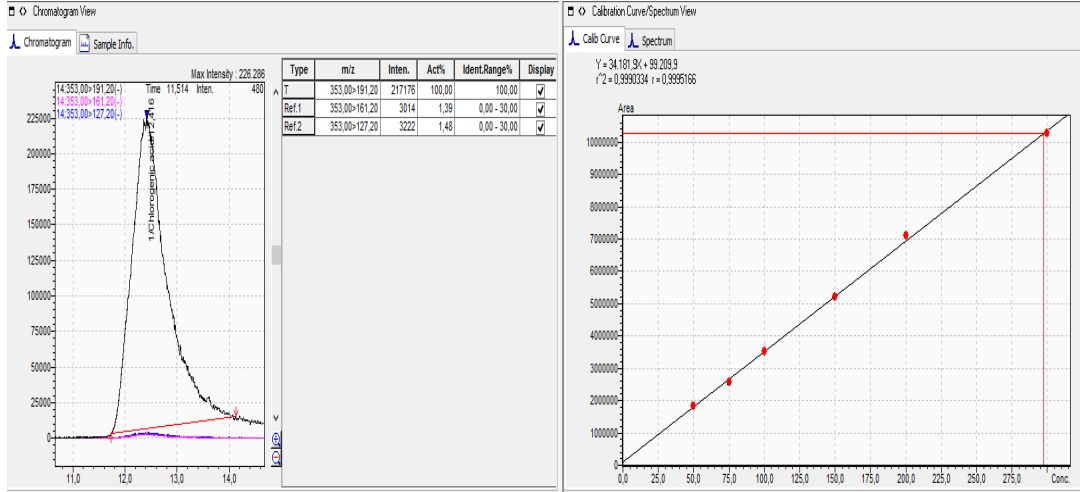
Caffeic acid (mg/kg)	Alan
0.05	2982535
0.075	4467783
0.1	6060977
0.15	8419661
0.2	11620733
0.3	16874089

Şekil 4.3. Caffeic acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemleri ve regression sabiti



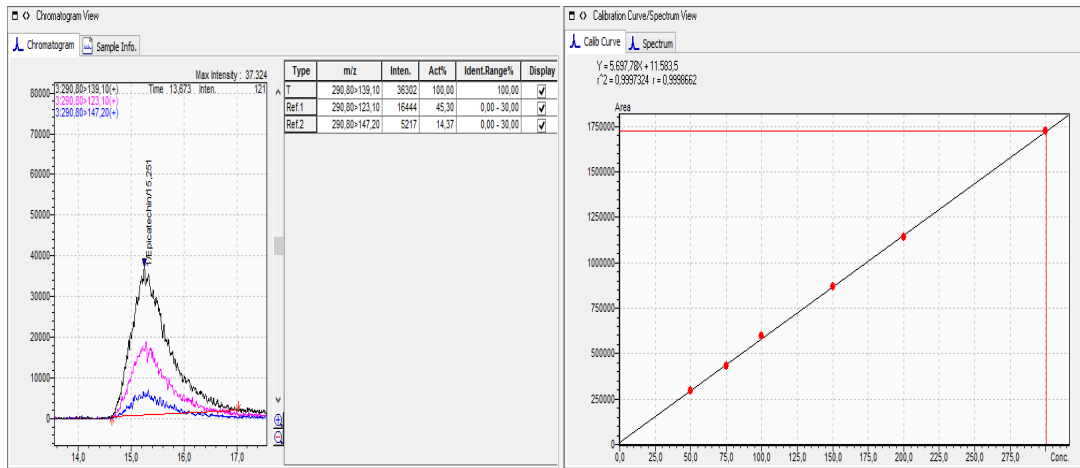
Catechin (mg/kg)	Alan
0.05	209552
0.075	314159
0.1	411900
0.15	619718
0.2	824029
0.3	1242489

Şekil 4.4. Catechin LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemleri ve regression sabiti



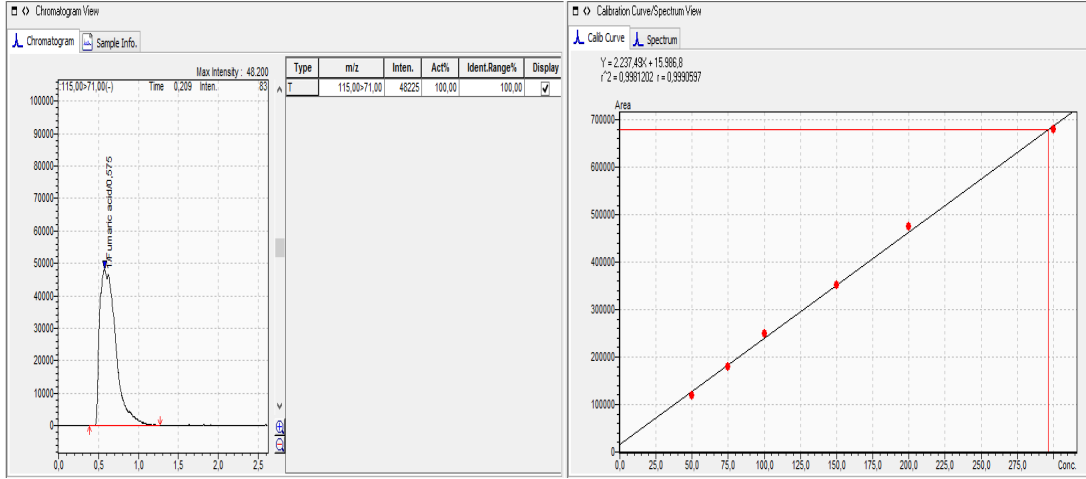
Chlorogenic acid (mg/kg)	Alan
0.05	1824387
0.075	2583660
0.1	3504082
0.15	5215166
0.2	7117228
0.3	10259929

Şekil 4.5. Chlorogenic acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



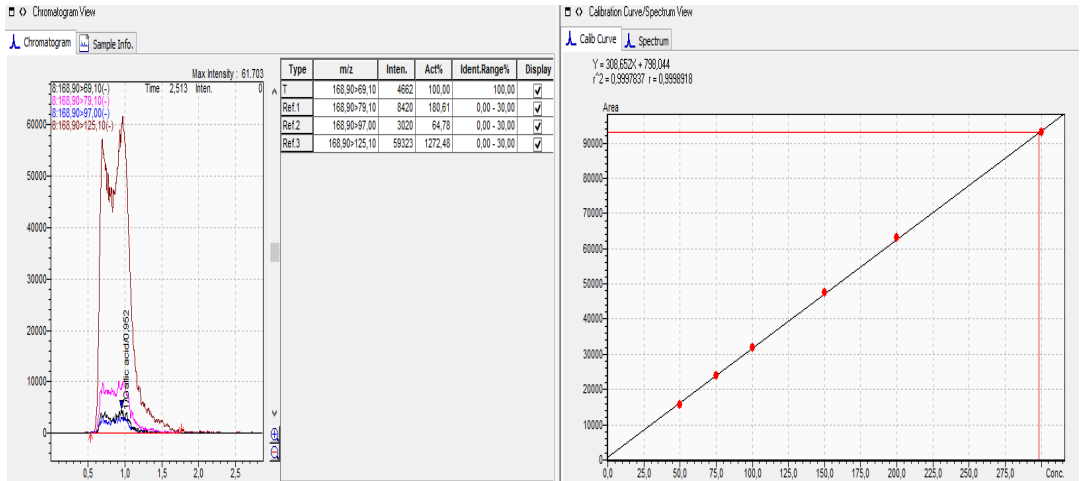
Epicatechin (mg/kg)	Alan
0.05	295850
0.075	429340
0.1	595590
0.15	868253
0.2	1142778
0.3	1723243

Şekil 4.6. Epicatechin LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



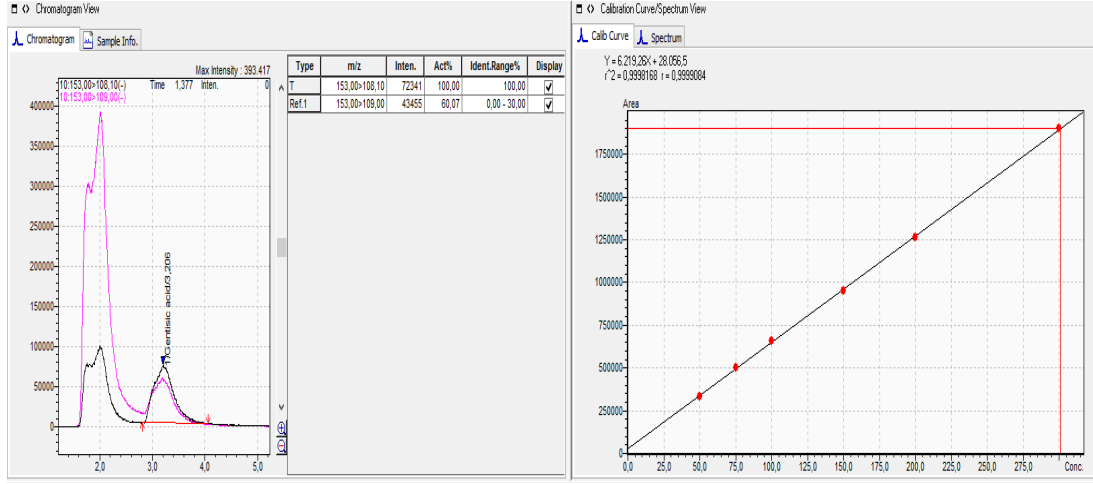
Fumaric acid (mg/kg)	Alan
0.05	119448
0.075	179679
0.1	249472
0.15	350667
0.2	475727
0.3	678729

Şekil 4.7. Fumaric acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



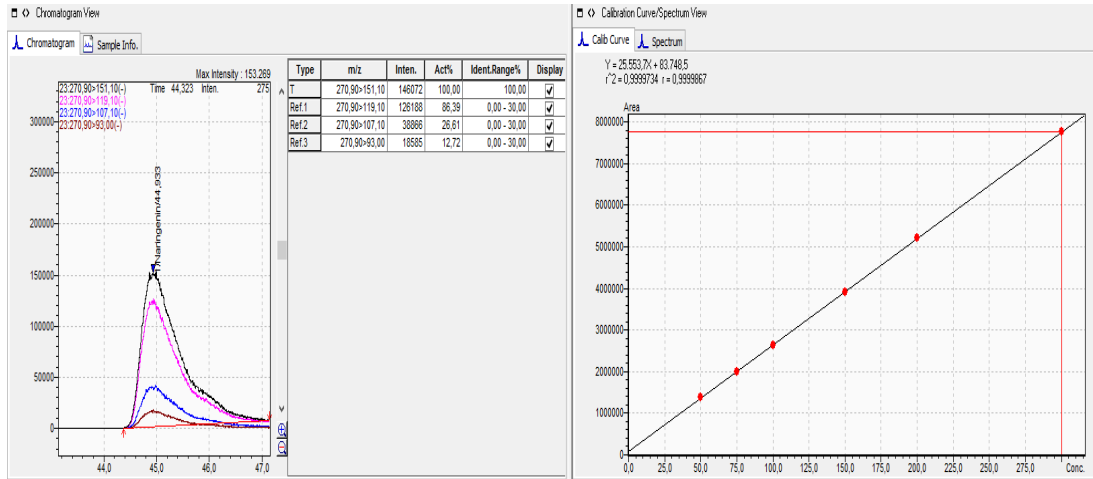
Gallic acid (mg/kg)	Alan
0.05	15662
0.075	24030
0.1	31770
0.15	47483
0.2	62969
0.3	92945

Şekil 4.8. Gallic acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



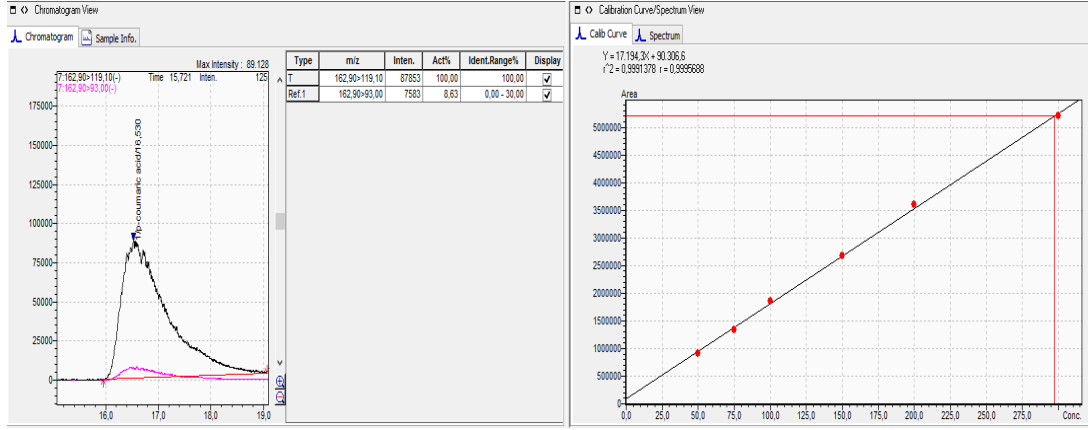
Gentisic acid (mg/kg)	Alan
0.05	334255
0.075	502561
0.1	657274
0.15	951573
0.2	1265158
0.3	1899368

Şekil 4.9. Gentisic acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



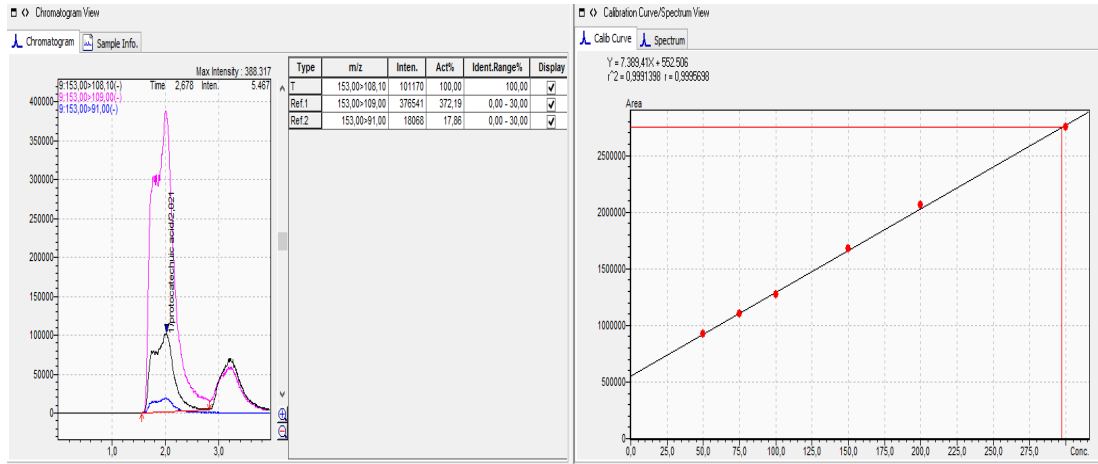
Naringenin (mg/kg)	Alan
0.05	1379475
0.075	1991482
0.1	2636099
0.15	3900076
0.2	5200268
0.3	7754547

Şekil 4.10. Naringenin LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



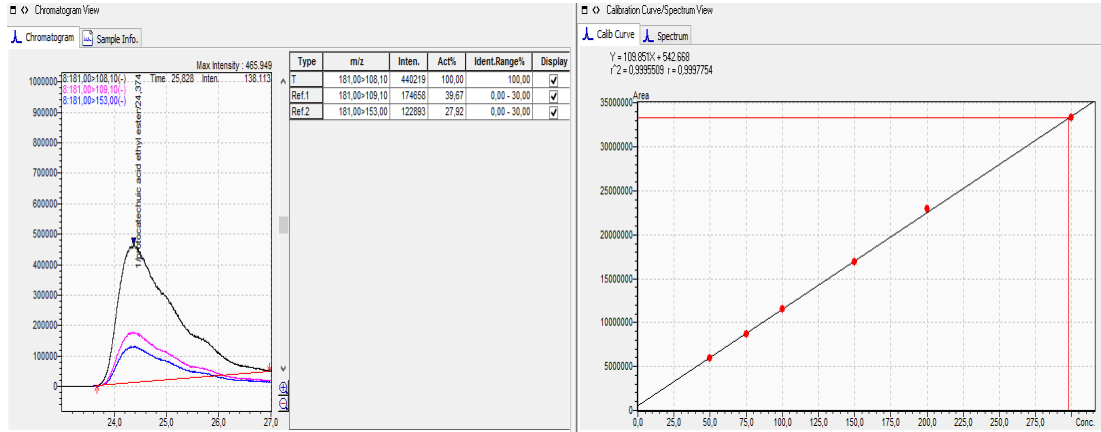
p-Coumaric acid (mg/kg)	Alan
0.05	916779
0.075	1344377
0.1	1850020
0.15	2679695
0.2	3596232
0.3	5199760

Şekil 4.11. p-Coumaric acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



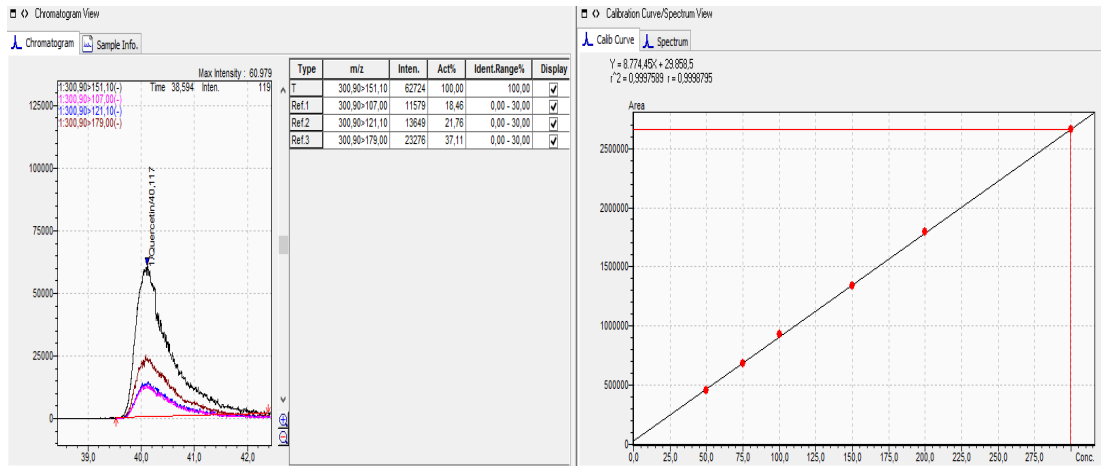
Protocatechuic acid (mg/kg)	Alan
0.05	920372
0.075	1098001
0.1	1276678
0.15	1674345
0.2	2063398
0.3	2747978

Şekil 4.12. Protocatechuic acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



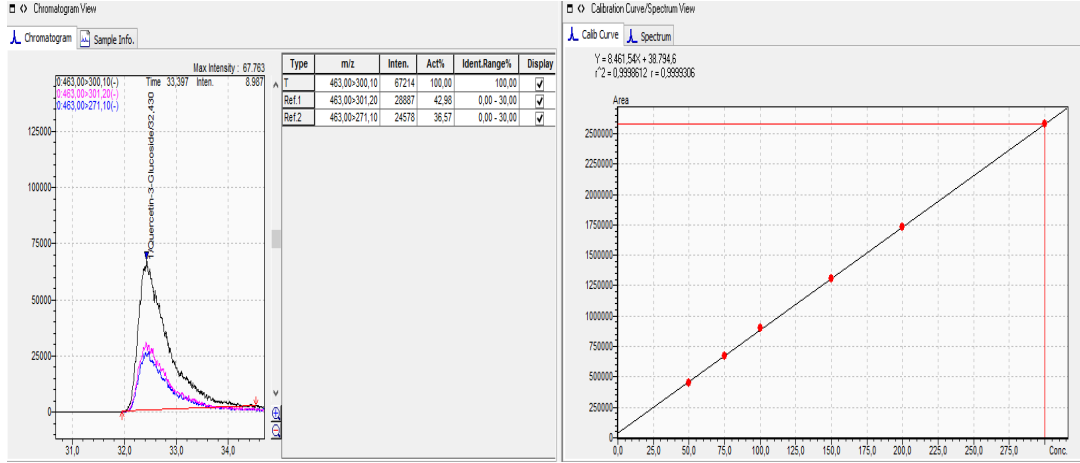
Protocatechuic acid ethyl ester (mg/kg)	Alan
0.05	5969279
0.075	8688051
0.1	11574846
0.15	16935835
0.2	22920752
0.3	33287083

Şekil 4.13. Protocatechuic acid ethyl ester LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



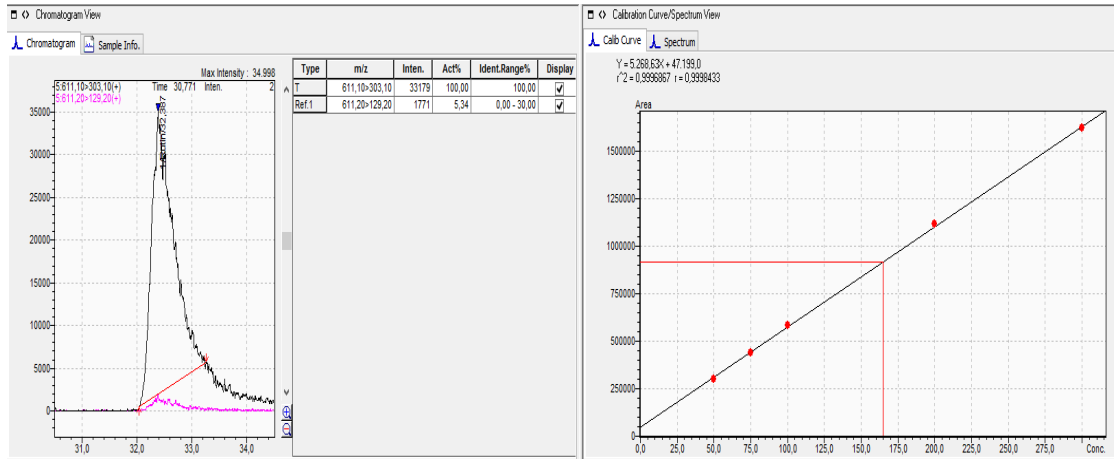
Quercetin (mg/kg)	Alan
0.05	454564
0.075	687676
0.1	928471
0.15	1336919
0.2	1791721
0.3	2657448

Şekil 4.14. Quercetin LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



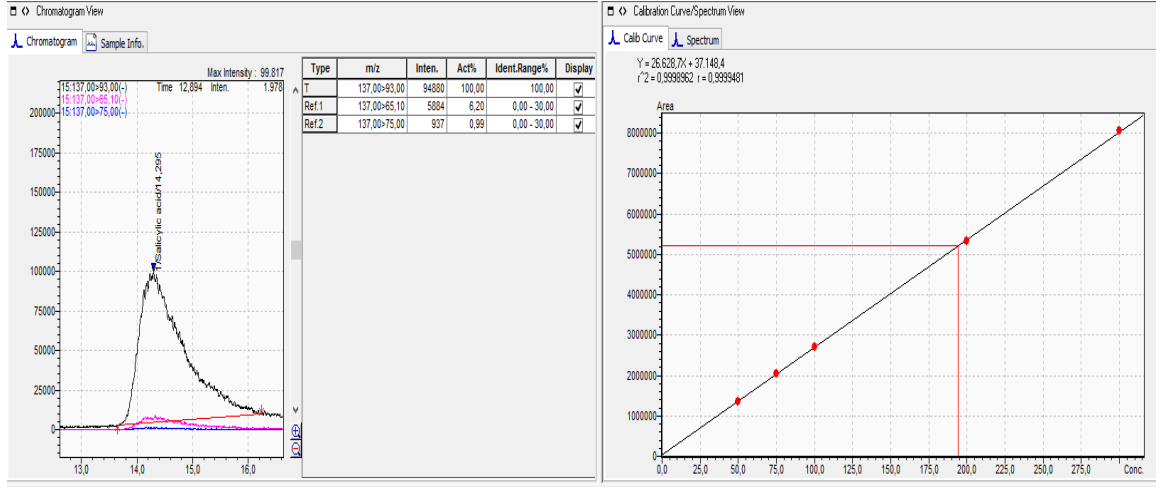
Quercetin 3-Glucoside (mg/kg)	Alan
0.05	450773
0.075	902073
0.1	1306586
0.15	1728474
0.2	2576060
0.3	1618976

Şekil 4.15. Quercetin 3-Glucoside LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



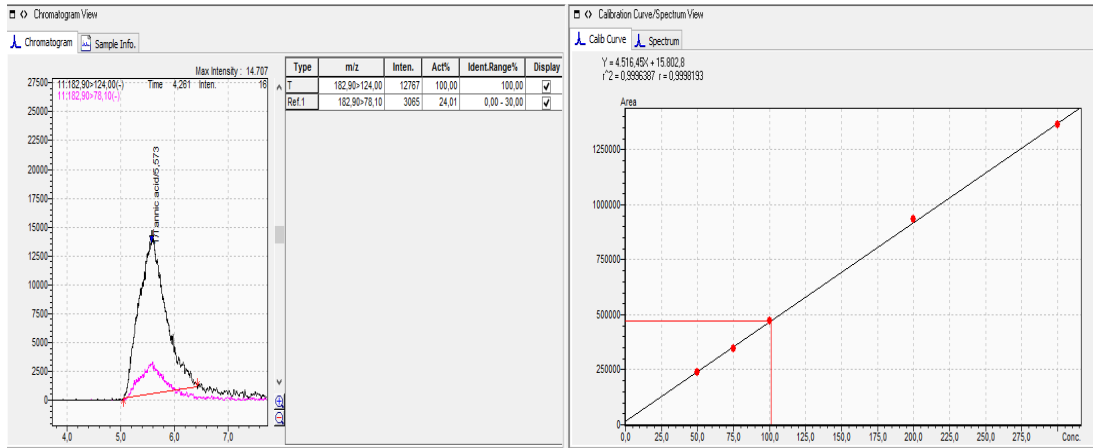
Rutin (mg/kg)	Alan
0.05	301985
0.075	439860
0.1	581289
0.15	915229
0.2	1113679
0.3	1618940

Şekil 4.16. Rutin LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



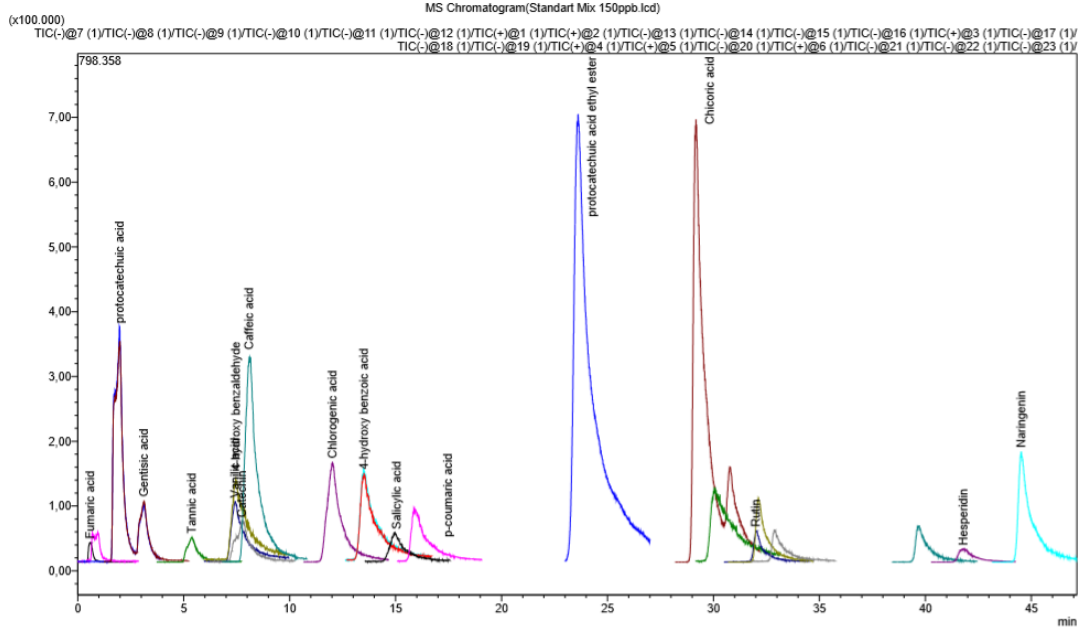
Saliyclic acid (mg/kg)	Alan
0.05	1366099
0.075	2046575
0.1	2712968
0.15	5208400
0.2	5315585
0.3	8050324

Şekil 4.17. Saliyclic acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti

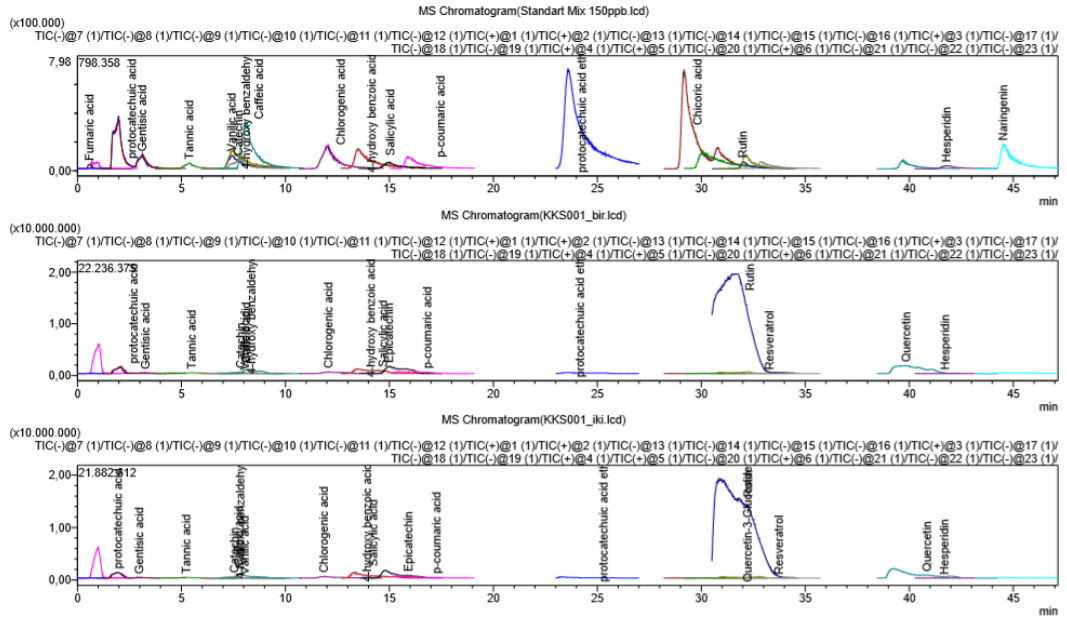


Tannic acid (mg/kg)	Alan
0.05	239178
0.075	347304
0.1	472087
0.15	694263
0.2	932208
0.3	1362665

Şekil 4.18. Tannic acid LC-MS/MS kromotogramları, kalibrasyon denklemi ve regresyon sabiti



Şekil 4.19. Standart karışım kromatogramı



Şekil 4.20. Örnek-Standart karışımı kromatogramı

4.2. Klinik Gözlem Bulgular

Deneyisel olarak diyabet yapıldıktan 3 gün sonra ratların tedavisine başlandı. Tedavi 32 gün boyunca tekrarlandı. Bu süreçte belirli aralıklarla ratların kan glikoz düzeyleri ölçülerek gözlemlendi. Görüldüğü gibi grupları DM oluşturulan tüm ratların kan glikoz düzeyleri 200 mg/dL'den yüksektir. DM olmayan kontrol grubunda ratların kan glikoz düzeyleri 65-90 mg/dL

aralığında değişmektedir. Diyabetli ratlarda çalışma suresinde kilo kaybı, poliüri, polifaji, polidipsi gözlendi.

Tablo 4.6. Birinci grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	Min (mg/dL)	Maks (mg/dL)	Ortalama (mg/dL)	Std.Sapma
1.gün	296	556	431.9	103.7
7.gün	67	399	231.6	121.3
14.gün	77	395	259.7	91.7
21.gün	129	579	397.1	135.8
32.gün	179	460	373.7	100.9

Tablo 4.7. Birinci grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	32.gün
Ortalama , Ağırlık N (g)	312.8	318.8	322.5	307.3	309.3

N,N-Dimetilbiguanit uyguladığımız ratların kan glikoz düzeyleri ilk günlerde 296-557 mg/dL arasında lld, 32. Gün sonunda ise 179-460 mg/dL aralığında gözlemlendi. Vücut ağırlıkları başlangıçta 270-400 g arasındaydı fakat 32. gün sonunda 260-370 g'a kadar duştg izlendi. 2. ratın göz kenarlarında kızarıklık gözlemlendi, 9. rat'ın ise yürümesinde sorun gözüktü.

Tablo 4.8. İkinci grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	Min (mg/dL)	Maks (mg/dL)	Ortalama (mg/dL)	Std.Sapma
1.gün	178	513	362.7	98.1
7.gün	76	403	218.8	140.6
14.gün	111	600	361	170.6
21.gün	374	557	423.1	60.2
32.gün	113	525	406	129.4

Tablo 4.9. İkinci grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	32.gün
Ortalama	309.2	316.8	315	309.7	304
Ağırlık (g)					

Rheum ribes uyguladığımız ratların kan glikoz düzeyleri ilk günlerde 178-513 mg/dL arasında ölçüldü, 32. gün sonunda ise 113-525 mg/dL arası tespit edildi. Vücut ağırlıkları başlangıçta 250-370 g arasındaydı fakat 32. gün sonunda 206-385 g arasında gözlemlendi. Bu grupta vücudun fiziki muayenesinde sorun izlenmedi.

Tablo 4.10. Üçüncü grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	Min (mg/dL)	Maks (mg/dL)	Ortalama (mg/dL)	Std.Sapma
1.gün	371	600	454.9	82.5
7.gün	63	395	191.3	121.7
14.gün	42	600	337.1	167.1
21.gün	107	600	471	198.8
32.gün	139	579	372.2	184.2

Tablo 4.11. Üçüncü grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	32.gün
Ortalama	310.1	309.3	307.6	273.4	269.3
Ağırlık (g)					

N,N-Dimetilbiguanit + *Rheum ribes* uygulamada kan glikoz düzeyleri ilk günlerde 371-600 mg/dL ve 32. gün sonunda ise 139-579 mg/dL aralığında gözlemlendi. Vücut ağırlıkları başlangıçta 291-375 g arasındaydı fakat 32. gün sonunda 205-330 g arasında değiştiği gözlemlendi. Bu grupta can kaybı gözlemlendi.

Tablo 4.12. Dördüncü grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	Min (mg/dL)	Maks (mg/dL)	Ortalama (mg/dL)	Std.Sapma
1.gün	65	87	74.5	8.9
7.gün	60	95	75.6	11.5
14.gün	51	98	75.1	14.3
21.gün	98	175	124.6	23.5
32.gün	102	182	154.6	30.2

Tablo 4.13. Dördüncü grubun ratlarda klinik gözlemler

Gün	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	32.gün
Ortalama	339	350	382	390	408
Ağırlık (g)					

Kontrol grubunun kan glikoz düzeyleri ilk günlerde 65-90 mg/dL arasında ölçüldü, 32. Gün sonunda ise 102-185 mg/dL arası bulundu. Vücut ağırlıkları

başlangıçta 300-350 g arasındı fakat 32. gün sonunda 335-478 g arasında ölçüldü. Bu grupta herhangi bir sorun gözlemlenmedi.

Tablo 4.14. Gruplara ait kan glikoz düzeyleri (mg/dL)

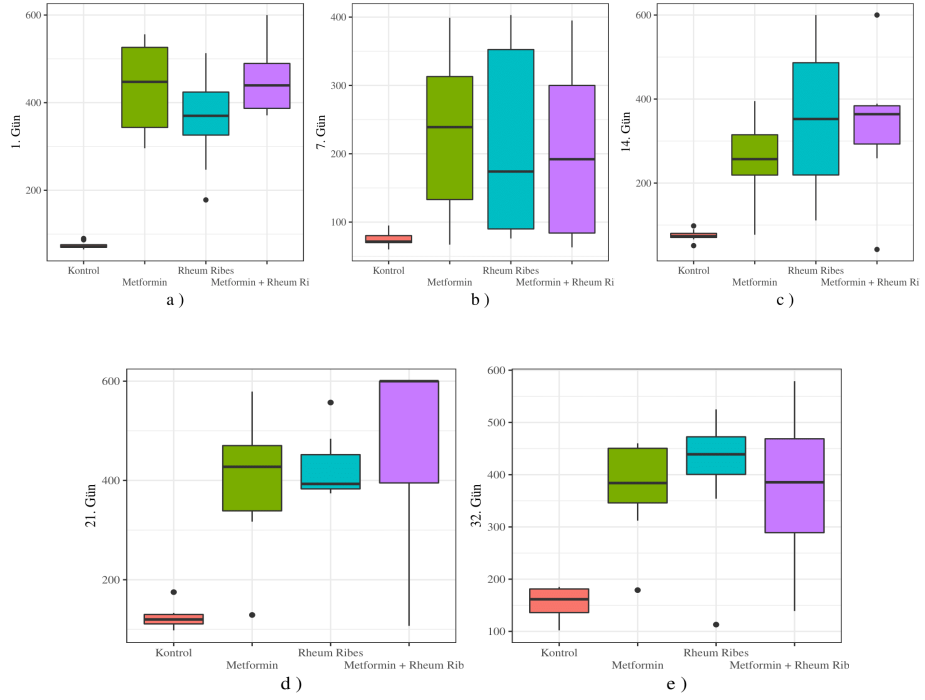
Grup/gün	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	32.gün
1.grup	431.9±103.7 ^b	231.6±121.3 ^b	259.7±91.7 ^b	397.1±135.8 ^b	373.7±100.9 ^b
2.grup	362.7±98.1 ^b	218.8±140.6 ^b	361±170.6 ^b	423.1±60.2 ^b	406±129.4 ^{a-b}
3.grup	454.9±82.5 ^b	191.3±121.7 ^b	337.1±167.1 ^b	471±198.8 ^b	372.2±184.2 ^b
4.grup	74.5±8.9 ^a	75.6±11.5 ^a	75.1±14.3 ^a	124.6±23.5 ^a	154.6±30.2 ^a
p	0.000	0.012	0.009	0.001	0.015

Belirlenen günlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). 14. Gün için uygulanan tek yönlü ANOVA testi sonucu verilmiştir. Levene testi sonucunda ilaç değerlerinin homojen olmadığı görülmüştür ($p = 0.009 < 0.05$). Bu durumda ANOVA testi türlerinden Welch testi uygulanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Anlamlı sonuçlar elde edilen günler için günler arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Tüm uygulanan testlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1, 7 ve 14. günler için kontrol grubunun diğer gruplardan anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontrol grubunun diğer gruplara göre daha düşük glikoz seviyesine sahip olduğu tespit edildi. Buna karşın diğer deney gruplar arasında fark anlamlı değildir.

32. Gün için grup türleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol grubunun *N,N*-Dimetilbiguanit ve *N,N*-Dimetilbiguanit + *Rheum ribes* gruplarından anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontrol grubunun *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes* gruplarından anlamlı şekilde düşük glikoz seviyesine sahip olduğu tespit edildi.



Şekil 4.21. Günlere ait kandaki glikoz değerleri için ilaçlara göre kutu grafikler

4.3. Biyokimyasal Analizleri Bulgular

Tablo 4.15. Birinci grubun enzimleri

Enzimler	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
Kreatin	0.2	0.3	0.22	0.04
AST	54	168	110.6	49.8
ALT	32	98	74.2	27.6
Kolesterol	42	106	63.5	23.3
TG	134	568	315.8	194.4
ALP	171	913	618	284.2
CK	113	289	205.7	71.1
Amilaz	710	2242	1484.2	524
HDL	25	40	31.8	5.3
LDL	9	90	42	37.5
VLDL	27	114	63.4	38.8
TP	4.3	6.1	5	0.8

Tablo 4.16. İkinci grubun enzimleri

Enzimler	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
Kreatin	0.2	0.3	0.24	0.05
AST	74	279	169.8	90.0
ALT	65	210	124.7	58.8
Kolesterol	38	77	61.1	14.6
TG	60	401	183.2	129.2
ALP	509	1335	1018	389.2
CK	67	327	146.7	85.1
Amilaz	787	1921	1079.6	457.5
HDL	21	42	30.1	6.8
LDL	5	36	15.9	10.7
VLDL	12	84	43.6	29.5
TP	3.6	17.55	4.9	0.9

Tablo 4.17. Üçüncü grubun enzimleri

Enzimler	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
Kreatin	0	0.3	0.17	0.15
AST	187	908	448	399.6
ALT	77	353	193	143.2
Kolesterol	31	62	46.3	15.5
TG	22	149	92	64.5
ALP	137	549	375	213.3
CK	74	402	205.7	173.3
Amilaz	511	1609	1169	580.6
HDL	20	37	28	8.5
LDL	2	7	4.7	2.5
VLDL	4	30	18.3	13.2
TP	2.3	5.0	3.7	1.4

Tablo 4.18. Dördüncü grubun enzimleri

Enzimler	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
Kreatin	0.2	0.4	0.31	0.06
AST	77	135	107.8	22.6
ALT	37	58	45.3	7.3
Kolesterol	38	65	50.6	7.8
TG	52	146	96.6	34.5
ALP	110	311	177.6	66.8
CK	151	623	352.1	157.9
Amilaz	1459	2649	2097.4	384.8
HDL	20	40	30.8	6.4
LDL	2	11	5.3	3.1
VLDL	10	29	19.4	6.9
TP	4.6	6.7	5.7	0.8

Tablo 4.19.. Kan serum düzeylerinde biokimyasal testlerin ortalama değerleri. Ortalama \pm Std.Sapma.

parametre	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	p
Kreatin(mg/dL)	0.22 \pm 0.04 ^b	0.24 \pm 0.05 ^b	0.17 \pm 0.15 ^b	0.31 \pm 0.06 ^a	0.031
AST(U/L)	110.6 \pm 49.8	169.8 \pm 90.0	448 \pm 399.6	107.8 \pm 22.6	0.080
ALT(U/L)	74.2 \pm 27.6 ^{ab}	124.7 \pm 58.8 ^b	193 \pm 143.2 ^b	45.3 \pm 7.3 ^a	0.005
Kolesterol(mg/dL)	63.5 \pm 23.3	61.1 \pm 14.6	46.3 \pm 15.5	50.6 \pm 7.8	0.304
TG(mg/dL)	315.8 \pm 194.4 ^b	183.2 \pm 129.2 ^{ab}	92 \pm 64.5 ^{ab}	96.6 \pm 34.5 ^a	0.036
ALP(U/L)	618 \pm 284.2 ^{ab}	1018 \pm 389.2 ^b	375 \pm 213.3 ^{ab}	177.6 \pm 66.8 ^a	0.001
CK(U/L)	205.7 \pm 71.1 ^{ab}	146.7 \pm 85.1 ^b	205.7 \pm 173.3 ^{ab}	352.1 \pm 157.9 ^a	0.041
Amilaz(U/L)	1484.2 \pm 524 ^{ab}	1079.6 \pm 457.5 ^b	1169 \pm 580.6 ^{ab}	2097.4 \pm 384.8 ^a	0.014
HDL(mg/dL)	31.8 \pm 5.3	30.1 \pm 6.8	28 \pm 8.5	30.8 \pm 6.4	0.870
LDL(mg/dL)	42 \pm 37.5	15.9 \pm 10.7	4.7 \pm 2.5	5.3 \pm 3.1	0.137
VLDL(mL/dL)	63.4 \pm 38.8 ^b	43.6 \pm 29.5 ^{ab}	18.3 \pm 13.2 ^{ab}	19.4 \pm 6.9 ^a	0.028
TP(g/dL)	5 \pm 0.8	4.9 \pm 0.9	3.7 \pm 1.4	5.7 \pm 0.8	0.091

Veri sayısı bazı gruplar için 2'ye kadar düştüğü için bazı gruplara ait normal dağılıma uyum testi yapılamamıştır. Bu nedenle gruplara ait ölçütlerin normal dağılıma uyum göstermedikleri varsayılmıştır. Normal dağılıma uymayan dört grup arasındaki farklılığı incelemek için Kurksal-Wallis testi uygulanmıştır. Gruplara özet istatistikler ve Kruskal-Wallis testi anlamlılık seviyeleri hesaplanmış ve Tablo 4.19'da verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde gruplar arasında ALT, Creatin, TG, Amilaz, Creatin Kinaz, ALP ve VLDL'ye göre anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir.

Not : (P=0.05)

4.3.1. Kreatinine (CRE) (mg/dL) Düzeylerin Ölçümleri

Grupların ortalama değerleri; birinci grupta 0.22 ± 0.04 mg/dL, ikinci grupta 0.24 ± 0.05 mg/dL, üçüncü grupta 0.17 ± 0.15 mg/dL, dördüncü grupta ise 0.31 ± 0.06 mg/dL olarak ölçüldü. Creatin değerlerine bakıldığında kontrol grubu, diğer gruplardan anlamlı derecede daha yüksek Creatin değerlerine sahiptir. (Tablo 4.19 ve Şekil 4.22)

4.3.2. Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L) Düzeylerinin Ölçümleri

Ortalama değerlerimiz; birinci grupta 110.6 ± 49.8 U/L, ikinci grupta 169.8 ± 90.0 U/L, üçüncü grupta 448 ± 399.6 U/L, dördüncü grupta 107.8 ± 22.6 U/L olarak ölçüldü. Aspartat Aminotransferaz ölçümlerinde gruplar arasında değişkenlik gösteren grup yoktur.

4.3.3. Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L) Düzeylerinin Ölçümleri

Gruplarda ortalama değerler; birinci grupta 74.2 ± 27.6 U/L, ikinci grupta 124.7 ± 58.8 U/L, üçüncü grupta 193 ± 143.2 U/L, dördüncü grupta 45.3 ± 7.3 U/L olarak ölçüldü. ALT değerlerine bakıldığında Kontrol grubu, diğer gruplardan anlamlı derecede daha düşüktür. (Tablo 4.19 ve Şekil 4.22)

4.3.4. Kolesterol (mg/dL) Düzeylerinin Ölçümleri

Kolestrol ölçümlerinde gruplar arasında değişkenlik olmadı. Kolestrol değeri normal aralığı 50-120 mg/dL 'dir. Gruplarda ortalama değerler; birinci

grupta 63.5 ± 23.3 mg/dL, ikinci grupta 61.1 ± 14.6 mg/dL, üçüncü grupta 46.3 ± 15.5 mg/dL, dördüncü grupta 50.6 ± 7.8 mg/dL olarak ölçülmüştür.

4.3.5. Trigliserid (TG) (mg/dL) Düzeylerinin Ölçümleri

Trigliserid normal değeri 150 mg/dL olmaktadır. Trigliserid ölçümünde gruplar arasında değerler; birinci grupta 315.8 ± 194.4 mg/dL, ikinci grupta 183.2 ± 129.2 mg/dL, üçüncü grupta 92 ± 64.5 mg/dL, dördüncü grupta 96.6 ± 34.5 mg/dL olarak ölçüldü. Grupların trigliserid değerlerini karşılaştırınca *N,N*-Dimetilbiguanit grubu, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek TG değerlerine sahiptir. (Tablo 4.19 ve Şekil 4.22)

4.3.6. Alkalen Fosfataz (ALP) (U/L) Düzeylerinin Ölçülmesi

Gruplarda ortalama değerler; birinci grupta 618 ± 284.2 U/L, ikinci grupta 1018 ± 389.2 U/L, üçüncü grupta 375 ± 213.3 U/L, dördüncü grupta 177.6 ± 66.8 U/L olarak ölçüldü. ALP değerlerine bakıldığında Kontrol grubu, *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes* gruplarından anlamlı derecede daha düşük değerlere sahiptir. *Rheum ribes* grubu ise *Rheum ribes* + *N,N*-Dimetilbiguanit grubundan anlamlı derecede yüksek ALP değerlerine sahiptir. (Tablo 4.19 ve Şekil 4.22)

4.3.7. Kreatin Kinaz (CK) (U/L) Düzeylerinin Ölçümleri

Kreatin kinazın normal değeri 25-200 U/L'dir. Kreatin kinaz ölçümünde kontrol grubunun değerleri diğer gruplara göre çok yüksektir. Gruplarda ortalama değerler; birinci grupta 205.7 ± 71.1 U/L, ikinci grupta 146.7 ± 85.1 U/L, üçüncü grupta 205.7 ± 173.3 U/L, dördüncü grupta 352.1 ± 157.9 U/L olarak ölçülmüştür.

4.3.8. Amilaz (U/L) Düzeylerinin Ölçümleri

Amilazın normal değeri 23-85 U/L'dir. Amilaz ölçümünde kontrol grubunu diğer gruplarla karşılaştırınca kontrol grubu diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Gruplarda ortalama değerler; birinci grupta 1484.2 ± 524 U/L, ikinci grupta 1079.6 ± 457.5 U/L, üçüncü grupta 1169 ± 580.6 U/L, dördüncü grupta 2097.4 ± 384.8 U/L olarak ölçülmüştür.

4.3.9. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) (mg/dL) Düzeylerinin Ölçümleri

HDL'in normal değeri 40-60 mg/dL'dir. Çalışmamızda da tüm gruplarda HDL ölçümleri 21-42 mg/dL arasında değişmektedir. Gruplarda ortalama değerler; birinci grupta 31.8 ± 5.3 mg/dL, ikinci grupta 30.1 ± 6.8 mg/dL, üçüncü grupta 28 ± 8.5 mg/dL, dördüncü grupta 30.8 ± 6.4 mg/dL olarak ölçülmüştür.

4.3.10. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) (mg/dL) Düzeylerinin Ölçümleri

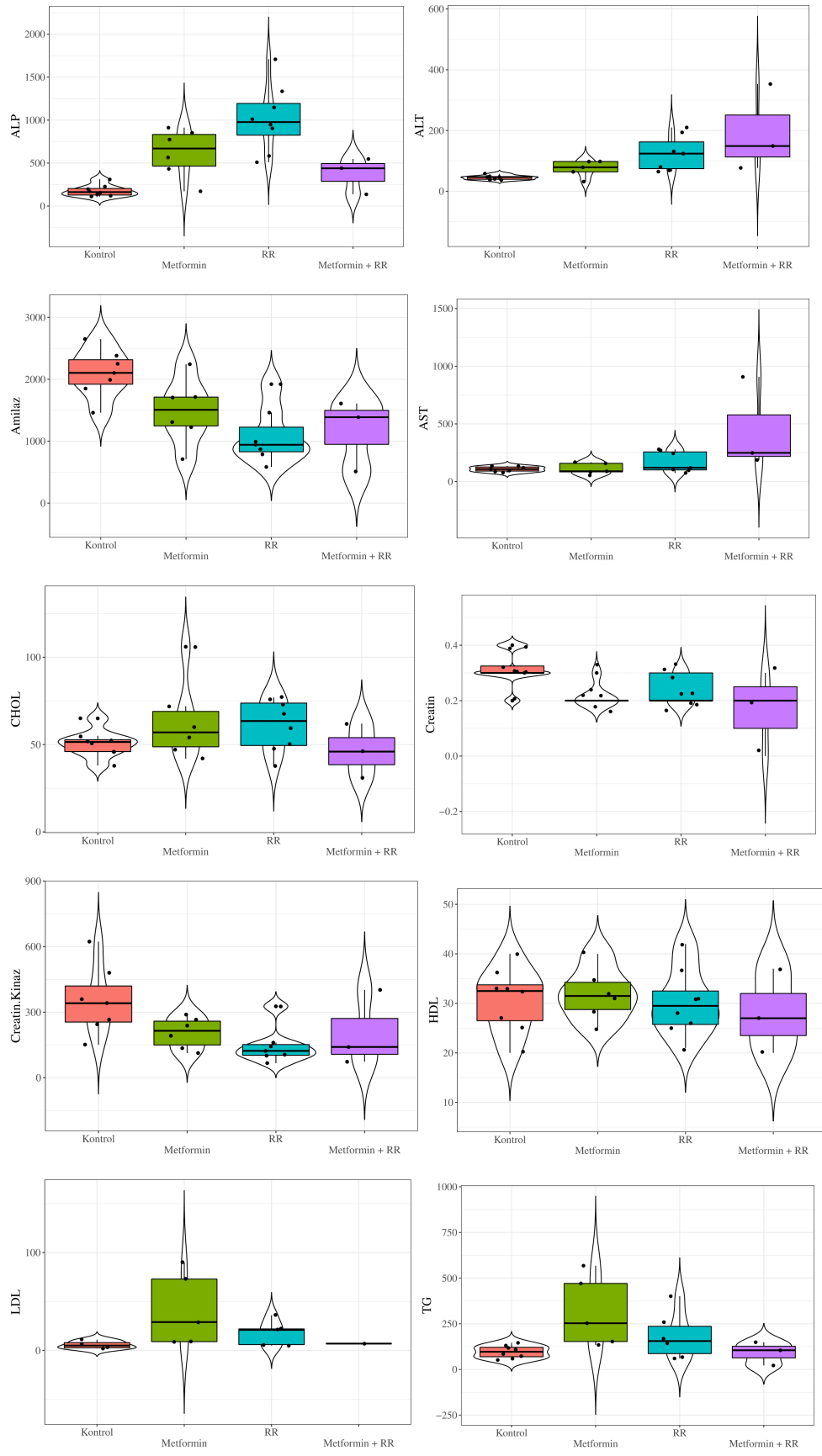
Çalışmamızda tüm gruplarda LDL ölçümleri 2-90 mg/dL olarak değişmektedir. Gruplarda ortalama değer; birinci grupta 42 ± 37.5 mg/dL, ikinci grupta 15.9 ± 10.7 mg/dL, üçüncü grupta 4.7 ± 2.5 mg/dL, dördüncü grupta 5.3 ± 3.1 mg/dL olarak ölçülmüştür.

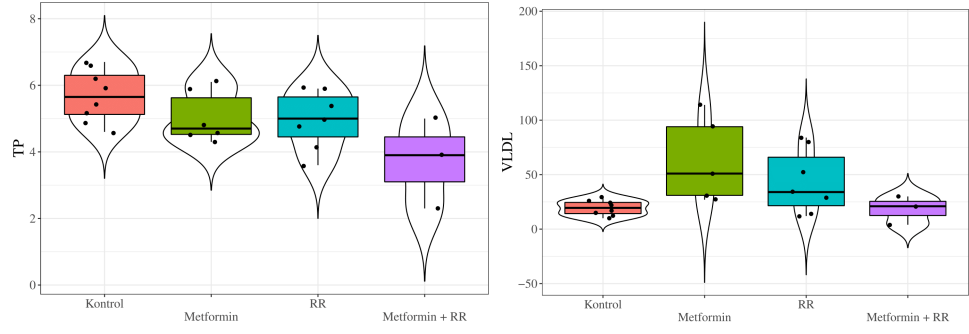
4.3.11. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (VLDL-Kolesterol)(ml/dL) Düzeylerinin Ölçümleri

VLDL normal değeri 5-40 mL/dL'dir. Çalışmamızda tüm gruplarda VLDL ölçümleri 10-114 mL/dL olarak değişmektedir. Gruplarda ortalama değerler, birinci grupta 63.4 ± 38.8 mL/dL, ikinci grupta 43.6 ± 29.5 mL/dL, üçüncü grupta 18.3 ± 13.2 mL/dL, dördüncü grupta 19.4 ± 6.9 mL/dL olarak ölçüldü. Kontrol grubu, *N,N*-Dimetilbiguanit grubundan anlamlı derecede düşük VLDL değerlerine sahiptir. (Tablo 4.19 ve Şekil 4.22)

4.3.12. Total Protein (TP) (g/dL) Düzeylerinin Ölçümleri

Total protein normal değeri 6.2-8.3 g/dL'dir. TP ölçümlerinde gruplar arasında değişkenlik gösteren olmadı. Gruplarda ortalama değerler, birinci grupta 5 ± 0.8 g/dL, ikinci grupta 4.9 ± 0.9 g/dL, üçüncü grupta 3.7 ± 1.4 g/dL, dördüncü grupta 5.7 ± 0.8 g/dL olarak ölçülmüştür.





Şekil 4.22. Anlamli farklılık gösteren ölçüler için gruplara göre kutu grafikleri. (RR, *Rheum ribes* anlamına gelmektedir.)

Anlamli farklılık gösteren ölçütler için kutu grafikleri Şekil 4.22’de verilmiş ve Bonferroni düzeltmeli Dunn testi homojen alt kümeleri Tablo 4.10’da verilmiştir.

4.4. ELİSA Analiz Sonuçları

Çalışma sonunda aldığımız kan örneklerini ELİSA yöntemi ile analiz yapıldı.

Tablo 4.20. 1.Gruba ait ELİSA analiz sonuçları

Parametre	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
G6P	1.29	3.29	1.99	0.72
PKC	3.28	9.15	6.77	2.16
İL-1	8.60	67.16	35.33	19.91
İL-6	35.79	50.75	41.18	3.16
İNS	0.31	3.33	1.87	1.26
a-GLU	0.89	12.42	6.46	4.60
TNF-a	1.18	11.99	6.75	4.68

Tablo 4.21. 2.Gruba ait ELİSA analiz sonuçları

Parametre	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
G6P	0.01	8.65	3.15	2.63
PKC	4.93	19.15	9.04	4.09
İL-1	7.33	82.71	33.12	27.56
İL-6	50.56	51.94	51.07	0.45
İNS	0.07	7.92	2.62	2.28
a-GLU	0.89	19.24	7.76	6.09
TNF-a	0.18	4.85	2.12	1.71

Tablo 4.22. 3.Gruba ait ELİSA analiz sonuçları

Parametre	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
G6P	0.88	2.96	2.10	0.91
PKC	8.05	12.27	9.82	1.77
İL-1	27.40	43.39	33.69	7.21
İL-6	50.40	52.00	51.18	0.68
İNS	0.68	2.18	1.45	0.61
a-GLU	7.20	13.95	11.42	3.21
TNF-a	30.84	40.14	35.43	5.10

Tablo 4.23. 4.Gruba ait ELİSA analiz sonuçları

Parametre	Min	Maks	Ortalama	Std.Sapma
G6P	0.18	2.09	1.32	0.75
PKC	2.44	14.10	8.20	3.60
İL-1	21.69	97.18	59.09	22.77
İL-6	49.76	51.85	50.96	0.64
İNS	0.45	3.76	1.76	1.11
a-GLU	0.89	6.84	2.79	2.48
TNF-a	17.19	84.01	31.27	21.63

Tablo 4.24. Gruplar arası ortalama ELİSA analiz sonuçları.

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup
G6P (pg/mL)	1.99±0.72	3.15±2.63	2.10±0.91	1.32±0.75
PKC (pg/mL)	6.77±2.16	9.05±4.10	9.82±1.77	8.20±3.60
İL-1 (pg/mL)	35.33±19,91	33.12±27.56	33.69±7.21	59.09±22.77
İL-6 (pg/mL)	41.18±3.16 ^a	51.07±0.45 ^b	51.18±0.68 ^b	50.96±0.64 ^b
İNS (pg/mL)	1.87±1.26	2.62±2.28	1.45±0.61	1.76±1.11
a-GLU (pg/mL)	6.46±4.60 ^{a-b}	7.76±6.09 ^{a-b}	11.42±3.21 ^b	2.79±2.48 ^a
TNF-a (pg/mL)	6.75±4.68 ^a	2.12±1.71 ^a	35.43±5.10 ^c	31.27±21.63 ^b

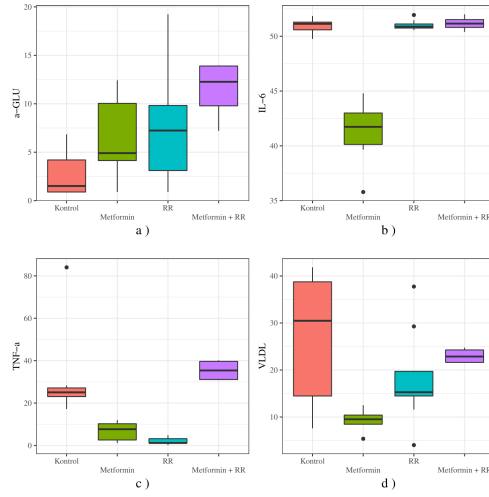
a-GLU, INS, PKC ve TNF-a elizaları için özet istatistikler ve Kruskall-Wallis H testi sonuçları verildi. a-GLU ve TNF-a için tedavi yöntemine göre farklılık tespit edilmiştir (P<0.05). G6P, IL-1, IL-6 ve VLDL elizaları için özet istatistikler ve ANOVA testi sonuçları verilmiştir.

a-GLU için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol grubunun *N,N*-Dimetilbiguanit + *Rheum ribes* grubuna göre anlamlı seviyede düşük yoğunluğa sahip olduğu tespit edilmiştir.

İL-6 için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. *N,N*-Dimetilbiguanit grubunun diğer gruplara göre anlamlı seviyede daha düşük yoğunluğa sahip olduğu tespit edilmiştir.

TNF-a için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes* arasında anlamlı farklılık yoktur fakat diğer gruplarla aralarında anlamlı farklılık mevcuttur. Kontrol grubunun *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes* değerlerine göre anlamlı seviyede daha yüksek yoğunluğa sahip olduğu fakat *N,N*-Dimetilbiguanit + *Rheum ribes* değerlerine göre anlamlı seviyede daha düşük yoğunluğa sahip olduğu tespit edilmiştir. En yüksek değerlere sahip olan grup *N,N*-Dimetilbiguanit + *Rheum ribes*'tir.

VLDL için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.. *N,N*-Dimetilbiguanit grubunun Kontrol ve *N,N*-Dimetilbiguanit + *Rheum ribes* grubuna göre anlamlı derecede düşük yoğunluğa sahip olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.23. İlaçlara göre anlamlı farklılık gösteren Eliza değerleri için kutu grafikleri

4.5. Histopatoloji Bulgular

Bütün deney hayvanlarından alınan pankreas örnekleri % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rat pankreasları rutin alkol ksilol serilerinden geçirilmelerinin ardından tüm lobları yani alt duodenal, üst duodenal, gastrik ve splenik lobları dahil olacak şekilde horizontal olarak parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Leica RM 2125 RT; Leica Biosystems Nussloch GmbH, Nussloch, Almanya) ile 5 µm kalınlığında doku kesitleri alındı. Ardından, ratlarda bir Langerhans adacığının çapının 188-225 µm (Elayat vd., 1995) (Liggitt ve Dintzis, 2012) olması nedeni ile aynı örnek 110 µm kalınlığında trimlenerek 5 µm kalınlığında bir doku kesiti daha alındı. Kesilen dokular Hematoksilen-Eosin (H&E) (Luna, 1968) ile boyanarak kameralı (Nikon Digital Sight DS-5M) ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E600; Nikon Instruments Inc, Tokyo, Japan) değerlendirildi. Gerekli görülen olgulardan mikroskopik resimler çekildi. Pankreas hasarının değerlendirilmesinde, deney ve kontrol gruplarında görülen pankreas yüzey alanındaki dejenerasyonların şiddet ve yaygınlıkları semikantitatif olarak 110 µm aralıklarla alınan her iki doku kesitinde de ayrı ayrı aşağıdaki kriterler dikkate alınarak değerlendirildi (Fortunato vd., 2005);

Hücrel vakuolizasyon: vakuolizasyon yok = 0, hafif = 1, orta = 2, yoğun = 3 vakuolizasyon;

Nekroz: nekroz yok = 0, hafif = 1, orta = 2, yoğun = 3 nekroz;

Yangı hücresi infiltrasyonu: yok = 0, hafif = 1, orta = 2, yoğun = 3 infiltrasyon (Tablo 4.25).

Yine, incelenen tüm gruplarda aynı örneklerden 110 µm aralıklarla alınacak olan iki pankreas kesiti 4 ve 10'luk büyütmelemlerde taranarak tespit edilebilen tüm Langerhans adacıklarının çapları ölçüldü. Ölçülen tüm Langerhans adacıklarının çapları toplanarak her bir hayvanın pankreasındaki Langerhans adacıklarının toplam çapları bulundu (Şekil 4.24). Ardından, Langerhans adacıklarının bir pankreas kesitinde yaklaşık olarak kapladıkları alan πr^2 formülüne göre hesaplanarak mm² cinsinden ifade edildi (Tablo 4.25).

4.5.1. Mikroskopik Bulgular

Bütün gruplardaki ratlardan alınan pankreas örneklerindeki doku hasarı Materyal ve Metot'da bildirilen kriterlere göre semikantitatif ve kantitatif olarak derecelendirildi. (Tablo 4.25) İncelenen tüm gruplar arasında en geniş Langerhans adacık yüzey alanının herhangi bir uygulama yapılmayan Kontrol grubunda (47.51 ± 20.64 mm²) bulunduğu görüldü. (Şekil 4.24) Diğer yandan, deney gruplarında Langerhans adacık yüzey alanının kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde azaldığı belirlendi ($P < 0.0001$). Ancak, Streptozotocin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan grupta Langerhans adacık yüzey alanının (6.79 ± 5.46 mm²), Streptozotocin + *Rheum ribes* uygulanan grup (4.73 ± 3.17 mm²) ve Streptozotocin ile *Rheum ribes* + *N,N*-Dimetilbiguanitle beraber uygulandığı gruba (4.79 ± 5.14 mm²) göre daha fazla olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi.

Yapılan mikroskopik analizlerde deney gruplarında Langerhans adacıklarındaki hücrelerde belirgin bir vakuoler dejenerasyon ile hücre çekirdeklerinde piknoz ve karyoreksis gibi dejeneratif değişiklikler görüldü (Şekil 4.25, 4.27, 4.29). Herhangi bir uygulama yapılmayan Kontrol grubunda Langerhans adacıklarında dejeneratif bir değişiklik tespit edilmedi. Ancak, Streptozotocin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan grupta Langerhans

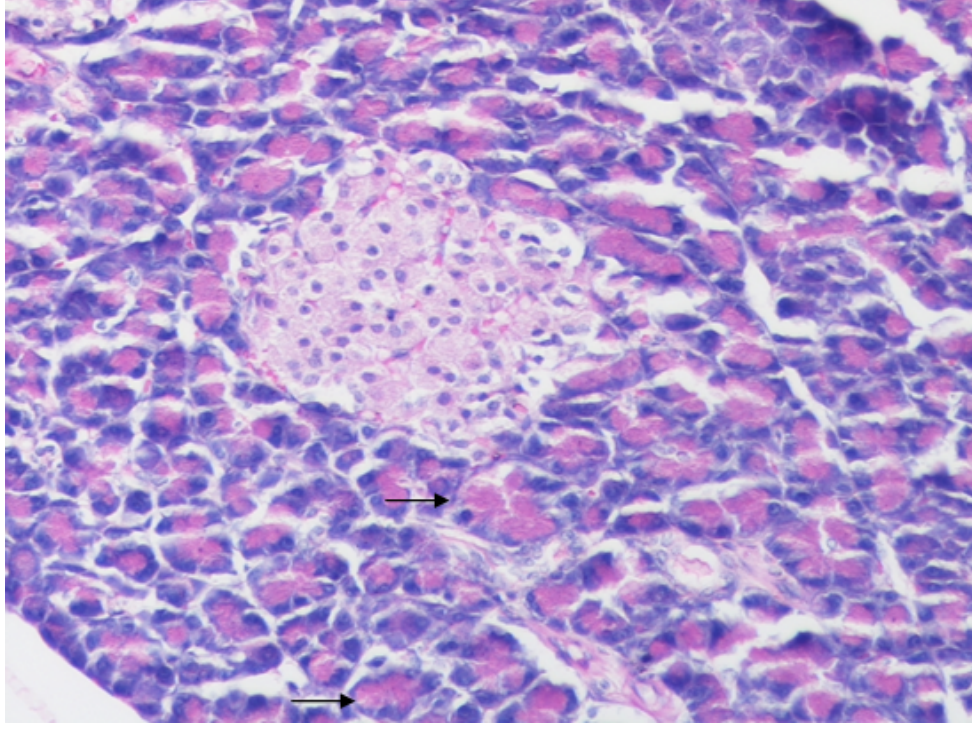
adacıklarını oluşturan epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon belirlendi. Semikantitatif analiz sonucu skorun 2.5 ± 0.52 olduğu görüldü. Streptozotocin + *Rheum ribes* uygulanan gruptaki Langerhans adacıklarını oluşturan epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon skorunun ise Streptozotocin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan gruba göre daha yüksek olduğu (2.94 ± 0.16) ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($P < 0.0093$). Streptozotocin ile *Rheum ribes* + *N,N*-Dimetilbiguanitle beraber uygulandığı grupta ise Langerhans adacıklarını oluşturan epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon skorunun 2.75 ± 0.46 olduğu görüldü. Bu grup ile diğer deney grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi.

Yapılan semikantitatif analizler sonucu herhangi bir uygulama yapılmayan Kontrol grubunda ekzokrin pankreası oluşturan kısımda dejeneratif bir değişiklik tespit edilmedi. Ancak, Streptozotocin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan grupta diyabetik ekzokrin pankreasda asinusları oluşturan asiner hücrelerde vakuoler dejenerasyon ve çekirdeksiz, amorfik hafif eozinofilik sitoplazmik kalıntı ile karakterize yaygın nekroz alanlarının bulunduğu görüldü (Şekil 4.24). Ekzokrin pankreası oluşturan asiner hücrelerde nekroz ve dejenerasyonun semikantitatif olarak değerlendirilmesi sonucu Streptozotocin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan grupta skorun 1 ± 0.97 olduğu belirlendi. Streptozotocin + *Rheum ribes* uygulanan gruptaki skorunun ise Streptozotocin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan gruba göre daha yüksek olduğu (1.3 ± 1.17) ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü. Streptozotocin ile *Rheum ribes* + *N,N*-Dimetilbiguanit ile beraber uygulandığı grupta ise ekzokrin pankreası oluşturan asiner hücrelerde nekroz ve dejenerasyonun 1.0 ± 0.0 olduğu görüldü. Bu grup ile diğer deney grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi.

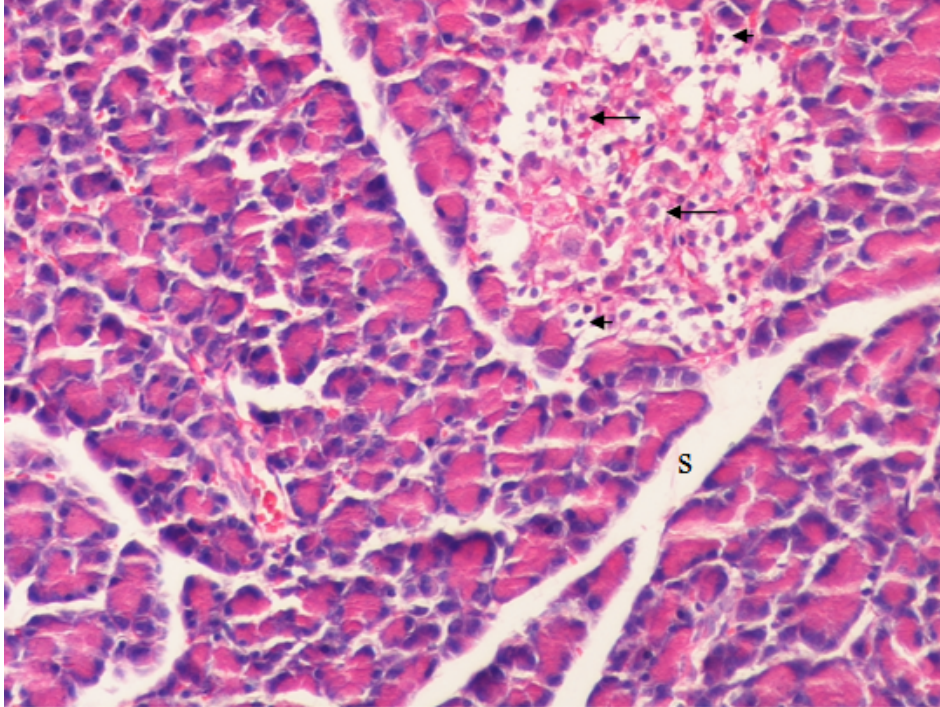
Tablo 4.25. Pankreasdaki Langerhans adacıklarının kapladıkları alan (mm²), Langerhans adacıkları ve parankimdeki doku hasarının kantitatif ve semi-kantitatif analizleri* (Ortalama±Standart sapma).

Gruplar	N	Bir pankreas kesitindeki Langerhans adacıklarının toplam alanı (mm ²)**	Bir pankreas kesitindeki Langerhans adacıklarının toplam alanı (µm)**	Bir pankreas kesitindeki Langerhans adacıklarının ortalaması (µm)**	Bir pankreas kesitindeki Langerhans adacıklarının ortalaması (µm)**	Bir pankreas kesitindeki Langerhans adacıklarının ortalaması (µm)**	Langerhans adacıklarının da vakuoller dejenerasyon hücrelerinde vakuoller dejenerasyon	Ekzokrin pankreas oluşturan asiner hücrelerde nekroz ve dejenerasyon	Ekzokrin pankreas oluşturan asiner hücrelerde nekroz ve dejenerasyon	Parankimde yeni hücreleri infiltrasyonu
Kontrol	8	47.51±20.64 ^a	7620±1608 ^a	145.5±19.29 ^a	53.69±16.94 ^a	0.0±0.0 ^a	0.0±0.0 ^a	0.0±0.0 ^a	0.0±0.0 ^a	0.0±0.0 ^a
<i>N,N</i> - Dimethylbiguanide	6	6.79±5.46 ^b	2702±1212 ^b	108.5±16.09 ^b	25.25±11.79 ^b	2.5±0.52 ^b	1.0±0.97 ^b	1.0±0.97 ^b	1.0±0.97 ^b	0.41±0.51 ^b
<i>Rheum ribes</i>	9	4.73±3.17 ^b	2333±788 ^b	123.7±26.1 ^b	19.56±7.41 ^b	2.94±0.16 ^c	1.77±0.87 ^c	1.3±1.17 ^b	1.3±1.17 ^b	0.27±0.54 ^{ab}
<i>N,N</i> - Dimethylbiguanide + <i>Rheum ribes</i>	4	4.79±5.14 ^b	2211±1176 ^b	115.6±22.7 ^b	19.13±9.74 ^b	2.75±0.46 ^{bc}	1.0±0.0 ^b	1.0±0.0 ^b	1.0±0.0 ^b	0.0±0.0 ^b

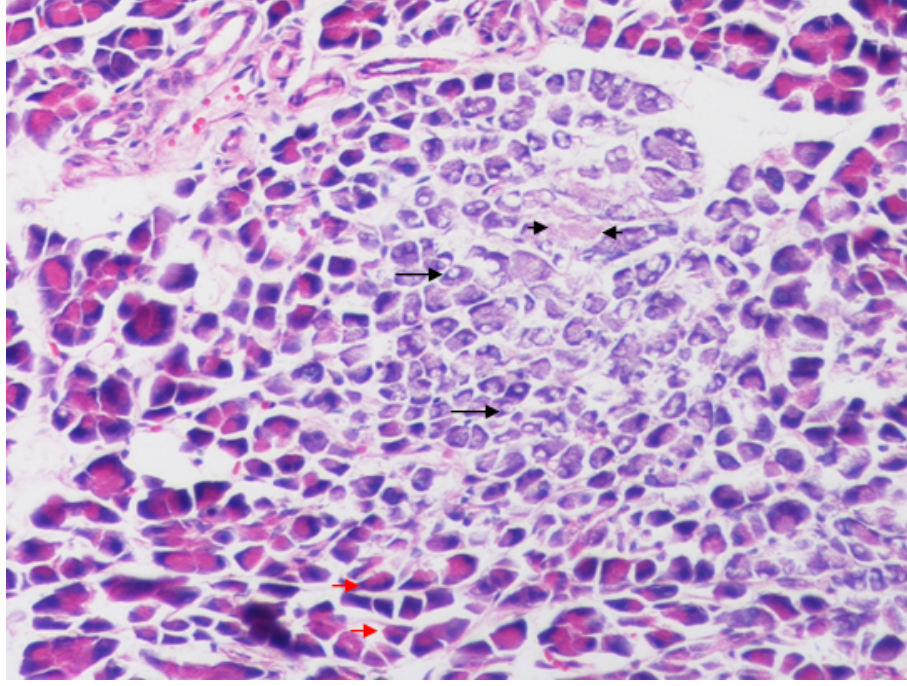
*Pankreasta ilgili lezyonun derecesi; 0: normal; 1: hafif; 2: orta; 3: yoğun. **Bir pankreas kesitindeki Langerhans adacıklarının toplam olarak kapladıkları alan, π² formülüne göre, mm² cinsinden hesaplandı.***Aynı örnekten 110 µm aralıklarla alınan iki pankreas kesiti 4 ve 10'luk büyütmelemlerde taranarak tespit edilebilen tüm Langerhans adacıklarının çapları ölçüldü. Her bir sütündeki farklı harf ilgili grup ya da gruplar arasındaki farkın en az P < 0,05 düzeyinde önemli olduğunu gösterir.x



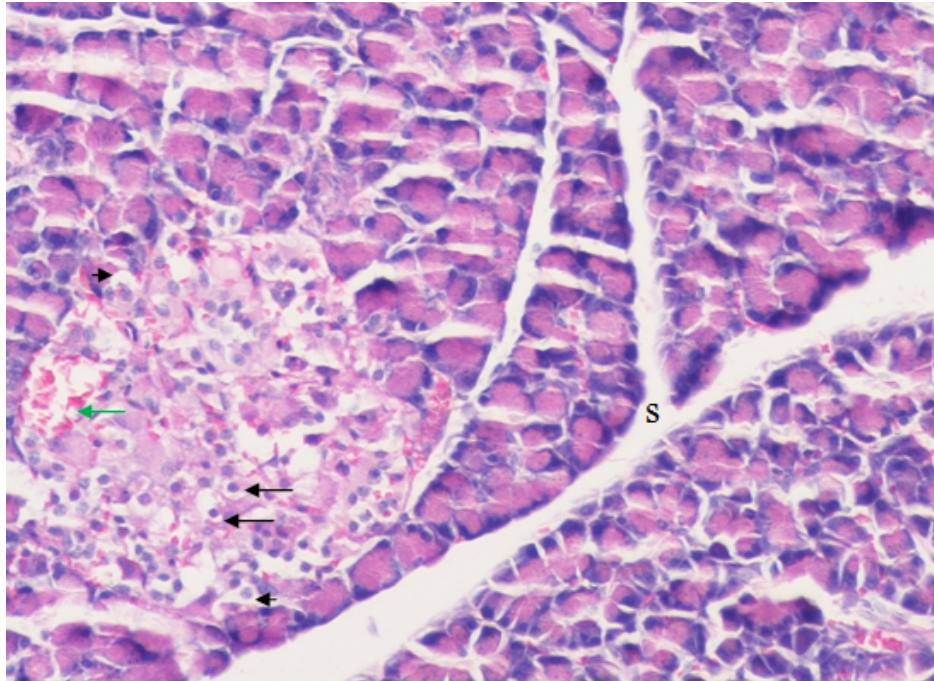
Şekil 4.24. Kontrol grubundaki rat pankreasında normal ekzokrin pankreası oluşturan asinuslar (oklar) ve endokrin (Langerhans adacığı) pankreas. H&E X 20. (K5-1x20 (3))



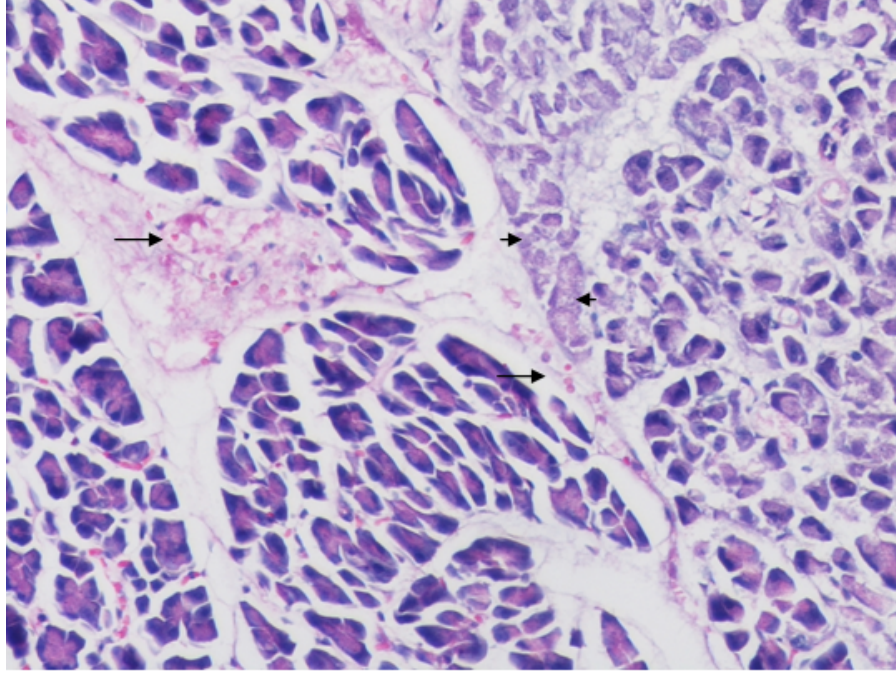
Şekil 4.25. *N,N*-Dimetilbiguanit grubundaki diyabetik rat pankreasında Langerhans adacığındaki hücre yoğunluğunda belirgin bir azalma ile Langerhans adacığının periferinde bulunan α -hücreleri (kısa oklar) ile merkezde bulunan β -hücrelerinde vakuoler dejenerasyon (uzun oklar). S: interlobuler septum. H&E X 20. (6M2x20)



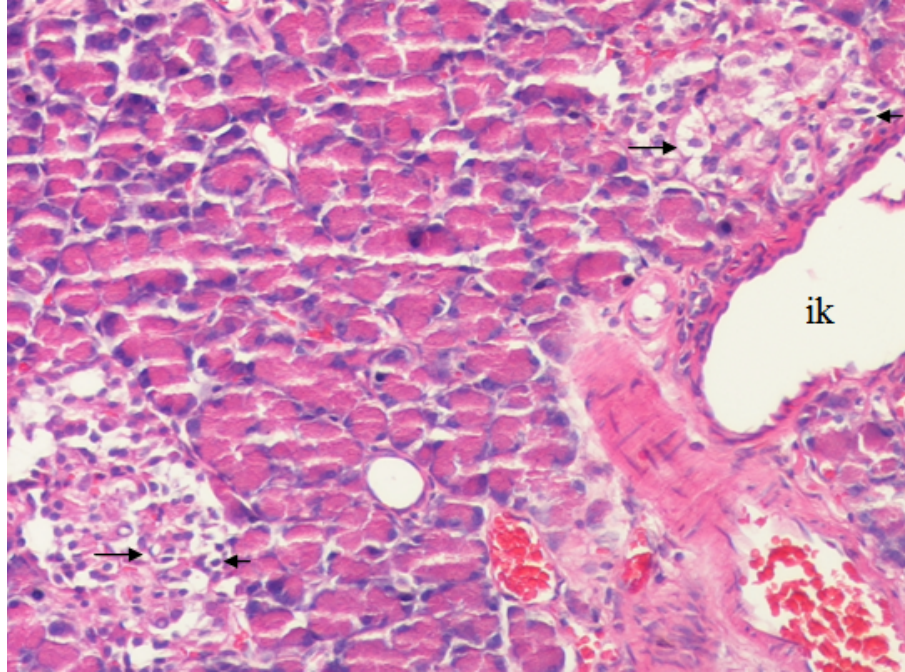
Şekil 4.26. *N,N*-Dimetilbiguanit grubundaki diyabetik ekzokrin pankreasda asinusları oluşturan asiner hücrelerde vakuoler dejenerasyon (uzun oklar) ve çekirdeksiz, amorfik hafif eozinofilik sitoplazmik kalıntı ile karakterize nekroz (kısa oklar). İnterisyel ödem kaynaklı dissosiasyon sonucu asinus yapısında bozulma (kırmızı oklar). H&E X 20. (1Metx20 (8))



Şekil 4.27. *Rheum ribes* grubundaki diyabetik rat pankreasında Langerhans adacığındaki hücre yoğunluğunda azalma ile Langerhans adacığının periferinde bulunan α -hücreleri (kısa oklar) ile merkezde bulunan β -hücrelerinde vakuoler dejenerasyon (uzun oklar). Langerhans adacığındaki kapillar damarlarda konjesyon ve angiektazi (yeşik ok). S: interlobuler septum. H&E X 20. (14RR2x20(4))



Şekil 4.28. *Rheum ribes* grubundaki diyabetik ekzokrin pankreasda asinusları oluşturan asiner hücrelerde çekirdeksiz, amorfik hafif eozinofilik sitoplazmik kalıntı ile karakterize nekroz (kısa oklar). İnterlobuler septumda ödem ve hemoraji (uzun oklar). H&E X 20. (12RR1x20 (3))



Şekil 4.29. *Rheum ribes* ve *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan diyabetik rat pankreasında Langerhans adacıklarındaki hücre yoğunluğunda azalma. Langerhans adacıklarının periferinde bulunan α -hücreleri (kısa oklar) ile merkezde bulunan β -hücrelerinde vakuoler dejenerasyon (uzun oklar). ik: interlobuler kanal. H&E X 20. (23RRM1x20)

4.6. Tartışma

Diyabet, tüm dünyada görülme sıklığı hızla artmakta olan kronik bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetin ve komplikasyonlarının patogeneğinde pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Dünyada diyabet prevalansı yaklaşık % 8.5 oranlarda seyir ettiği ve küresel popülasyonun değişen yaşam şekli hesaba katılırsa ilerleyen yıllarda artacağı varsayılmaktadır (WHO, 2016). Diyabet tedavisinde insülinin, alternatifsiz olmasına karşın oral olarak kullanılmaması önemli eksiklik oluşturmaktadır. Bu nedenle oral olarak kullanılan yeni ilaçların keşfedilmesi için yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bitkiler, antidiyabetik etkili yeni ilaç keşfinde önemli bir kaynağı oluşturmaktadır. Halk arasında Antidiyabetik olarak kullanılan ve farmakognzinin temelini oluşturan bitkisel kaynaklı bileşenlerin kimyasal yapısı ve etkinliğinin incelenmesi araştırmamızın amacını oluşturmaktadır. Bu amaçla tez çalışmasında streptozotosin ile oluşturulan diyabetik ratlarda meydana getirilen pankreas metabolizması üzerine *Rheum ribes*'in etanol ekstraktı ile tedavi edici etkinliğinin araştırılması ve meydana gelen değişimlerin incelenmesi hedeflendi. STZ' nin pankreas β hücrelerinde yarattığı hasar sonucu gelişen hiperglisemi ve insülin bağımlı Tip 1 ve insülin bağımlı olmayan Tip 2 diyabet modellerini oluşturmak için sıklıkla kullanılmaktadır (Kanter vd., 2006).

***Rheum ribes*'in başlıca fitokimyasal grupları içeriği**

Çalışmada kullanılan bitkinin öncelikle biyolojik olarak aktif bileşikleri izole etme yoluna gidildi. Bunun için *Rheum ribes*'in muhtemel antidiyabetik etkisinden sorumlu olabileceğini düşündüğümüz Kuersetin kuersetin-3-glikozid, kateşin, epikateşin, 4-HBA (4-hidroksibenzoik asit), 4-hidroksibenzaldehit, kafeik asit, klorogenik asit, çikoric asit, kumarin, fumarik asit, gallik asit, gentisik asit, hesperidin, naringenin, p-kumarikasit, protokateçuik asit, protokateçuikasitetil ester, resveratrol, rutin, salisilik asit, tannik asit ve vannilik asit bileşiklerin kalitatif ve kantitatif analizleri yapıldı. Bunlar içerisinde *Rheum ribes* bitkisinin yapısında baskın fenolik bileşik olarak rutin, gallik asit ve kuersetin bulunmaktadır. Protokatekuik asit etil ester, naringenin ve gentisik asit ise az miktarda bulundu. Çalışma bitkisinde yüksek oranda bulunan rutin 922.932 mg/kg konsantrasyonunda tespit

edilmişken protokatekuik asit etil ester ise 0.06999 mg/kg olarak belirlendi. Standart olarak kullanılan diğer fenolik bileşikler ise tespit edilemedi. *Rheum ribes*'in fenolik bileşiklerini diğer antidiyabetik bitkiler ile kıyaslandığında, bu yönüyle zayıf olduğu söylenebilir (Rauter vd., 2009; Alu'datt vd., 2016). Çalışmanın deneysel aşamasında diyabet oluşturduktan sonra 32 gün boyunca belirli aralıklarla kan glikoz düzeyleri ölçülerek gözlemlendi. Kontrol grubunda ratların kan glikoz düzeyleri 65-90 mg/dL aralığında değişmesine karşın DM oluşturulan tüm ratların kan glikoz düzeyleri 200 mg/dL'den yüksek olduğu belirlendi. Tüm deneme sürecinde kontrol grubunun diğer gruplardan anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontrol grubunun diğer gruplara göre daha düşük glikoz seviyesine sahip olduğu tespit edildi. Buna karşın diğer deney grupları arasında fark anlamlı değildir. Diyabetli ratlarda çalışma süresinde kilo kaybı, poliüri, polifaji, polidipsi gözlemlendi.

Çalışmanın biyokimyasal verileri incelendiğinde gruplar arasında ALT, Creatin, TG, ALP ve VLDL'ye göre farklılık olduğu tespit edilmiştir. AST, TP, Amilaz, Kreatin Kinaz, LDL, HDL ve CHOL'e göre ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ortaya konuldu. ALP değeri açısından incelendiğinde 1. grup 618 ± 284.2 U/L, 2. grup 1018 ± 389.2 ve kontrol grup ise 177.6 ± 66.8 olarak tespit edildi. Her 3 grupta birbirinde anlamlı derecede farklılık arz etmektedir. Sonuçlar *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes*'in karaciğer üzerinde olumsuz etkisinin bir göstergesidir. Özellikle ALT değerinin yüksek olması bu gruplarda hepatotoksik etkisinin daha belirgin olduğunu göstermektedir. Diyabetli hastalarda serum amino transferazlarının yükselmesi sıklıkla gözlenmekte ve karaciğerde yağ infiltrasyonu sebep olarak gösterilmektedir (Miyake vd., 2003). STZ ile deneysel diyabet oluşturulan araştırmalarda serum ALT seviyelerinin normal ratlara oranla diyabetli ratlarda yükselmiş olduğunu tespit etmişlerdir (Can vd., 2004; Ghaithi vd., 2004). AST ve ALT serum aktivitelerindeki artış karaciğerde meydana gelen hücresel hasarı ve karaciğer dokusundaki bozulmaları işaret etmektedir (Kusunkoi vd., 2004). İki enzimin birlikte artışı diyabette oluşabilecek muhtemel karaciğer yağlanması ve karaciğer harabiyetine ışık tutmaktadır.

Diyabetik ratlardan elde edilen kan serumlarının biyokimyasal analizlerinden kolesterol ölçümü yapılan çalışmalardan bazılarında kolesterol düzeyinin azaldığı (De vd., 2016; Hamden vd., 2010), bazı çalışmalarda da, serum kolesterol seviyesinin arttığı görülmüştür (Arikawe vd., 2012). Deneysel diyabetik ratlarda kolesterol ve trigliseridin belirgin olarak arttığını öne sürmüşlerdir (Godin vd., 1998). Çalışmamızda trigliserid ve kolesterol değerleri V. gruba göre istatistiksel anlamda fark göstermiştir ($P>0.05$). Kolesterol artışında stres faktörlerinin etkili olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan hipertrigliseridemi ve diyabet, HDL kolesterol düzeyinin düşük olmasında etkili olan çevresel faktörler olarak bilinmektedir.

Artmış CK seviyesi en hassas ve güvenilir kas hasarı göstergesidir ve artış oranı kas hasarının boyutu ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (Counselman vd., 2013). CK düzeyindeki belirgin artış, kas hasarını değerlendirmek için bu enzimin konsantrasyonundaki değişiklikler referans olarak kullanılmaktadır (Clarkson ve Hubal, 2002). Çalışmamızda serum CK değerlerinin gruplar arası farkın anlamlı olmaması kassal bir hasarın olmayışı ile açıklanabilir ($P>0.05$).

Antidiyabetik ilaç grupları arasında Alfa - glikozidaz inhibitörleri yer almaktadır. Alfa-glikozidaz inhibitörleri ince barsakta α -glikozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Araştırmamızda Streptozotosin ile oluşturulan diyabet modelinde *Rheum ribes*'in Alfa - glikozidaz inhibitör etkinliğini ortaya koyarak antidiyabetin tesirini incelediğimizde kontrol gurubunun *N,N*-Dimetilbiguanit + *Rheum ribes* grubuna göre anlamlı seviyede düşük yoğunluğa sahip iken ($P<0.05$) 1. ve 2. Gruplara karşı anlamlı bir fark izlenmedi. Bu durum ise *Rheum ribes* ve *N,N*-Dimetilbiguanitin Alfa-glikozidaz üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür.

Tümör nekroz faktör- α 'nın insülin direncine neden olarak, insülinin kan glikozu üzerindeki etkinliğini azalttığı bilinmektedir (Lorenzo vd., 2008). TNF- α düzeyinin yükseldiği, Tip 1 ve Tip 2 diyabetin kontrolünde ve gelişen proenflamatuar bağışıklık cevaplarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği

öne sürülmüştür (Foss-Freitas vd., 2006). Analizlerimizde TNF-a için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol grubunun *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes* değerlerine göre anlamlı seviyede daha yüksek yoğunluğu tespit edilmiştir. Bulgular her iki grubun TNF-a düzeyini düşürerek insülin direncinin azalmasına yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Biguanidler (*N,N*- Dimetilbiguanit): *N,N*- Dimetilbiguanit, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır. Karaciğerde hem glikoneo-genezi hem de glikojenolizi baskılar. Daha belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürür. Fakat çalışmada Tip 1 diyabet oluşturulduğu için *N,N*-Dimetilbiguanit bu yönüyle etkili olmadığı görülmektedir.

İnterlökin-6 proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkili bir sitokin olup monositlerin makrofajlara farklılaşmasını sağlamaktadır (Chomarat vd., 2000). Plazma IL-6 artışının diyabet riski ile ilişkili olduğu ve diyabet gelişiminde enflamasyonun rol oynadığının da bir göstergesidir (Pradhan vd., 2001). Diyabetli köpekler üzerine yapılan pilot çalışmada serum IL-6 konsantrasyonunun sağlıklılara oranla önemli düzeyde artmış olduğu saptanmıştır (Kim vd., 2015). Çalışmamızda IL-6 için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. *N,N*-Dimetilbiguanit grubunun diğer gruplara göre anlamlı seviyede daha düşük yoğunluğa sahip olduğu, bunun yanısıra *Rheum ribes* grubunun ise kontrol grup arasında fark olmadığı tespit edildi. Bu durum *N,N*-Dimetilbiguanit ve *Rheum ribes* ekstraktının antiinflamatuvar etkinliğine işaret etmektedir.

Artmış serum IL-1 α konsantrasyonunun metabolik sendromun önemli bir belirteci olduğu öne sürülmüştür (Mirhafez vd., 2015). İnterlökin-1 α , adipositlerde insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonu ile insülin sinyalizasyonunu inhibe etmektedir (He vd., 2006).

Denemenin patolojik çalışmasında gruplardaki ratlardan alınan pankreas örneklerindeki doku hasarı semikantitatif ve kantitatif olarak derecelendirildi (Tablo 4.25). İncelenen tüm gruplar arasında en geniş Langerhans adacık yüzey alanı Kontrol grubunda ($47.51 \pm 20.64 \text{ mm}^2$) görüldü (Şekil 4.24). Diğer yandan, deney gruplarında Langerhans adacık yüzey alanının kontrol

grubuna göre belirgin bir şekilde azaldığı belirlendi ($P < 0.0001$). Yapılan mikroskopik analizlerde deney gruplarında Langerhans adacıklarındaki hücrelerde belirgin bir vakuoler dejenerasyon ile hücre çekirdeklerinde piknoz ve karyoreksis gibi dejeneratif değişiklikler görüldü (Şekil 4.25, 4.27, 4.29). Buna karşın Kontrol grubunda Langerhans adacıklarında dejeneratif bir değişiklik tespit edilmedi. Ancak, Streptozotosin + *Rheum ribes* (2.94 ± 0.16) uygulanan gruptaki Langerhans adacıklarını oluşturan epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon skorunun Streptozotosin + *N,N*-Dimetilbiguanit (2.5 ± 0.52) uygulanan gruba göre daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($P < 0.0093$).

Yapılan semikantitatif analizler Kontrol grubunda ekzokrin pankreası oluşturan kısımda dejeneratif bir değişiklik tespit edilmedi. Buna karşın Streptozotosin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan grupta diyabetik ekzokrin pankreasda asinusları oluşturan asiner hücrelerde vakuoler dejenerasyon ve çekirdeksiz, amorfik hafif eozinofilik sitoplazmik kalıntı ile karakterize yaygın nekroz alanlarının (1 ± 0.97) bulunduğu görüldü (Şekil 4.24). Söz konusu nekroz ve dejenerasyonun Streptozotosin + *Rheum ribes* uygulanan gruptaki skorunun (1.3 ± 1.17) ise Streptozotosin + *N,N*-Dimetilbiguanit uygulanan gruba göre daha yüksek olduğu ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü. Streptozotosin ile *Rheum ribes* + *N,N*-dimetilbiguanit'in beraber uygulandığı grupta ise ekzokrin pankreası oluşturan asiner hücrelerde nekroz ve dejenerasyonun 1.0 ± 0.0 olduğu görüldü. Bu grup ile diğer deney grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada diabetes mellitusun deneysel modelinde *Rheum ribes* 'in iyileştirici etkisi araştırıldı. *Rheum ribes*'in bu etkinliği ticari preparat olan *N,N*-Dimetilbiguanit ile kıyaslandı. Kullanılan *Rheum ribes* ekstraktının diyabet sağaltımındaki etkisini klinik gözlem, biyokimyasal ve histopatolojik verileri ile ortaya konuldu. Uygulama sonucunda elde edilen araştırma bulgularına göre *Rheum ribes* STZ ile oluşturulan diyabet olgusuna etkili olmadığı görülmüştür.

Ülkemiz, biyo-çeşitlilik bakımından dünyanın sayılı ülkeleri arasındadır. Tüm Avrupa kıtasında oniki bin dolayında aromatik bitki türü bulunurken, bu sayının on bin dolaylarında bitki türü ülkemizde yetişmektedir. Bu varlıkların toplum beslenmesi ve halk sağlığı yönünde değerlendirilmesi ise strateji ve plan gerektirmektedir.

İlaç sektöründe tedavi veya korunma amaçlı doğal ürünler, eskiden olduğu gibi bugün de yeni etken madde arayışı içindeki modern ilaç araştırmaları için kaynak olma özelliğini de sürdürmektedir. Bu çerçevede, inovatif faaliyetler, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ilaç firmaları için önemli fırsatlar yaratmaktadır. Destekleyici ve tamamlayıcı tıp çerçevesinde fitoterapik ürünlere yönelik araştırmaların desteklenmesi beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici ve koruyucu olarak kullanılan katma değerli ilaç üretim fırsatlarını yakalayabileceği olası görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abu-Irmaileh, B.E, Afifi, F.U. (2003). Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs, *Journal of Ethnopharmacology*. 89(2-3). 193-197.
- Alan, R, Padem, H. (1989). Erzurum ve Yöresinde Sebze Olarak Kullanılan Yabani Otlardan Işgın, Uzun Yemlik, Madımak, Tel Pancarı ile Ebegümecei Üzerinde Araştırmalar. 14(5). 281-287.
- American Diabetes Association. (2013). Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 36(4). 1033-1046.
- Amélia, P, Rauter, A, Alice Martins, A, Rui Lopes, A, Joana Ferreira, A, Luísa, M, Serralheiroa, Maria-Eduarda, A, Carlos Borges, A, Jorge Justino, B, Filipa, V, Silva, B, Margarida Goulart, B, Jane Thomas-Oates, C, João, A, Rodrigues, C, Emma Edwards, C, João, P, Noronha, D, Rui, P, Hélder, M.F. (2009). Bioactivity studies and chemical profile of the antidiabetic plant *Genista tenera* . *Journal of Ethnopharmacology*. 122, 384–393.
- Amiri, M.S, Jabbarzadeh, P, Akhondi, M. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants used by indigenous people in Zangelanlo district, Northeast Iran, *Journal of Medicinal Plants Research*. 6(5). 749-753.
- Amiri, N, Shafaghat, A, Salimi, F. (2015). Screening of the Essential Oil, Hexane Extract, Chemical Composition, Antioxidant Activity and Antimicrobial Activity of the Flower *Rheum ribes* L. From Iran, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 18(5). 1108-1115.
- Andıç, S, Tunçtürk, Y, Ocak, E, Köse, S. (2009). Some Chemical Characteristics of Edible Wild Rhubarb Species (*Rheum Ribes* L.), *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*. 5(6). 973-977.

- Arguedas, J.A, Leiva, V, Wright, J.M. (2013). Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 10(10). CD008277.
- Atanasov, A.G, Waltenberger, B, Pferschy-Wenzig, E.M, Linder, T, Wawrosch, C, Uhrin, P, Temml, V, Wang, L, Schwaiger, S, Heiss, E.H, Rollinger, J.M, Schuster, D, Breuss, J.M, Bochkov, V, Mihovilovic, M.D, Kopp, B, Bauer, R, Dirsch, V.M, Stuppner, H. (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol. Adv.* 33(8). 1582-1614.
- Avcı, M. (2005). Çeşitlilik ve endemizm açısından Türkiye'nin bitki örtüsü, İÜ. *Edebiyat Fakültesi Coğrafya Bölümü Coğrafya Dergisi*. 13,27-55.
- Avery, M.E, Mead, J. (1959). Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 97(5). 517-523.
- Barnes, K. (2015). in-PharmaTechnologist.com. World's first transdermal insulin shows promise. Archived from the original on 2015-05-01. Retrieved 2016-07-03.
- Barrett, K.E. (2019). Regulation of Insulin Secretion; Glucagon. Ganong's review of medical physiology. Barman, Susan, M, Brooks, Heddwen, L, Yuan, Jason, X..J. (26th ed.). New York. 433-437.
- Bartoli, E. Fra, G.P, Schianca, G.P.C. (2011). The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European Journal of Internal Medicine*. 22(1). 8-12.
- Baytop, T.(1997). Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, TDK yayımları. 578.
- Bazzaz, B.S.F, Khajehkaramadin, M, Shokoeizadeh, H.R. (2005). "In vitro Antibacterial Activity of Rheum ribes Extract Obtained from Various Plant parts Against Clinical Isolates of Gram- Negative

- Pathogens'', *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 4(2). 87-91.
- Bishop, F.L, Lewith, G.T. (2010). Who Uses CAM? A Narrative Review of Demographic Characteristics and Health Factors Associated with CAM Use. *Evid Based Complement Alternat Med*. 7(1). 11-28.
- Boivin, J, Schmidt, L. (2009). Use of complementary and alternative medicines associated with a 30% lower ongoing pregnancy/live birth rate during 12 months of fertility treatment. *Human Reproduction*. 24(7). 1626-1631.
- Bolzan, A.D, Bianchi, M.S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin. *Mutat Res*. 512(2-3). 121-134.
- Born, D, Barron, M.L. (2005). Herb Use in Pregnancy. *MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 30(3). 201-206.
- Brunström, M, Carlberg, B. (2016). Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: *systematic review and meta-analyses*.1-10.
- Burns, W.R, Edil, B.H. (2011). Neuroendocrine Pancreatic Tumors: Guidelines for Management and Update. *Current Treatment Options in Oncology*. 13(1). 24-34.
- Burstein, H.J, Gelber, S, Guadagnoli, E, Weeks, J.C. (1999). Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 340 (22). 1733-1739.
- Butalia, S, Kaplan, G.G, Khokhar, B, Rabi, D.M. (2016). Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Diabetes(Review)*. 40(6). 586-593.
- Cheng, J, Zhang, W, Zhang, X, Han, F, Li, X, He, X, Li, Q, Chen, J. (2014). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths,

- and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 174(5). 773-785.
- Chithra, P, Sajithlal, G.B, Chandrakasan, G. (1998). Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *Ethnopharmacol*. 59(3). 195-201.
- Chomarat, P, Banchereau, J, Davoust, J, Palucka, A.K. (2000). IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. 1(6). 510-514.
- Colucci, R.A. (2011). "Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option". *Postgraduate Medicine*. 123(1). 24-33.
- Consumer Reports; American College of Physicians. (2012). Choosing a type 2 diabetes drug – Why the best first choice is often the oldest drug (PDF), High Value Care, *Consumer Reports*, archived (PDF) from the original on July 2, 2014, retrieved August 14, 2012.
- Cooke, D.W, Plotnick, L. 2008. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatrics in Review*. 29(11),374-384.
- Cravotto, G, Boffa, L, Genzini, L, Garella, D. (2010). Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther*. 35(1). 11-48.
- Cukierman, T. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 48(12). 2460-2469.
- Çakılcıoğlu, U, Khatun, S. (2011). Nitrate, Moisture and Ash Contents of Edible Wild Plants, *Journal of Cell & Plant Sciences*. 2(1). 1-5.
- Danielsson, A, Ponten, F, Fagerberg, L, Hallström, B. M, Schwenk, J. M, Uhlen, M, Lindskog, C. (2014). The Human Pancreas Proteome

Defined by Transcriptomics and Antibody-Based Profiling. 9(12). e115421.

Davis, P.H. (1985). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh: *Edinburgh University Press*. 1-9.

Diabetes Fact sheet N°312. WHO.(2013).

Dintzis, S.M, Liggitt, D. (2012). Montine KS.Comparative anatomy and histology, *Elsevier academic press, London,14.chapter*. 203-209.

Dixon, J.B, le Roux, C.W, Rubino, F, Zimmet, P. (2012). "Bariatric surgery for type 2 diabetes". *Lancet*. 379(9833). 2300-2311.

Dorner, M, Pinget, M, Brogard, J.M. (1977). Essential labile diabetes (author's transl). *MMW, Munchener Medizinische Wochenschrift* (in German). 119(19). 671-674.

Egede, L.E, Ye, X, Zheng, D, Silverstein, M.D. (2002). The prevalence and pattern of complementary and alternative medicine use in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 25(2). 324-329.

Elayat, A.A, El-Naggar, M.M, Tahir, M. (1995). An immunocytochemical and morphometric study of the rat pancreatic islets. *Journal of Anatomy*. 186,629-637.

Elvin-Lewis, M. (2001). Should we be concerned about herbal remedies. *Journal of Ethnopharmacology*. 75(2-3). 141-164.

Ernst, E. (1998). Harmless Herbs. A Review of the Recent Literature. *The American Journal of Medicine*. 104(2). 170-178.

Ernst, E. (2007). Herbal Medicines: Balancing Benefits and Risks. *Dietary Supplements and Health*. 154-172.

Fortunato, F, Deng, X, Gates, L.K, McClain, C.J, Bimmler, D, Graf, R, Whitcomb, D.C. (2006). Pancreatic response to endotoxin after

chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis?, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 290,232-241.

Foss-Freitas, M.C, Foss, N.T, Donadi, E.A, Foss, M.C. (2006). In vitro TNF-alpha and IL-6 production by adherent peripheral blood mononuclear cells obtained from type 1 and type 2 diabetic patients evaluated according to the metabolic control. 1079, 177-180.

Frchetti, K.J, Goldfine, A.B. (2009). Bariatric surgery for diabetes management. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 16(2). 119-124.

Gale, E.A, Gillespie, K.M. (2001). Diabetes and gender. *Diabetologia.* 44(1). 3-15.

Gençay, A. (2007). Cizre (Şırnak)'nin etnobotanik özellikleri, T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, yüksek lisans tezi.

Gholamhoseinian, A, Moradi, M.N, Sharifi-far, F. (2009). Screening the methanol extracts of some Iranian plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. 4(2). 105-112.

Gilani, A.H, Shah, A.J, Zubair, A, Khalid, S, Kiani, J, Ahmed, A, Rasheed, M, Ahmad, V. (2009). Chemical composition and mechanisms underlying the spasmolytic and bronchodilatory properties of the essential oil of *Nepeta cataria* L. *J Ethnopharmacol.* 121(3). 405-411.

Global Report on Diabetes" (PDF). World Health Organization. (2016).

Gloy, A.M, Macpherson, B.R, ROSS, L.M. (2010). *Anatomi Atlası 10. Baskı*(Çev. Ed. ÇELİK, H.H, DENK, C.C). *Palme Yayıncılık, Ankara.*

Gönen, B. (2008). Van kilimlerinde kullanılan ipliklerin bitkisel boyarmaddelerle geleneksel boyama işlemi ve renk denemeleri,

T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü,
Geleneksel Türk El Sanatları Anabilim Dalı, yüksek lisans tezi.

Güneş, F, Özhatay, N. (2011). An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey, *Biological Diversity and Conservation*. 30-41.

Gürhan, G, Ezer, N. (2005). Halk Arasında Hemoroit Tedavisinde Kullanılan Bitkiler-I, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 24(1). 37-55.

Güvenç, İ, Kaya, Y. (1996). Erzurum'da sebze olarak değerlendirilen yöresel bazı bitkiler, *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 27(3). 369-374.

Hadjzadeh, M.A, Jafari, G. (2004). Rhubarb Effects on Blood Lipids in Hyperlipidemic Rabbits, *Journal of Semnan University of Medical Sciences*. 5(2). 19-27.

Hadjzadeh, M.A, Parsaee, H, Sadeghian, A. (2004). Cholesterol Lowering Effect of Rheum ribes in Hypercholesterolemic Rabbits, *Med J Islam Repub Iran*. 18(3). 277-280.

Hadjzadeh, M.A.R, Rajaei, Z, Keshavarzi, Z, Shirazi, M.Gh, Toosi, V. (2013). Effect of aqueous extract of *Rheum ribes* on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat, *J Pharm Bioallied Sci*. 5(4). 309-313.

Hall, J.E. (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology (13th ed.). *Philadelphia: Elsevier*. 990–994.

Hamzeh, Sh, Farokhi, F, Heydari, R, Manaffar, R. (2014). Renoprotective effect of hydroalcoholic extract of *Rheum ribes* root in diabetic female rats, *Avicenna J Phytomed*. 4(6). 392-401.

Hättenschwiler, S, Vitousek, P. M. (2000). The role of polyphenols in terrestrial ecosystem nutrient cycling. *Trends in Ecology & Evolution*. 15(6). 238–243.

- Herz, R.S. (2009). Aromatherapy Facts and Fictions: A Scientific Analysis of Olfactory Effects on Mood, Physiology and Behavior. *International Journal of Neuroscience*, 119(2). 263-290.
- Hu, E.A, Pan, A, Malik, V, Sun, Q. (2012). White rice consumption and risk of type 2 diabetes: *meta-analysis and systematic review*.
- Hudson, J.B, Lee, M.K, Sener, B, Erdemoğlu, N. (2000). Antiviral Activities in Extracts of Turkish Medicinal Plants, *Pharmaceutical Biology (Formerly International Journal of Pharmacognosy)*. 38(3). 171-175.
- IDF DIABETES ATLAS. (2013). International Diabetes Federation.P. 7. (6th ed).
- Izzo, A.A. (2012). Interactions between Herbs and Conventional Drugs: Overview of the Clinical Data. *Medical Principles and Practice*. 21(5). 404-428.
- Jacob,R.(2015). Sickening sweet. *Distillations*. 1(4). 12-15.
- Jaohari, J.T, Lazrek, H.B, Jana, M. (2000). The hypoglycaemic activity of *Zypoghyllum gaetulum* extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats, *Journal of Ethnopharmacology*. 69(1). 17-20.
- Joharchi, M.R, Amiri, M.S. (2012). Taxonomic evaluation of misidentification of crude herbal drugs marketed in Iran, *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2(2). 105-112.
- Kala, C.P, Sajwan, B.S. (2007). Revitalizing Indian systems of herbal medicine by the National Medicinal Plants Board through institutional networking and capacity building. *Current Science*. 93(6). 797-806.
- Kanter, M, Uysal, H, Karaca, T, Ozdemir-Sagmangil, H. (2006). Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic-cell β -cell

damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. 80,362-369.

Kalli, H. (2018). <https://www.gazeteekspres.com/>.

Kasabri, V, Abu-Dahab, R, Afifi, F.U, Naffa, R, Majdalawi, L, Shawash, H. (2012). In vitro Modulation of Pancreatic MIN6 Insulin Secretion and Proliferation and Extrapancratic Glucose Absorption by *Paronychia argentea*, *Rheum ribes* and *Teucrium polium* Extracts, *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 5(3). 203-210.

Kasper, D, Fauci, A, Hauser, S, Longo, D, Jameson, J, Loscalzo, J. (2015). Harrison's Principles of Internal Medicine (19 ed). *McGraw-Hill Professional*. 2853-2854.

Kenny, C. (2014). When hypoglycemia is not obvious: diagnosing and treating under-recognized and undisclosed hypoglycemia. *Primary Care Diabetes*. 8(1). 3-11.

Kırbağ, S, Zengin, F. (2005). Elazığ Yöresindeki Bazı Tıbbi Bitkilerin Antimikrobiyal Aktiviteleri, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, *Ziraat Fakültesi, Tarım Bilimleri Dergisi*. 16(2). 77-80.

Kim, A.Y, Kim, H.S, Kang, J.H, Yang, M.P. (2015). Serum adipokine concentrations in dogs with diabetes mellitus: *a pilot study*. 16(3). 333-340.

Kitabchi, A. E, Umpierrez, G.E, Miles, J.M, Fisher, J.N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7). 1335- 1343.

Konak, A, Aktar, O. (2009). Medikal Antropoloji Çerçevesinde Tunceli / Ovacık'ta Geleneksel Sağlıkta Yöntemleri, C.Ü. *Sosyal Bilimler Dergisi*. 35(2). 156-187.

Krentz, A.J, Bailey, C.J. (2005). Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 65(3). 385-411.

- Kuhn, M.A. (2002). Herbal Remedies: Drug-Herb Interactions. *Critical Care Nurse*. 22(2). 22-32.
- Kyu, H.H, Bachman, V.F, Alexander, L.T, Mumford, J.E, Afshin, A, Estep, K, Veerman, J.L, Delwiche, K, Iannarone, M.L, Moyer, M.L, Cercy, K, Vos, T, Murray, C.J, Forouzanfar, M.H. (2016). Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.
- Lack, Caleb W, Rousseau, Jacques. (2016). *Critical Thinking, Science, and Pseudoscience: Why We Can't Trust Our Brains*. Springer Publishing Company. 212-214.
- Laios, K, Karamanou, M, Saridaki, Z, Androutsos, G. (2012). Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones*, 11(1). 109–113.
- Lawrence, J.M, Contreras, R, Chen, W, Sacks, D.A. (2008). Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 31(5). 899-904.
- Lee, I.M, Shiroma, E.J, Lobelo, F, Puska, P, Blair, S.N, Katzmarzyk, P.T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 380(9838). 219-229.
- Lee, M.R. (2006). Solanaceae III: henbane, hags and Hawley Harvey Crippen. *J R Coll Physicians Edinb*. 36(4). 366-373.
- Lin, S.H, Yang, S.S, Chau, T, Halperin, M.L. (2003). An Unusual Cause of Hypokalemic Paralysis: Chronic Licorice Ingestion. *The American Journal of the Medical Sciences*. 325(3). 153-156.

- Lorenzo, M, Fernández-Veledo, S, Vila-Bedmar, R, GarciaGuerra, L, De Alvaro, C, Nieto-Vazquez, I. (2008). Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *86(14)*. 94-104.
- Lynch, C.R, Folkers, M.E, Hutson, W.R. (2006). Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: A case report. *Liver Transplantation*. 12(6). 989-992.
- MacIsaac, R.J, Jerums, G, Ekinci, E.I. (2018). Glycemic Control as Primary Prevention for Diabetic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 25(2). 141–148.
- Malik, V.S, Popkin, B.M, Bray, G.A, Després, J.P, F.B. (2010). Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 121(11). 1356-1364.
- Maria Rotella, C, Pala, L, Mannucci, E. (2013). "Role of insulin in the type 2 diabetes therapy: past, present and future". *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 11(3). 137-144.
- Mathers, C.D, Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 3(11). e442.
- MedlinePlus Medical Encyclopedia. Medlineplus.gov. (2018). <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000078.htm>
- Meisinger, C, Thorand, B, Schneider, A, et al. (2002). Sex differences in risk factors for incident type 2 Diabetes Mellitus: The MONICA Augsburg Cohort Study. *JAMA Internal Medicine*. 162(1). 82-89.
- Merck Publishing. (2010). Diabetes Mellitus and Disorders of Carbohydrate Metabolism: Merck Manual Professional.
- Merck Veterinary Manual. (2005). 9th edition (online version). Archived from the original on 2011-09-27. Retrieved 2011-10-23.

- Mirhafez, S.R, Pasdar, A, Avan, A, Esmaily, H, Moezzi, A, Mohebati, M, Meshkat, Z, Mehrad-Majd, H, Eslami, S, Rahimi, H.R, Ghazavi, H, Ferns, G.A, Ghayour-Mobarhan, M. (2015). Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. 113(12). 1911-1119.
- Mohammed, B.M, Karim, K.J. (2010). Antitumor activity of *Rheum ribes* and *Thymus syriacus* in male albino mice. 2(3). 1-6.
- Müller, J.L. (1998). Love Potions and the Ointment of Witches: Historical Aspects of the Nightshade Alkaloids. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 36(6). 617-627.
- Muhammad.H, A.D, Taha, R, Ayman, J, Sana, G, Khalil, E, Mohammad.N, A, Mary Susan, B, Abdullah.A, Saati, Stan, K, Mervat,. R. (2016). Extraction, optimisation and characterisation of phenolics from *Thymus vulgaris* L.: phenolic content and profiles in relation to antioxidant, antidiabetic and antihypertensive properties. *International Journal of Food Science and Technology*. 51,720–730.
- Munzuroğlu, Ö, Karataş, F, Gür, N. (2000). Işgın (*Rheum ribes* L.) Bitkisindeki A, E ve C Vitaminleri ile Selenyum Düzeylerinin Araştırılması, *TÜBİTAK Turk J Biol*. 24,397-404.
- Naqishbandi, A.M, Josefsen, K, Pedersen, M.E, Jäger, A.K. (2009). Hypoglycemic activity of Iraqi *Rheum ribes* root extract. 47(5). 380-383.
- Naqishbandi, M.A, Adham, A.N. (2015). HPLC Analysis and Antidiabetic Effect of *Rheum ribes* Root in Type 2 Diabetic Patients. 19(2). 957-964.
- Ndong, M, Uehara, S, Katsumata, Suzuki, K. (2007). Effects of Oral Administration of *Moringa oleifera* Lam on Glucose Tolerance in

Goto-Kakizaki and Wistar Rats, *J. Clin. Biochem Nutrition*. 40,229-233.

Nekvindova, J, Anzenbacher, P. (2007). Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes. *Ceska Slov Farm*. 56(4). 165-73.

Nelson, Mark. (2010). Drug treatment of elevated blood pressure. *Australian Prescriber*. (33). 108-112.

Netter, F.H. (2005). İnsan Anatomisi Atlası “3. Baskı”(Çev. Ed. CUMHUR, M.). Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.

Newmaster, S.G, Grguric, M, Shanmughanandhan, D, Ramalingam, S, Ragupathy, S. (2013). DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Medicine*, 11(1).

Nunn,F.J. (2002). Ancient Egyptian Medicine. University of Oklahoma P. 151.

O’Gara, P.T, Kushner, F.G, Ascheim, D.D, Casey, D.E, Chung, M.K, de Lemos, J.A, Ettinger, S.M, Fang, J.C, Fesmire, F.M, Franklin, B.A, Granger, C.B, Krumholz, H.M, Linderbaum, J.A, Morrow, D.A, Newby, L.K, Ornato, J.P.Ou. N, Radford, M.J, Tamis-Holland, J.E, Tommaso, C.L, Tracy, C.M, Woo, Y.J, Zhao, D.X, Anderson, J.L, Jacobs, A.K, Halperin, J.L, Albert, N.M, Brindis, R.G, Creager, M.A, DeMets, D, Guyton, R.A, Hochman, J.S, Kovacs, R.J, Kushner, F.G, Ohman, E.M, Stevenson, W.G, Yancy, C.W. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 127(4). 362-425.

Öhlund, Malin. (2017). Feline diabetes mellitus Aspects on epidemiology and pathogenesis(PDF). *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae*.

Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science Department of
Clinical Sciences Uppsala. 37-59.

Özgen, U, Kaya, Y, Houghton, P. (2012). Folk medicines in the villages of
Ilica District (Erzurum, Turkey). *TÜBİTAK Turk J Biol.* 36,93-106.

Özgökçe, F, Yılmaz, İ. (2003). Dye plants of East Anatolia Region (Turkey),
Economic Botany. 57(4). 454-460.

Öztürk, M, Aydoğmuş-Öztürk, F, Duru, M.E, Topçu, G. (2006). Antioxidant
activity of stem and root extracts of Rhubarb (*Rheum ribes*): An
edible medicinal plant, *Food Chemistry.* 14,553-554.

Öztürk, H, Ceylan, E, Kara, M, Özgökçe, F, Koyuncu, M. (2002). *Rheum
Ribes* (Uskun) Kökü Ekstresinin Sağlıklı ve Diyabetli
Farelerdeki Hipoglisemik Etkisi. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri
Toplantısı, *Bildiriler.* 29-31.

Patil, T.B, Shrikhande, S.V, Kanhere, H.A, Saoji, R.R, Ramadwar, M.R,
Shukla, P.J. (2006). Solid pseudopapillary neoplasm of the
pancreas: *a single institution experience of 14 cases.* 8(2). 148–150.

Petzold, A, Solimena, M, Knoch, K.P. (2015). Mechanisms of Beta Cell
Dysfunction Associated With Viral Infection. *Current Diabetes
Reports (Review).* 15(10). 73.

Picot, J, Jones, J, Colquitt, J. L, Gospodarevskaya, E, Loveman, E, Baxter,
L, Clegg, A. J. (2009). The clinical effectiveness and cost-
effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a
systematic review and economic evaluation. *Health Technology
Assessment.* 13(41). 1-190.

Pignone, M, Alberts, M.J, Colwell, J.A, Cushman, M, Inzucchi, S.E,
Mukherjee, D, Rosenson, R.S, Williams, C.D, Wilson, P.W,
Kirkman, M.S. (2010). "Aspirin for primary prevention of
cardiovascular events in people with diabetes: a position statement

of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation". *Diabetes Care*. 33(6). 1395-1402.

Pinn, G. (2001). Adverse effects associated with herbal medicine. *Aust Fam Physician*. 30(11). 1070-1075.

Pollack, A. (2014). Inhaled Insulin Clears Hurdle Toward F.D.A. Approval. *New York Times*.

Pozzilli, P, Stollo, R, Bonora, E. (2014). One size does not fit all glycemic targets for type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 5(2). 134-141.

Pradhan, A.D, Manson, J.E, Rifai, N, Buring, J.E, Ridker, P.M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. 286(3). 327-334.

Public Health Agency of Canada, Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective. Ottawa, 2011.

Raafat, K, Aboul-Ela, M, El-Lakany, A. (2014). Alloxan-induced diabetic thermal hyperalgesia, prophylaxis and phytotherapeutic effects of *Rheum ribes L.* in mouse model, *Archives of Pharmacal Research*. 1-10.

Ralston, S.H, Penman, I.D, Strachan, M.W, Hobson, R.P. (2018). Davidson's principles and practice of medicine (23rd ed.). *Elsevier*. 837-844.

Ribnicky, D.M, Poulev, A, Watford, M, Cefalu, W.T, Raskin, I. (2006). Antihyperglycemic activity of Tarralin, an ethanolic extract of *Artemisia dracunculus L.* *Phytomedicine, Elsevier, Phytomedicine*. 13(8). 550-557.

Ripsin, CM, Kang, H, Urban, RJ. (2009). Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician*. 79(1). 29-36.

- Risérus, U, Willett, W.C, Hu, F.B. (2009). Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in Lipid Research*. 48(1). 44-51.
- Robson, B, Baek, OK. (2009). The Engines of Hippocrates: From the Dawn of Medicine to Medical and Pharmaceutical Informatics. John Wiley & Sons. 50.
- Rosberger, D.F. (2013). Diabetic retinopathy: current concepts and emerging therapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 42(4). 721-745.
- Rother, K.I. (2007). Diabetes treatment – bridging the divide. *The New England Journal of Medicine*. 356(15). 1499-1501.
- Ryan, D.P, Hong, T.S, Bardeesy, N. (2014). Pancreatic Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 371(11). 1039-1049.
- Salemi, Z, Rafie, E, Goodarzi, M. T, Ghaffari, M.A. (2016). Effect of N,N-dimethylbiguanide, Acarbose and Their Combination on the Serum Visfatin Level in Nicotinamide/Streptozocin-Induced Type 2 Diabetic Rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 18(3). 1-8.
- Sarwar, N, Gobin, R, Kaptoge, S, Di Angelantonio, E, Ingelsson, E, Lawlor, D.A, Selvin, E, Stampfer, M, Stehouwer, C.D, Lewington, S, Pennells, L, Thompson, A, Sattar, N, White, I.R, Ray, K.K, Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 375(9733). 2215–2222.
- Satman, İ, Gürol, A.O. (2003). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Diyabet BD, İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), İmmunoloji AD, *İSTANBUL. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi*. 1(3). 169-179.

- Saydah, S.H, Miret, M, Sung, J, Varas, C, Gause, D, Brancati, F.L. (2001). Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S.adults. *Diabetes Care*. 24(8). 1397-1402.
- Sayyah, M, Boostani, H, Pakseresht S, Malayeri, A. (2009). Efficacy of hydroalcoholic extract of *Rheum ribes*L. in treatment of major depressive disorder, *Journal of Medicinal Plants Research*. 3(8). 573-575.
- Selvin, E, Steffes, M.W, Zhu, H, Matsushita, K, Wagenknecht, L, Pankow, J, Coresh, J, Brancati, F.L. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *The New England Journal of Medicine*. 362(9). 800-811.
- Serena, G, Camhi, S, Sturgeon, C, Yan, S, Fasano, A. (2015). The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 7(9). 7143-7162.
- Shahidi Bonjar, G.H. (2004). Evaluation of Antibacterial Properties of Iranian Medicinal-Plants against *Micrococcus luteus*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* and *Bordetella bronchoseptica*. *Asian Journal of Plant Sciences*. 3(1). 82-86.
- Shahraki, S.A, Ahmadimoghadam, A, Naseri, F, Esmailzade, E. (2008). Study the Accumulation of Strontium in Plant Growing around Sarcheshmeh Copper Mine, Iran. 329-332.
- Shi, Y, Hu, FB. (2014). The global implications of diabetes and cancer. *Lancet*. 383 (9933). 1947-1948.
- Shoback, D.G, Gardner, D. (2011). Chapter 17, Greenspan's basic & clinical endocrinology (9th ed), New York, McGraw-Hill Medical.
- Sidhu, G.S, Mani, H, Gaddipati, J.P. (1999). Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. 7(5). 362-74.

- SPSS Inc, Released. (2004). SPSS for Windows, Version 15.0, Chicago.
- Standring, S. (2016). Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice (41st ed.). Philadelphia. 1179-1189.
- Standring, S, Borley, N.R. (2008). Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice (40th ed.). London: *Churchill Livingstone*. 1183-1190.
- Summary of Revisions for the (2010) Clinical Practice Recommendations. 2009. *Diabetes Care*. 33,S3-S3.
- Mikkelsen, S.R., Cortón, E. (2004). Bioanalytical Chemistry, Ch. 13. Centrifugation Methods. 247–267.
- Talalay, P, Talalay, P. (2001). The importance of using scientific principles in the development of medicinal agents from plants. *Academic Medicine*. 76(3). 238-247.
- Tanış, H, Karcıoğlu, L, Dıraz, E, Aygan, A. (2010). Kahramanmaraş Bölgesinde Yetişen Işgın (*Rheum ribes L.*)’ın Antibakteriyal Aktivitesinin Belirlenmesi, *KSÜ Doğa Bil. Derg.* 13(2). 12-16.
- Takada, J, Machado, M, Peres, S, Brito, L, Borges-Silva, C, Costa, C. (2007). Neonatal streptozotocin-induced diabetes mellitus: a model of insulin resistance associated with loss of adipose mass. 56(7). 977-984.
- Tao, Z, Shi, A, Zhao, J. (2015). Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell biochemistry and biophysics*. 73,181-185.
- Thomson, E, Rappsilber, J, Tollervey, D. (2007). Nop9 is an RNA binding protein present in pre-40S ribosomes and required for 18S rRNA synthesis in yeast, Published by Cold Spring Harbor Laboratory. 13, 2165-2174.

- Tosun, F, Akyüz-Kızılay, Ç. (2003). Anthraquinones and Flavonoids from *Rheum ribes* / *Rheum ribes* Bitkisinin Antrakinonları ve Flavonoitleri, *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 32(1). 31-35.
- Uhlen, M, Fagerberg, L, Hallstrom, B. M, Lindskog, C, Oksvold, P, Mardinoglu, A, Ponten, F. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science.* 347(6220). 1260419–1260419.
- Verrotti, A, Scaparrotta, A, Olivieri, C, Chiarelli, F. (2012). “Seizures and type 1 diabetes mellitus: current state of knowledge”. *European Journal of Endocrinology.* 167(6). 749-758.
- Vickers, A.J. (2007). "Which botanicals or other unconventional anticancer agents should we take to clinical trial?". *J Soc Integr Oncol.* 5(3). 125-129.
- Vijan, S. (2010). Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine,* 152(5). ITC3-1.
- Visser, J, Rozing, J, Sapone, A, Lammers, K, Fasano, A. (2009). “Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms”. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1165(1). 1195-1205.
- Vos, T, Flaxman, AD, Naghavi, M, Lozano, R, Michaud, C, Ezzati, M, et al. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 380 (9859). 2163-2196.
- Wagner, U, Degirmenci, M, Drosopoulos, S, Perras, B, Born, J. (2005). Effects of Cortisol Suppression on Sleep-Associated Consolidation of Neutral and Emotional Memory, *Biological Psychiatry.* 58(11). 885-893.

- Whiting, DR, Guariguata, L, Weil, C, Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 94,311-321.
- Wild, S, Roglic, G, Green, A, Sicree, R, King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27(5). 1047-1053.
- Willi, C, Bodenmann, P, Ghali, W.A, Faris, P.D, Cornuz, J. (2007). "Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis". *JAMA*. 298(22). 2654-2664.
- Williams textbook of endocrinology (12th ed). (2011). *Elsevier*. 1371-1435.
- Wolfgang, C.L, Herman, J.M, Laheru, D.A, Klein, A.P, Erdek, M.A, Fishman, E.K, Hruban, R.H. (2013). Recent progress in pancreatic cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(5). 318-348.
- World Health Organization. (2005).
- World Health Organization. (2013).
- World Health Organization. About diabetes. (2014).
- Yang, Y, Hu, X, Zhang, Q, Zou, R. (2016). Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*. 45(6). 761-767.
- Yerlikaya, H. (2002). Elazığ ve çevresinde hayvan hastalıklarında halk hekimliği üzerine araştırmalar, *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Dergisi*. 8(2). 131-138.
- Young, B, O'Dowd, G, Woodford, Ph. (2013). Wheater's functional histology: a text and colour atlas (6th ed). Philadelphia: *Elsevier*. 287-291.

Zahedi, M, Hojjati, M.R, Fathpour, H, Rabiei, Z, Alibabaei, Z, Basim, Arezoo. (2015). Effect of Rheum Ribes Hydro-Alcoholic Extract on Memory Impairments in Rat Model of Alzheimer's Disease ,*Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 14(4). 1197-1206.

www.bigsta.net

<https://www.gazeteekspres.com/>, (2018).



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



KURUL KARARI

KARAR NO: 2017/47	Proje KABUL NO: 2017_47	KARAR TARİHİ: 06.10.2017
PROJE BAŞLIĞI: Streptozotocin ile İndüklenmiş Diabetik Rat Modelinde Rheum ribes Bitkisinin Pankreas Metabolizması Üzerine Etkisinin Araştırılması		
YÜRÜTÜCÜ: Prof.Dr.Halil KÜTÜK	TCK NO: 16021200114	
E-POSTA hkutuk@omu.edu.tr	MOBİL TEL 5326787717	
KURUM: OMÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı	İÇ HAT TEL NO:	
<ul style="list-style-type: none">• Yukarıda tanımlanan Laboratuvar Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayımlayacağını,• Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını,• Onay alınmış Projede belirtilen Deneysel İşlem Hayvanları Kullanımına müsaade edilen kişilerin haricinde başkalarına hayvanlarda herhangi bir Deneysel işlem yaptırmayacağını ve Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak her türlü değişiklikler için HADYEK'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını,• Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYEK'e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYEK'e bildireceğini, Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYEK yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Deneysel Etik İlkelerine UYGUN bulunmuştur.		
İMZA Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye	KATILMADI Prof. Dr. Ahmet UZUN Üye	KATILMADI Prof. Dr. M. Ender ARITÜRK Üye
İMZA Prof. Dr. Ahmet GÜLER Üye	İMZA Prof. Dr. H. Tahsin KEÇELİGİL Üye	İMZA Prof. Dr. N. Umur SAKALLIOĞLU Üye
İMZA Prof. Dr. Özcan YILMAZ Üye	İMZA Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ	KATILMADI Prof.Dr. Cankon GERMİYANOĞLU Üye
KATILMADI Doç. Dr. Yüksel TERZİ Üye	KATILMADI Doç. Dr. Savaş YILMAZ Üye	İMZA Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye
KATILMADI İnş. Müh. Ahmet CENGİZ Üye	İMZA Vet. Hek. Mustafa ERMİŞ Üye	KATILMADI Ecz. Onur Ferhat KARACAN Üye
İMZA Prof.Dr.Ferhat KOLBAKIR Başkan		

5070 Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiş yazı ekidir. Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden ilgi yazıda belirtilen kod ile yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

Neda AMİRİ, 04.02.1984 tarihinde İRAN-ASTARA'da doğdu. İRAN-Ardebil Sama Lisesini 2003'de bitirdikten sonra, İRAN-Ardebil Sama Azad Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2010 yılında mezun oldu. 2013 yılında Yüksek Lisans programını, İRAN-Ardebil Sama Azad Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü bitirdi. 2015 yılında Doktora, TÜRKİYE-Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı'na girdi. Mezuniyetinden bu yana Doktora öğrencisi olarak görev yapan Neda AMİRİ, orta derecede İngilizce, iyi derecede Türkçe ve Azerbaycanca ve orta seviyede Almanca ve Arabca bilmektedir.

İletişim bilgileri

E-mail : neda_amiri_89@yahoo.com

Telefon : 05370283066

Yayınlanmış Çalışmalar :

Amiri, N., Shafaghat, A., Salimi, F. 2015. *Screening of the Essential Oil, Hexane Extract, Chemical Composition, Antioxidant Activity and Antimicrobial Activity of the Flower Rheum ribes L.* From Iran, Journal of Essential Oil Bearing Plants. 18(5), 1108-1115.

Kazanılan Ödüller, Teşvikler ve Burslar :

Ondokuz Mayıs University International Relation Office Certificate

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası