TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE SIK KULLANILAN FİTÖTERAPÖTİKLERİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ahmet GÜRKAN

Doktora Tezi

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN

Doç.Dr. Hasan AKKOÇ

DİYARBAKIR – 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE SIK KULLANILAN FİTÖTERAPÖTİKLERİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ahmet GÜRKAN

Doktora Tezi

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN

Doç.Dr. Hasan AKKOÇ

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından TIP.18.014 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

DİYARBAKIR – 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi **Ahmet GÜRKAN**'ın hazırladığı **"Diyabetes Mellitus Tedavisinde Sık Kullanılan Fitoterapötiklerin Etkilerinin Karşılaştırılması"** başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 09./07/2020

Danışman **Doç.Dr.Hasan AKKOÇ** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Jüri Üyeleri İmza

Jüri Başkanı **Prof.Dr. Nuriye METE** Dicle Üniversitesi Tıp Fak.

Üye **Doç.Dr.Hasan AKKOÇ** Dicle Üniversitesi Tıp Fak.

Üye **Doç.Dr.Feray ALTAN** Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fak.

Üye **Dr.Öğr.Üyesi Gülhan ÜNLÜ** Ahi Evran Universitesi Tıp Fak.

Üye **Dr.Öğr.Üyesi Ayşe Arzu SAYIN ŞAKUL** Medipol Üni. Tıp Fak.

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./…/20.. tarih ve ……..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

…../…../……

Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Klavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

/ /2020

Ahmet GÜRKAN

İmza

iv

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürecinde tecrübelerini, bilgi ve deneyimini paylaşan tez danışmanı değerli hocam sayın Doç. Dr. Hasan AKKOÇ'a,

Desteğini ve bilgisini paylaşan değerli hocam sayın Prof. Dr. Meral ERDİNÇ'e,

yardımlarını esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. İlker KELLE'ye,

Tezime maddi desteklerinden dolayı Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine,

Çalışmalarım sürecinde emeği geçen Tıbbi Farmakoloji Anabilimdalı ve DÜSAM çalışanlarına,

Bu süreçte desteğini esirgemeyen arkadaşlarıma, dostlarıma ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Ahmet GÜRKAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ONAY.....iii

BEYAN.....iv

TEŞEKKÜR.....v

İÇİNDEKİLER.....vi

KISALTMALAR.....ix

TABLOLAR DİZİNİ.....xi

GRAFİKLER DİZİNİ.....xii

1.1.ÖZET.....1

1.2.ABSTRACT.....3

2. GİRİŞ VE AMAÇ.....5

3. GENEL BİLGİLER.....6

3.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı.....6

3.2.Diabetes Melitus'un Sınıflandırılması.....7

3.2.1.Tip 1 Diabetes Mellitus.....7

3.2.2.Tip 2 Diabetes Mellitus.....8

3.3.Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi.....9

3.4.Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri.....9

3.5.Diabetes Mellitus Komplikasyonları.....11

3.6.İnsülin Salgılanması.....11

3.7.Diabetes Mellitus'un Tedavsi.....12

3.7.1.İnsülin.....12

3.7.2.Oral Antidiyabetik İlaçlar.....15

3.7.2.1.İnsülin Salgılatıcı İlaçlar.....15

3.7.2.1.1.Sülfonilüreler.....15

3.7.2.1.2.Glinidler.....15

3.7.2.2.İnsülin Duyarlılaşrıcı İlaçlar.....16

3.7.2.2.1.Biguanidler.....16
3.7.2.2.2.Tiazolidinler.....16
3.7.2.3.Alfa Glukozidaz İnhibitörleri.....17
3.7.2.4.İnsülinomimetik İlaçlar.....17
3.7.2.4.1.Amilin Analogları.....17
3.7.2.4.2.İnkretin Bazlı İlaçlar.....17
3.7.2.5.Sodyum Glukoz Ko-tranport İnhibitörleri(SGLT2-İ).....18
3.8.DM Tedavisinde Fitoterapi.....18
3.8.1.Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötikler.....21
3.8.1.1.Sarı Kantaron Ekstresi.....21
3.8.1.2.Çemen Tohumu Ekstresi.....21
3.8.1.3.Çörek Otu Ekstresi.....22
3.8.1.4.Zeytin Yaprağı Ekstresi.....23
3.8.1.5.Kudret Narı-Acı Kavun Ekstresi.....24
3.8.1.6.Tarçın Ekstresi.....24
3.8.1.7.Beyaz Dut Yaprağı Ekstresi.....25
3.8.1.8.Ginseng Ekstresi.....26
3.8.2.Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Diğer Fitoterapötikler.....26
4.GEREÇ VE YÖNTEM….....28
4.1.Gereç.....28
4.1.1.Kullanılan Araça ve Gereçler.....28
4.1.2.Kullanılan Deney Hayvanları.....28
4.1.3.Kullanılan Kimyasal Maddeler.....28
4.2.Yöntem.....29
4.2.1.Deney Grupları ve Çalışma Planı.....29
4.3.İstatistiksel Yöntem.....31
5.BULGULAR.....32
5.1.Ağırlık Değişimi.....32

5.2.Kan Glukoz Değeri.....35
5.3.Biyokimyasal Sonuçlar.....39
5.3.1.HbA1c Değeri.....40
5.3.2.LDL Kolesterol Değeri.....41
5.3.3.Trigliserid Değeri.....42
5.3.4.VLDL Kolesterol Değeri.....43
5.3.5.Total Kolesterol Değeri.....44
5.3.6.HDL Kolesterol Değeri.....45
6.TARTIŞMA……..…….47
7.SONUÇ VE ÖNERİLER……...50
8.KAYNAKLAR……...51
9.ÖZGEÇMİŞ……...62
10.EKLER……...63
10.1.Etik Kurul İzin Formu.....63
10.2.Tez İntihal Raporu.....64
11.ORJİNALLİK RAPORU…….…….……..65

KISALTMALAR VE SİMGELER

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

DM: Diabetes Mellitus

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolijisi

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

IDDM: İnsüline Bağımlı Diyabet

NIDDM: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet

PA-1: Plazminojen aktivatörü

OAD: Oral antidiyabetik

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

APG: Açlık plazma glukozu

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

IFG: Bozulmuş açlık glukozu

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

NGT: Normal glukoz toleransı

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

STZ: Streptozosin

TG: Trigliserid

AST: Aspartat aminotranferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

SF: Serum Fizyolojik

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotit

NADH: NAD'ın indirgenmiş hali

GSH: İndirgenmiş glutatyon

p.o.: Oral yoldan

PPAR-γ : Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör-gama

SGLT2-İ : Sodyum Glukoz Ko-Transporter İnhibitörleri

SOD: Süperoksid dismutaz

GIP: Gastirik inhibitör polipeptit

GLP-1: Glukagon like peptid-1

GLUT-4 : Glucose transporter type-4

AMPK: Adenozin monofosfat kinaz

IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1

TGR5: G protein kenetli safra asidi reseptörü

MDA: Malondialdehid

ACC: Asetil Koenzim A karboksilaz

DPP-4: Dipeptil peptidaz-4

TİTCK: Türkiye ilaç tıbbi cihaz kurumu

EMA : Avrupa ilaç komisyonu

TABLOLAR DİZİNİ

SAYFA

Tablo1: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri...……14

Tablo2 : Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötikler....……20

Tablo3:Çalışmada Kullanılan Kimyasallar,Dozu,Uygulama Yolu ve Miktarı.....30

Tablo4:Ağırlık Değerleri.....33

Tablo5:Kan Glukoz Değerleri.....36

Tablo6:HbA1c, Kan Lipid Değerleri.....39

Tablo7:Ağırlık, Glukoz, HbA1c ve Kan Lipid Değerlerine Göre İlk Beş Bitki.....46

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA

Grafik1:Ağırlık Değerleri.....34

Grafik2: Kan Glukoz Değerleri.....37

Grafik3:8. Hafta Kan Glukoz Değerleri.....38

Grafik4: HbA1c Değeri.....40

Grafik5:LDL Kolesterol Değeri.....41

Grafik6: Trigliserid Değeri.....42

Grafik7:VLDL Kolesterol Değeri.....43

Grafik8: Total Kolesterol Değeri.....44

Grafik9:HDL Kolesterol Değeri.....45

Diabetes Mellitus Tedavisinde Sık Kullnaılan Fitoterapötiklerin Etkilerinin Karşılaştırılması

Öğrencini Adı Soyadı: Ahmet GÜRKAN

Danışman: Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

Anabilimdalı: Tıbbi Farmakoloji

1.1.ÖZET

Amaç

Bu çalışmanın amacı ülkemizde diyabet hastalarında sıklıkla tercih edilen fitoterapötiklerin etkinliğini karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda ratlar 11 gruba ayrıldı. Diyabet ip uygulanan streptozotosin (STZ; 60 mg/kg pH:4.5) ile oluşturuldu. STZ uygulamasından 3 gün sonra alınan örneklerde kan glukozu ölçüldü ve 300 mg/dl üzerinde çıkanlar diyabetik kabul edildi. Ratlar glukoz düzeyi ve ağırlıklarına göre gruplara dağıtıldı.3 ay, glibenklamid (600 µgr/kg), sarı kantaron (200 mg/kg), çemen tohumu (2 g/kg), çörek otu (2 g/kg), zeytin yaprağı ekstresi (500 mg/kg), kudret narı (600 mg/kg), tarçın (200 mg/kg), 1 beyaz dut yaprağı (1 g/kg) ve ginseng (1 g/kg) günde tek doz gavaj yöntemiyle standardize edilmiş ekstereler uygulandı. Haftalık olarak ağırlıkları ölçüldü ve kuyruk veninden kan örnekleri alındı. Bu örneklerde haftalık olarak kan glukoz düzeyi ve çalışmanın sonunda lipid profili ve HbA1C düzeyine bakıldı

Bulgular

Glukoz ve HbA1c değerlerinde sarı kantaron, tarçın, çemen tohumu ve zeytin yaprağı gruplarında diyabet ve glibenklamid gruplarına göre anlamlı olarak azalma olmuştur. Ginseng, çörek otu zeytin yaprağı ve beyaz dut yaprağı glibenklamid grubuna göre anlamlı olarak azalma olmuştur. Ağırlık değerinde gruplar arasında

anlamlı azalma olmamıştır. Total kolesterol değerinde sarı kantaron ve çemen tohumu diyabet grubuna göre anlamlı azalma olmuştur. HDL değerinde çemen tohumu, zeytin yaprağı ve tarçın diyabet grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. VLDL değerinde tarçın ve sarı kantaron grubunda diyabet grubuna göre anlamlı azalmıştır. LDL değerinde anlamlı değişiklik olmamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda uyguladığımız fitoterapötiklerin diyabette görülen ağırlık, kan glukoz düzeyi ve bozulmuş kan lipid profillerinde anlamlı düzelmeler elde ettik. Antidiyabetikler tamamlayıcı tedavi olarak önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, Geleneksel tıp, Fitoterapi, Bitki

Frequently Used In Diabetes Mellitus Treatment Comparison Of The Effects Of Phytotherapeutics

Student' Name and Surname: Ahmet GÜRKAN

Advisor of Thesis: Doç.Dr. Hasan AKKOÇ

Department: Medical Pharmacology

1.2.ABSTRACT

Aim

The aim of this study is to compare the effectiveness of phytotherapeutics, which are frequently preferred in diabetes patients in our country.

Materials and Method

In our study, rats were divided into 11 groups. Diabetes was created with streptozotocin (STZ; 60 mg / kg pH: 4.5) with ip applied. In the samples taken 3 days after STZ application, blood glucose was measured and those exceeding 300 mg / dl were considered diabetic. Rats were divided into groups according to their glucose level and weight. 3 months, glibenclamide (600 µg / kg), St. John's Wort (200 mg / kg), fenugreek seeds (2 g / kg), black cumin (2 g / kg), olive leaf extract (500 mg / kg), pot of pomegranate (600 mg / kg), cinnamon (200 mg / kg), 1 white mulberry leaf (1 g / kg) and ginseng (1 g / kg) are standardized with a single dose gavage method per day. Done. Weights were measured weekly and blood samples were taken from the tail vein. In these samples, weekly blood glucose level and lipid profile and HbA1C level were evaluated at the end of the study.

Results

There was a significant decrease in glucose and HbA1c values compared to diabetes and glibenclamide groups in the group of St. John's Wort, cinnamon, fenugreek seeds and olive leaves. There was no significant decrease in weight value

between groups. Yellow corn and fenugreek seeds significantly decreased in total cholesterol value compared to diabetes group. In HDL, fenugreek seeds, olive leaves and cinnamon were significantly increased compared to diabetes group.

Conclusion

We obtained significant improvements in the weight, blood glucose level and impaired blood lipid profiles of the phytotherapeutics we applied in our study. Antidiabetics can be recommended as complementary therapy.

Key words: Diabet, Traditional medicine, Phytoterapy, Plant

2.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun mutlak veya göreceli azlığı veya etksizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (1). Böyle bir eksiklik, kandaki glukoz konsantrasyonlarının yükselmesi ile sonuçlanır, bu da insan vücudunun sistemlerine, kan damarlarına ve sinirlerine zarar verir (2).

DM multifaktöriyel bir hastalık olduğu için, tedavide kullanılan ilaçlar, duyarlı tedaviye rağmen, hiperglisemiyi kontrol etmek için birçok yan etki ile çoğunlukla bir yolu hedefler. Bu nedenle, yeni terapötik modeller, sadece bir ajan kullanarak çeşitli yolları hedef almayı amaçlamaktadır. İlaçların aksine antidiyabetik bitkiler ve aktif bileşenleri bu ihtiyacı karşılayabilir (3).

Son yıllarda, sentetik ilaçların ciddi yan etkilerinden dolayı oluşan medikal ve ekonomik sorunlar, endüstrileşmiş ülkelerdeki çevre kirliliğinin güçlendirdiği ekolojik dengesizlikler, tedavileri henüz mümkün olmayan birçok kronik hastalığın oluşturduğu tehditler, doğallığın her zaman etkili olduğu ve yan etkiden arınmış olduğu düşüncesi gibi nedenlerle bitkisel tedavi tekrar popüler hale gelmiştir (4). Dünyanın pek çok yerinde çeşitli bitkiler, diyabetin tedavisi içinde geleneksel yöntemlerle kullanılmaktadır. Kullanılan bu geleneksel bitki tedavilerinin bir kısmı bilimsel çevrelerce dikkate alınmakta ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu alandaki çalışmaları desteklemektedir. Modern tıpta diyabet tedavisi için insülin ve antidiyabetikler kullanılmakla birlikte doğal ürünlere yönelim gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu ilaçların sağlanması, saklanması, uygulanması gibi nedenlerden dolayı alternatif olarak yeni, doğal veya sentetik antidiyabetik ilaç arayışınlarına yönelim başlamıştır (5).

Ülkemizde çeşitli bölglerde diyabet hastalığının tedavisi için bu bitki tedavilerine başvurulduğu bilinmekte ayrıca tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerinde bilimsel araştırmalar yapılmaktadır (5). Bu bitkisel uygulamalardan bazıları kan glukoz düzeyini kontrol ederken bazıları da kan lipid profilerinde olumlu düzelmeler yapmaktadır (6). Bitkisel ürünler, çok sayıda etki mekanizmasıyla, diyabetik

semptomları azaltarak ve böylece çok yönlü faydalar sağlamak için çeşitli etki şekilleri ile hareket edebilen aktif bileşenler içerebilir (3).

İnsülinin keşfinden önce ve sonra, halk hekimliğinde hipoglisemik etkiye sahip bitkiler kullanılmıştır ve halen kullanılmaktadır. Diyabet tedavisinde uzun yıllardan beri güvenli ve etkili bir şekilde kullanılan metformin, Fransa‟da bulunan bir leylak türü *Galega officinalis*'den saflaştırılmıştır (3).

Tamamlayıcı ve alternatif tıpta kullanılacak bitkiler için düşük maliyet ve minimum yan etki de göz önünde bulundurulan başka bir sebeptir (3). Bu çalışma farmakolojik ve klinik değerlendirmelerle onaylanmış mevcut antidiyabetik bitkiler ve etki mekanizmaları hakkında bir inceleme sunmaktadır. Birçok bitkinin kanıt temelli terapötik kullanımı az olmasına rağmen, çalışmada sözü edilen bitkiler geleneksel olarak antidiyabetik etkileri için kapsamlı incelenmiş ve etkileri deneysel veya klinik olarak doğrulanmıştır (3).

3.GENEL BİLGİLER

3.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize, uzun dönemde mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komlikasyonlara neden olabilen bir grup kronik metabolik bozukluğu içeren bir hastalıktır. Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yaralanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (7). Kan glukoz düzeyi pek çok sayıda kimyasal madde ve hormonun karmaşık şekilde etkileşimi ile düzenlenmektedir. Pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde sentezlenen insülin bu düzenlemede ana rolü oynamaktadır (8).

Pankreas insülin salınımını yetersizliği, insülin etksisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık, etiyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikte bir sendromdur (1). DM hastalığının en belirgin belitileri; poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybıdır (9).

3.2.Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diyabetin altta yatan etiyolojik sebebe veya fizyopatolojik bozukluğa göre farklı şekillerde sınıflandırılması söz konusudur.'Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve Gestasyonel diabetes mellitus' primer diyabet çeşitleridir (2).

3.2.1.Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin harabiyeti ile tam veya kısmi insülin yetersizliği ortaya çıkar. İnsüline bağımlı diyabet tipidir (1,6). Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların İnsüline bağımlı diyabet %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) b-hücre yıkımı söz konusudur (12).

İnsüline bağımlı diabetes mellitus genellikle gençlerde görülse de tüm yaşlarda görülebilir. Hastalık beta hücrelerinin ileri derecede nekrozuna bağlı olarak insülinin mutlak yetersizliği ile karakterizedir. Hastalık beta hücrelerinin ileri derecede nekrozuna bağlı olarak insülinin mutlak yetersizliği ile karakterizedir. Beta hücrelerinin işlev kaybı genellikle beta hücrelerine karşı gelişen otoimmün aracılı süreçlere bağlıdır ve bu virus invazyonu ya da kimyasal bir toksinle tetiklenebilir. Bu hücrelerin harabiyetine bağlı olarak pankreasın glukoz yanıtı gerçekleşmez ve tip 1 diyabetli olan hastalarda insülin eksikliğinin tipik bulguları (polidipsi, polifaji, poliüri) görülür. Hiperglisemi ve hayati tehlikesi olan ketoasidozdan kaynaklanan katabolik durumları önlemek için tip 1 diyabetli hastaların dışarıdan insülin almaları gerekir (13).

Normal bireylerde emilimden sonraki dönemde beta hücrelerinin sabit salgısı ile dolaşımdaki düşük bazal insülin düzeyleri korunur. Bu da lipolizi, proteolizi ve glikojenolizi baskılar. Dolaşımda glukoz ve aminoasit düzeylerindeki geçici artışa yanıt olarak yemek alımından sonraki iki dakika içinde insülin salgılanması hızla artar. Bu, on beş dakika kadar devam eder ve sonrasında postprandial insülin salınımı takip eder. Ancak Tip 1 diyabetli hastaların hiç işlevsel beta hücresi yoktur ve bazal insülin salgısını sürdüremedikleri gibi dolaşımdaki besinlere yanıt olarak da insülin salgılayamazlar. Nöropati, nefropati ve retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesi doğrudan kan glukozunun kontrol derecesine bağlıdır. Tip 1 diyabeti olan hastalar hiperglisemi kontrolü, kabul edilebilir glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerini

sağlayabilmek ve ketoasidozu önleyebilmek için dışarıdan kullanmak zorundadırlar. Tip 1 diyabetli hastalara insülin uygulanmasının amacı kan şekerini mümkün olduğunca normale yakın tutulması ve uzun dönemde komlikasyonlara neden olabilecek kan şekeri düzeylerindeki büyük değişikliklerin önlenmesidir (13).

3.2.2.Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabetli hastaların çoğu tip 2 diyabettir. Tip 2 DM, dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Bu hastalık virüsler veya otoimmun antikorlardan çok genetik faktörler, yaş, obezite ve periferk insülin direnci gibi nedenlerle gelişir. Bütün DM'lilerin %90-95'ini oluşturmaktadır. Oluşan metabolik değişiklikler tip 1'e göre daha hafiftir ancak uzun dönem komlikasyonları aynı derecede ağır olabilir. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus'ta pankreasın beta hücrelerinin bir kısmı işlevlerini korurlar ancak glukoz homeostazını korumak için salınan insülin yetersizdir (14). Tip 2 diyabette, beta hücrelerinin kitlesi giderek azalabilir. Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabeti olan hastalar genellikle obezdirler. Tip 2 diyabette genellikle hedef dokuda hem endojen hem de eksojen insüline duyarlılık azalmıştır. Bu insülin direncinin bazen metabolik sendrom olarak da adlandırılan tip 2 diyabetin esas sebebi olduğu düşünülmektedir (13).

Genellikle insülin direncine bağlı olarak insülin salınımında defekt gelişmesiyle ortaya çıkan hiperglisemi ve insülin direnci ile karakterizedir. Bireylerde hayatının herhangi bir döneminde teşhis edilebildiği gibi yıllarca fark edilmeyip diyabetle de yaşanabilinmektedir. Tip 2 DM sıklıkla sağlıksız beslenme şekli, fiziksel aktivitede azlık ve obezite ile ilişkilidir (15, 16, 17).

Tip 2 diyabetin tedavisinde amaç plazma glukoz düzeyini normal sınırlarda tutmak ve hastalığın uzun dönem komplikasyonlarının gelişimini önlemektir. Kilo verilmesi, egzersiz ve beslenme alışkanlığının değiştirilmesi insülin direncini azaltır ve bazı hastalarda tip 2 diyabetin hiperglisemisini düzeltebilir. Patogenzinde glukoz ve lipit metabolizmasında anormallikler, beta hücrelerinde bozukluk sonucu insülin salınımında yetersizlik, iskelet kası, adipoz doku ve karaciğerde belirlenen insülin aktivitesinde karşı direnç gelişimi söz konusudur (8). Özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülinin etkisi yetersiz kalmaktadır (18,19)

Hastalığın ortaya çıkışı nüfusun artışı, toplumların yaşlanması, doymuş yağdan zengin diyetle beslenme, stres, sedanter yaşam ve obeziteye paralel olarak hızla artmaktadır (8). Ancak pek çok hastanın oral antidiyabetiklerle tedavi edilmeleri gerekir. Hastalık ilerledikçe, beta hücrelerinin işlevi giderek azalır ve tatminkar serum glukoz düzeylerini sağlayabilmek için insülin tedavisi gerekli olabilir (13).

Patogenezi tartışmalı olsa da kalıtımsal ve çevresel etkenlerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu, çeşitli genlerde anormalliklere rastlandığı, insülin duyarlılığı ve salınımındaki bozulmanın genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir. Tip 2 DM'lilerin yaklaşık %55'i obezdir ve karın kısmında bölgesel yağlanma söz konusudur. Kronik obezite insülin direncinin yükselmesine neden olur ve tip 2 DM gelişimine sebep olmaktadır (8).

3.3.Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi

DM'de pankreastan salınımının yetersizliği veya olmamaması ya da hedef hücrelerin insüline yanıtsızlığı sebebiyle dokularda insülin açlığı söz konusudur. DM' deki patolojik olaylar, insülin eksikliğine bağlı 3 majör etki sonucu oluşur:

-300 ile 1200 mg/dl aralığında değişen kan glukoz düzeyi yüksekliği ile birlikte vücut hücrelerinin glukozdan yararlanımlarının düşmesi

-Yağ depolarından, yağ mobilizasyonunun belirgin olarak artması ve bunun sonucunda atreoskleroza neden olan vasküler duvarlarda lipitlerin depolanması ile karakterize anormal yağ metabolizması

-Dokularda protein yıkımı

DM'de ek olarak, idrarla glukoz kaybı, kan glukoz seviyesinin yüksekliğine bağlı dehidratasyon etkisi, asidoz, erken semptomları olarak poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve asteni (dinlenmekle geçmeyen yorgunluk) gibi beliriler vardır (20).

3.4.Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri

1. HemoglobinA1c (HbA1c) düzeyinin %6.50'nin üzerinde olması,

2.Açlık plazma glukozu (APG) 126 mg/dl ve üzerinde olması,

3.Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozu 200 mg/dl ve üzerinde olması (21,22).

4.Diyabet semtomlarıyla birlikte herhangi bir andaki plazma glukoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olmasıdır (1).

ADA'ya göre dm tanısı koyabilmek için açlık kan glukoz seviyesinin en az 2 üst üste ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olmasıyla tanımlanabilir. Ayrıca gün içinde herhangi bir saatte açlık ve tokluk kan glukoz seviyesinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet hastalığının belirtileri ile de tanı konulabilmektedir (23).

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı

Gebeliğin 24 ve 28. haftasında 75 gr ile OGTT yapılır.

-Açlık kan şekeri >92 mg/dl veya,

-1. saat kan şekeri >153 mg/dl olması durumunda gestasyonel DM tanısı konulur(1).

Oral Glukoz Tolerans Testi

Açlık kan glukozu 100-126 mg/dl olan kişilerde, glukoz yüklemesinden sonra kan şekeri (120. dk'da) 140 mg/dl ve üzerinde bulunanlarda, ailesel diyabet hikayesi olanlarda, açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, perferik vasküler hastalıkları (genllikle 50 yaşın altında) olanlarda, operasyon, stres, travma, kotrikosteroid kullanımı sırasında kan glukoz değerinin yüksek çıktığı kişilerde metabolik sendrom düşünülen kişilerde, reaktif hipoglisemi düşünülen kişilerde (bu kişilerde OGTTsüresi daha uzun tutulur), vücut kitle indeksi>25 kg/m2 olan hipertansif kişilerde, dislipidemisi olan (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid>250 mg/dl) obez kişilerde, insülin direnci ile ilgili hastalıkları (polikistik over sendromu gibi) veya klinik bulguları (akandozis nigrikans) olan kişilerde ve gebelerde OGTT yapılır. Test 8-14 saat açlıktan sonra yapılır. Teste sabah 07.00-09.00 arası başlanır. Yetişkinlerde 75 gr. glukoz yüklemesi yapıldıktan sonra 2 saat

süresince kan şekerine bakılır. Çocuklarda ise ağırlığın her kg'ına 1.75 gr glukoz olacak şekilde yükleme yapılır (1).

3.5.Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar şeklinde ikiye ayrılır (24).

1.Akut komlikasyonları: Diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz, hipoglisemi

2.Kronik komplikasyonları:

a)Makrovasküler komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı

b)Mikrovasküler komplikasyonlar: Retinopati, nefropati, nöropati, diyabetik ayak(30).

3.6.İnsülin Salgılanması

İnsülin salgılanması birden fazla, karışık ve birbirine bağımlı mekanizmalarla kontrol edilir. İnsülin, pankreatik beta hücrelerinden düşük bir bazal hızda ve çok çeşitli uyarıcılara, özellikle glukoza tepki olarak daha yüksek bir uyarılmış hızda salınır. Mannoz gibi diğer şekerler, lösin, arjinin gibi glukoneojenik amino asitler, glukagon benzeri polipeptit-1 (GLP-1), glikoza bağımlı insülintropik polipeptit (GIP), glukagon, kolesistokinin, yüksek yağlı asit konsantrasyonları ve β-adrenerjik sempatik aktivite insülin salınımını arttırır. İnsülin salınımını uyarıcı ilaçlar sülfonilüreler, meglitinid ve nateglinid, izoproterenol ve asetilkolindir. İnsülinin kendisi ve leptin, a-adrenerjik sempatik aktivite, kronik olarak yükseltilmiş glikoz ve düşük konsantrasyonlarda yağ asidi içeren diyet ise salınımı azaltır. İnhibitör ilaçlar diazoksit, fenitoin, vinblastin ve kolşisindir (24).

3.7. Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

DM tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar insülin ve oral antidiyabetik ilaçlardır. DM tedavisinde ilk prensip, kan glukoz seviyesinin kontrol altında tutulması ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Tip 1 DM için ana tedavi insülin

uygulanmasıdır. Oral olarak alınamayan insülin preparatları genellikle enjektör veya kullanımı ve dozajı kolaylaştırmak için geliştirilen pompa veya kalem aracılığıyla subkutan olarak enjekte edilmektedir (25). Çeşitli hayvan pankreaslarından alınan insülinin saflaştırılmasıyla kullanımından teknolojinin gelişmesiyle birlikte rekombinant DNA tekniği ile mikroorganizmalara sentezlettirilerek hazırlanan insülin analogları kullanılmaya başlanmıştır (26). Günümüzde insülin etkisinin ve etkini başlama süresinin farklı olduğu çeşitli preparatlar mevcuttur. İnhalasyon formunda insülin preparatları geliştirilmektedir (25). Adacık hücre nakli ve kök hücre tedavisi yöntemleri üzerine de çalışmalar yapılmaktadır (27). Tip 2 DM'de ise obez hastalarda diyet ve egzersiz ile kilo verme üzerine başlanır. Yaşam standartlarının düzenlenmesinden uzun bir süre sonra glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda oral antidiyabetik ilaçlar ile insülin beraber kullanılabilmektedir (28).

Gestasyonel DM hastalarında kan glukoz seviyesi diyetin düzenlenmesi ve egzersiz ile kontrol altına alınabilinmektedir. Gerekli durumlarda hastaya insülin tedavisi uygulanabilir (29).

3.7.1.İnsülin

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarında beta hücrelerinden salgılanan bir hormondur. En önemli görevi ise glukozun hücre içine girişini sağlamaktır. Sağlıklı kişilerde günde 30-50 ünite kadar insülin sentez edilir. Yeterli ya da etkili insülin salgısı olmayan diyabetlilerde insülin tedavisinin diyabet tedavisine eklenmesine ihtiyaç duyulabilir. İnsulin tedavisi genellikle konservatif dozlarda başlanır ve doz ayarlamaları hastanın plazma glikozu düzeyine göre yapılır (30,31,32).

Diyabet yönetiminde insülin tedavisi; diyet ve OAD kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolun sağlanamadığı, strese bağlı olarak glisemik kontrolun bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği tip 2 diyabetlilerde, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda ve tüm tip 1 diyabetlilerde uygulanır, İnsülinler genel olara etki sürelerine göre iki gryba ayrılır (32).

1.Kısa Etkili İnsülin Preparatları

Etkileri ciltaltından injekte edildikten en geç 30 dakika sonra başlar ve preparatın türüne göre 5-16 saat arasında değişen bir süre devam eder. Bunlardan biri nötral regüler insulin, diğeri semilente insülindir.

Nötral regüler insülin, berrak solüsyon halinde cilt altından injekte edilir. İntravenöz kullanılan tek insülin türüdür. Etkisi 30-60 dakika sonra başlar, 5-8 saat devam eder. Ketoasidoz ve cerrahi girişimler sırasında kullanılabilecek en uygun insülin türüdür.

İnsülin reguler, insülin aspart, insülin lispro ve insülin glulisin kullanılan preparatlardır. Kısa etkili insülinler olup yemekten 5-10 dakika önce uygulanır. Etkisi 3-5 saat kadar sürer.

2.Orta/Uzun Etkili İnsülin Preparatları

İnsülin NPH, insülin detemir ve insülin glarjin kullanılan preparatlardır. Belli oranlarda karıştırılıp kullanılırlar. Etkileri 1-3 saat arasında başlar ve 20-24 saat kadar sürer (86).

İnsüline bağlı gelişen komplikasyonlar içinde en sık görüleni hipoglisemidir. Bu nedenle hastalara; öğün miktarı, saati, egzersiz zamanı ve yoğunluğuna göre insülin miktarlarını ayarlayabilmeleri konusunda eğitim verilmelidir. Hastaların hipoglisemiyi tanıyabilmeleri ve önlem alabilmeleri büyük önem taşır. İnsüline yeni başlayan hastalarda kilo alımı gelişebilir. Nadiren enjeksiyon yerlerinde lipoatrofi, sürekli aynı bölgeye enjeksiyon uygulamaları sonucu ise lipohipertrofi görülebilir (33).

Tablo1:İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri					
İnsülin tipi	***Jenerik Adı***	***Piyasa Adı***	***Etki Başlangıcı***	***Pik Etki***	***Etki Süresi***
Kısa Etkili (Human Regüler)	Kristalize İnsan İnsülin	Actrapid HM Humulin R	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
Hızlı Etkili (Prandiyal Analog)	Glulisin insulin Lispro insulin Aspart insülin	Solastar Apidra Humalog Prefil, Luxura Novorapid Flexpen	15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Orta Etkili (Human NPH)	NPH İnsan İnsülin	Humulin N, Prefil, Luxura İnsulatard HM, Novopen	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
Uzun Etkili (Bazal Analog)	Glarjin İnsülin Detemir İnsülin	Lantus Solastar Levemir ,Flexpen	1 saat	Piksiz	20-26 saat
Hazır Karışım Human (Regüler+ NPH)	%30 Kristalize + %70 NPH İnsan İnsülin	Humulin M70/30 Mixtard HM 30	30-60 dakika	Değişken	10-16 saat
Hazır Karışım Analog (Lispro + NPL)	%25 İnsülin Lispro %75 İnsülin Lispro Protamin %50 İnsülin Lispro %50 İnsülin Lispro Protamin	Humalog Mix 25 Kwikpen Humalog Mix 50 Kwikpen	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat
Hazır Karışım Analog (Aspart+NPA)	%30 İnsülin Aspart + %70 İnsülin Aspart Protamin	Novomix 30 Flexpen	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat

3.7.2.Oral Antidiyabetikler

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine ilave olarak kullanılır. OAD'ler gebelikte kullanılmaz (çoğunun gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli verileri yoktur ve kontrendikedir). Metformin ve bazı sülfonilürelerin gebelikte kullanımlarına dair çalışmalar varsa da, FDA, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış herhangi bir OAD bulunmamamktadır (12). Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar beş ayrı grup olarak yer almaktadırlar (12). Bunlar:

1. İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sülfonilüreler ve glinidler)

2. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar (biguanidler ve tiazolidindionlar)

3. Alfa- glukozidaz inhibitörleri

4. İnsülinomimetik ilaçlar

5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i glukoretikler)

3.7.2.1.İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

3.7.2.1.1.Sülfonilüreler:

Pankreasın beta hücrelerinden insülin salınılmasını uyaran ilaçlardır. Klinik deneyimleri oldukça fazla olan bu ilaçlar kan glukoz seviyesinde %20 ve HbA1c değerinde ise %1-2'lik düşmeye neden olur. Bu grup ilaçlar tek başına kullanılabildiği gibi insülin ve diğer oral antidiyabetiklerle beraber kullanılabilir (24,34). Hipoglisemi ve kilo artışı en sık görülen yan etkileridir (35).

3.7.2.1.2.Glinidler

Glinidler tek başına kullanılabileceği gibi metformin ile birlikte de kullanılabilirler (7). Glinidlerin etki süreleri kısadır, aç karına alınabilirler ve öğün sonrası yükselen kan glukoz seviyesini düşürücü etkileri ile öne çıkarlar. Tip 1 diyabet, diyabetik ketoasidoz, gebelik, ağır infeksiyon, karaciğer ve böbrek yetmezliği, cerrahi ve travma durumlarında kullanılmaları kontrendikedir (24).

3.7.2.2.İnsülin duyarlılaştıcı ilaçlar:

3.7.2.2.1.Biguanidler

Metformin tip 2 diyabet tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçtır (36). Metforminin etkisi karaciğerde artmış glukoneogenezi inhibe etmek, kasa glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırarak gösterir. Metformin ayrıca barsaktan glukoz absorbsiyonunu azaltır, insülin duyarlığını artırır ve iştahı kısmen baskılar (35). Diyabet tanısı konulduğunda, diyet ve egzersiz ile kan şekeri istenen seviyede tutturulamıyorsa tedaviye metformin ile başlanabilinmektedir (36).

En sık görülen yan etkileri geçici gastrointestinal semtomlar olan gaz, şişkinlik, ishal ve kramptır (37). Metforminin diğer yan etkileri arasında ağızda metalik tat, B12 vitamin eksikliği ve laktik asidoz sayılmaktadır. B12 eksikliği, anemi ve periferik nöropati gelişmesine neden olabileceğinden bu hastalarda B12 seviyelerinin takibi ve eksikliğinde B12 takviyesi almaları önerilmektedir (35).

3.7.2.2.2Tiyazolidindionlar (glitazonlar):

Tiyazolidindionlar, yağ hücresi farklılaşması ve yağ asidi metabolizmasında görev alan bir nükleer transkripsiyon faktörü olan PPAR- γ (peroxisome activated reseptör γ)'yı aktive ederler. PPAR- γ agonistleri kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırırlar. Bu ajanların etki gösterebilmesi için belirli bir miktar insülin bulunması gerekmektedir (7). Tiyazolidindionlar direk olarak insülin direncini düşüren ve düşük hipoglisemi riski olan ajanlardır (35). Tiyazolidindionlar iskelet kasının insüline yanıtını düzeltici etkisi glukozun transport faaliyetini kolaylaştırması böylece de kasta glukojen sentezi ve glikoz oksidasyonunu artırması ile mümkün olmaktadır (38). Bu grup ilaçlar daha az hipoglisemik etkili olmaları, HDL-kolesterolde artış ve trigliserit düzeylerinde düşüş sağlamaları tercih edimelerinde avantajdır (7). Bu grubun kullanımını kısıtlayan yan etkiler arasında kilo alma, postmenopozal kadınlar ve yaşlı erkeklerde kırık riskinde artış, kronik ödem ve kalp yetmezliği riskinde artış (özellikle yoğun insülin tedavisiyle beraber kullanıldığında) sayılmaktadır (39).

3.7.2.3.Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Bu grupta yer alan akarboz, sindirim sisteminde bulunan alfa-glukozidaz enzimini kompetatif olarak inhibe ederler, böylece glukozun sindirimini yavaşlatarak emilimini geciktirirler. Bu etkisiyle hem tip 1 hem de tip 2 diyabette yarar sağladığı ifade edilmektedir (39). Akarbozun şişkinlik, hazımsızlık, ishal, gaz, karaciğer enzimlerinde geri dönüşlü artış gibi yan etkileri bulunmaktadır. GIS hastalığı olanlar, malabsorbsiyon, siroz, gebelik, emzirme durumlarında ve 18 yaşından küçüklerde kontrendikedir (12).

3.7.2.4.İnsülinomimetik ilaçlar:

İnsülin salınımını artırmak süretiyle etki göstermektedirler(24).

3.7.2.4.1.Amilin analogları

Pramlintid, amilinin sentetik bir analogudur ve deri altına injeksiyon şeklinde uygulanır. Amilin ise beta hücrelerinde insülin ile aynı anda salınan bir nörohormondur. Pramlintid'in postprandiyal glukagon salınımını baskılama, yiyecek alımını azaltma (kilo kaybına neden olabilir) ve gastrik boşalmayı geciktirme gibi etkileri vardır (7).

3.7.2.4.2.İnkretin bazlı ilaçlar

Tip 2 diyabetin fizyopatolojik bozukluklarından birisi de GLP-1 (Glukagon-like Peptid-1) ve GIP (Gastrik İnhibitör Polipeptid) gibi inkretin hormonlarının etkisinin ve/veya düzeyinin azalması ve glukagon salınımının baskılanamamasıdır. Bu grup ilaçlar inkretin hormonlarını taklit etmek ya da inkretinlerin parçalanmasını inhibe etmek amacıyla geliştirilmişlerdir (24).

İnkretinmimetikler (GLP-1 reseptor agonistleri; GLP-1 analogları)

Bu grupta yer alan ilaçlar pankreasın beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, alfa-hücre hissini artırırlar (7). GLP-1 reseptor agonistlerinden eksenatidin yan etkisi mide bulantısıdır ve akut pankreatite neden olabilir. Günde 2 kez enjeksiyon gerektirir (12).

İnkretin artırıcı ilaçlar: DPP-4 inhibitörleri:

DPP-4 (Dipeptil peptitaz) enzimini inhibe ederek GLP-1 ve GIP gibi endojen maddelerin yıkımını geciktirirler. Bu ilaçlar insülin salınımını artırmakta ve bunu da glukoza bağımlı bir şekilde gerçekleştirmektedirler. DPP-4 inhibitörleri'nin glukagon salınımını baskılaycıc etkileri de bulunmkatadır (35).

DPP-4 inhibitörleri ikinci veya üçüncü sıra ajan olarak diğer oral antidiyabetiklerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılırlar. Sitagiliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin bu grupta yer alırlar. Kalp yetmezliği riskini artırabilirler (12).

3.7.2.5.Sodyum glukoz ko-tranporter 2 inhibitörleri(SGLT2-İ)

Böbrek tübüllerinde SGLT2 inhibisyonuna neden olarak, böbrekten glukoz geri emilimini azaltır ve glikozürik etki gösterirler. Etkileri insüline bağımlı olmadığı için diyabetin farklı evrelerinde kullanılabilirler (39). Bu grup ilaçlar özellikle kadınlarda mikotik genitoüriner infeksiyonlara neden olabilir. Tansiyon düşüklüğü, poliüri, dehidratasyon, baş dönmesi, serum kreatini ve LDL kolesterol seviyelerinde yükselme yapabilirler (35).

Bu grupta canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin yer almaktadır. Dapaglifozin, diyet ve egzersiz ile hedeflenen kan şekeri kontrolü sağlayamayan veya metforminin kontrendike olduğu hastalarda tek başına, insülinle veya diğer oral antidiyabetiklerle beraber kullanılabilir (12).

3.8.Diabetes Mellitus Tedavisinde Fitoterapi

Diyabet tedavisinde etkili bitkiler glukoz metabolizması, emilimi ve geri emilimi, insülin salgılanması, lipid metabolizması üzerine olduğu kadar diyabetin komplikasyonları üzerinde spesifik etkili olabilirler. Glukoz absorbsiyonunun engellenmesi, a-amilaz ve a-glukozidaz inhibisyonu, gastrik boşalmanın geciktirilmesi, glukoz taşıyıcılarının upregülasyonu, kas ve yağ dokusunda glukoz geri alımının arttırılması, peroksizom proliferatör-aktive reseptörlerin aktivasyonu, adiponektin salımının arttırılması, insülinin IRS-1'e afinitesinin arttırılması, glukoneogenez inhibisyonu, lipid metabolizmasının düzenlenmesi, kilo kaybının ve

yağ yakımının indüklenmesi, TGR5 (G protein-coupled bile acid receptor) agonist etki, safra asitlerinin bağlanması, glikojen sentezinin ve depolanmasının arttırılması, insülinomimetik etki, insülinotropik etki, inkretin arttırıcı etki, antioksidanlar, proinflamtuvar sitokinlerin üretiminin baskılanması ile beta hücrelerinin tahribinin engellenmesi, beta hücrelerinin rejenerasyon kapasitesinin arttırılması, hepatoprotektif etki gibi mekanizmalardan yalnızca biri hipoglisemi mekanizmasını açıklayamaz (3,4,40,41).

Tablo2: Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötikler

Bitki Adı	**Etki Mekanizması**	**Kullanım Dozu Ve Şekli**
Sarı Kantaron Ekstresi	İnsülin salınımı uyarılması Glukoz-6-fosfatazı azaltır	200 mg/kg günde Aç veya tok
Çemen Tohumu Ekstresi	İnsülin salgısını artırma Glukoz absorbsiyonunu engelleme	2 gr/kg günde Aç veya tok
Çörek Otu Ekstresi	İnsüline hassasiyeti artırır Glukoz absorbsiyonunu azaltır	2 gr/kg günde Aç veya tok
Zeytin Yaprağı Ekstresi	TGR5 agonistik etki Antioksidan	500 mg/kg günde Aç veya tok
Kudret Narı Ekstresi	Hipoglisemik İnsülinomimetik	600 mg/kg günde Aç veya tok
Tarçın Ekstresi	İnsüline duyarlılığı artırma Pankreas beta hücrelerinde iyileşme	1-6 gr/kg günde toz edilmiş kök veya kabuk Aç veya tok
Beyaz Dut Yaprağı Ekstresi	a-glukozidaz inhibisyonu Kan lukoz seviyesini düşürür	0.8-1.2 gr/kg günde toz edilmiş yaprak Aç veya tok
Ginseng Ekstresi	İnsülin salgısını artırma Ve duyarlılığı artırma	1-6 gr/kg günde toz edilmiş kök veya kabuk Aç veya tok

3.8.1. Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötikler

3.8.1.1.Sarı kantaron (hypericum perforatum)

Sarı kantaron, tüm dünyada kültürü yapılan çiçekli topraküstü kısımları ve hazırlanan yağı kullanlmaktadır.

Hypericum bitkileri, çeşitli tıbbi özellikleri nedeniyle, hem geleneksel tıpta hem de bilimsel çalışmalarda sıklıkla kulanılmaktadır. Antibkteriyel, antiviral, yara iyileştirici, anksiyolitik etki ve antifungal etkileri vardır.

Açlık hayvanlarda yapılan bir sıçan oral glikoz tolerans testinde ekstraktın tek oral dozlarının etkileri de bir antidiyabetik ilaç terapötik kullanımı ile aynıdır. Bu gözlemler sadece Hypericum ekstraktlarının terapötik potansiyellerini daha da genişletmekle kalmaz, aynı zamanda insülin salımının uyarılmasının kendi etki şekillerinde yer alabileceğini gösterir. Kan şekeri seviyeleri ve lipit profilindeki değişikliklerin yanı sıra karaciğer glikojen içeriği ve vücut ağırlığı ile doza bağlı bir şekilde önlendiği gözlemlenmiştir (42).

H. perforatum etil asetat özütü, plazma glikoz seviyesi, serum toplam kolesterol, trigliseritler, glikoz-6-fosfataz seviyelerinde önemli bir azalma üretti. Doku glikojen içeriği, HDL-kolesterol, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, diyabetik kontrole kıyasla önemli ölçüde artmıştır (43).

Hyperıcum Perforatum'nin oksidatif / nitrosatif stresin azaltılması, antioksidan savunma mekanizmalarının arttırılması, enflamatuar sitokinlerin azalması, antifibrotik, antiapoptotik ve kan glikozunu düşürme özellikleri yoluyla diyabetik nöropatiye'ye karşı renoprotektif bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (43).

3.8.1.2.Çemen, fenugreek *(Trigonella foenum-graecum)*

Çemen, tüm dünyada kültürü yapılan tohumları ve yaprakları baharat olarak kullanılan bir bitkidir. Trigonellin, diyabeti tedavi etmek ve kan kolesterolünü azaltmak için çok etkili olan çemen otunun en önemli metaboliti olarak kabul edilmektedir (45). Tip-2 diyabette etkil olduğu deneysel olarak ortaya konulmuştur. Etkisi çok yönlü mekanizmalara dayandırılmaktadır. Yapısında %50 lif (%30'u

çözünür, %20'si çözünmeyen lif) taşıdığı için yemek sonrası besinlerin emilimin yavaştarak, kan şekerinin ani yükselmesini önlerken, taşıdığı steroidal saponinler kan şekerini düşürücü, yapısındaki bir amino asit bileşeni de insülinotropik etki göstermektedir. Yani insülinin üretildiği beta hücrelerini uyararak, insülin üretimi ve etkinliğini artırmakta, somatostatin ve glikoz seviyelerini düşürmektedir. Bu nedenle çemen otu tohumunun şeker hastalarında ilaç olarak yararlanılmasına yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Çemen tohumunun ayrıca alfa-glukozidaz enzimini baskılayıcı etkisi bulumkatadır (45). Çemen tuhumu'nun bir diğer önemli etkisi ise HDL kolesterol seviyesini artırırken, serum trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini düşürmesidir. Bu etkisi muhtemelen yapısındaki saponin tipi bileşenlerin safra salgısını artırıcı etkisi ve kolesterolle saponinlerin çözünmeyen kompleks oluşturarak, emilmeden atılmasına bağlıdır (46). Streptozotisin (STZ) kaynaklı diyabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada *T.foenum* yapraklarının kilo vermeyi indüklediği, HbA1c düzeylerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü, karaciğer glikojen düzeyini yükselttiği gösterildi (46,48).

Antidiyabetik etkisi, glibenklamide benzer ve insülin seviyelerini neredeyse normale getirecek şekilde tekrar düzenler. Diyabet kaynaklı bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının anahtar enzimlerinin çalışmasını tekrar düzenler. STZ kaynaklı diyabetik sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada bitkinin yapraklarının insülin yetersizliği ilişkili oksidatif stres seviyelerinde anlamlı bir azalma sağladığı gösterildi. Reaktif maddelerdeki azalmaya eş değer artan redükte glutatyon ve katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri de bunu desteklemiştir (47). Çemen otu tohumlarından elde edilen yeni bir aminoasit olan 4-hidroksilösinin, sıçanlarda, farelerde ve insanlarda izole edilmiş adacık hücrelerinden glikoz ile uyarılmış insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Muhtemelen, karbonhidratların metabolizmasını yavaşlatan, azalan insülin seviyelerine ve azalmış kan şekerine yol açan liflerin varlığından dolayı insülin duyarlılığını geliştirmeye yardımcı olabilir (3,40,45).

3.8.1.3.Çörek otu, black cumin *(Nigella sativa)*

Bitkisel tedavide geniş kullanım alanı bulan *N.sativa* tohumlarının antidiyabetik etkisi uçucu yağından ileri gelir (46). Antidiyabetik özelliklerinin, hipolipidemik ve antidiyabetik etkili proteinlerin hücresel alımını etkileyen adenozin monofosfat kinaz

(AMPK) aktivasyonu ile indüklediği gösterilmiştir. İnsüline hassaslaştırıcı etki vardır. Hem normal hem alloksan ile indüklenmiş diyabetik tavşanlarda kan şekeri düzeyini belirgin bir şekilde düşürmüştür. Bazal insülin düzeylerinde her iki grupta da anlamlı bir değişme yapmaması etki mekanizmasının insülinden bağımsız olduğu görüşünü desteklemiştir (48). *N.sativa* insülin bağımlı AMPK sinyal yolunun önemli bir bileşeni olan Asetil- CoA karboksilaz (ACC) fosforilasyonunu arttırarak ve kasta bulunan glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) içeriğini arttırarak insüline duyarlaştırıcı bir etki gösterir (49). Çörek otu, karaciğerde glukoz metabolizması enzimlerinin aktivitesini düzenler böylece glukoneogenezi azaltır. Glukoz-6-fosfataz ve fruktoz1,6 bifosfataz aktivitesini düşürür (50,51). Ayrıca çörek otu, pankreas beta hücrelerinde rejenerasyona ve bağıl proliferasyona bağlı STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda serbest radikal üretiminde bir azalmaya neden olur. N.sativa ile tedavi sırasında dokularda malonildialdehit (MDA) ve serum glukoz düzeyleri önemli ölçüde azalırken serum insülin ve dokulardaki süperoksid dismutaz (SOD) seviyeleri artar. Bu bulgular çörek otunun pankreas beta hücreleri üzerindeki oksidatif stresi kaldırmak dahil birçok mekanizmayla diyabet tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (52). Çörek otu ile tedavi sırasında serum kolesterol, trigliserit, glikoz seviyeleri, lökosit ve trombosit sayıları kontrol değerine göre önemli ölçüde azalırken hematokrit ve hemoglobin (Hb) seviyeleri önemli ölçüde artmıştır (53,54).

3.8.1.4.Zeytin yaprağı, olive leaf (*Olea europeaea)*

Zeytin yaprakları, antioksidan, antihipertansif, antiaterojenik, antiinflamatuar, hipoglisemik ve hipokolesterolemik özelliklere sahip olabilecek birçok potansiyel biyoaktif bileşik içerir. Bu potansiyel biyoaktif bileşiklerden biri, sekoiridoidOleuropein‟dir (55). Zeytinin yaprakları diyabet tedavisi için literatürde önerildiğinden ve ayrıca antioksidan ajanlar içerdiğinden, zeytin yaprağı ekstresi diyabetik nöropatik ağrının in vitro ve in vivo modellerine konu olmuştur. Sonuçlar, zeytin yaprağı ekstresinin yüksek glikoz kaynaklı nöral hasarı önlediğini ve diyabet kaynaklı termal hiperaljeziyi baskıladığını göstermektedir. Bu etkilerin mekanizmasının nöronal apoptozu azaltmakla ilgili olduğu belirtilmiştir (56). Zeytin yapraklarının, antidiyabetik etkisinde yer alan bir başka bileşen Oleanolik asit‟tir. Bu triterpenin, safra asitleri tarafından aktive edilen ve çeşitli hücresel ve fizyolojik

etkilerine aracılık eden G-protein bağlı reseptörün bir üyesi olan G Protein kenetli safra asidi reseptörü TGR5 için bir agonist olduğu gösterilmiştir. Oleanolik asit, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde serum glikoz ve insülin seviyelerini düşürür, glikoz toleransını artırır. Veriler hem oleuropeinin hem de oleanolik asidin zeytin yapraklarının antidiyabetik etkisinde yer aldığı ve TGR5 agonistlerinin metabolik bozuklukları iyileştirmeye yönelik potansiyel rolünü vurguladığını göstermektedir (56,57).

3.8.1.5.Kudret narı-acı kavun, bitter melon *(Momordica charantia)*

Kudret narı, taşıdığı 'p-insülin', 'bitki insülini' ya da polipeptid-p adı ile bilinen polipeptit yapılıbir bileşik nedeniyle insülin benzeri etki göstermektedir. Bu etki subkutan enjeksiyon ile belirlendiğinde, oral kullanımdaki etkinlik ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (40). AMPK sisteminin aktivasyonu ve PPAR rolünün, diyabet tedavisinde *M.charantia* için olası etki mekanizmaları olduğu varsayılmıştır. *M. charantia'*dan elde edilen triterpenoid yapısındaki kukurbitinler, hipoglisemik etki göstererek kan glukoz seviyelerini düşürür, bozulmuş insülin sekresyonunu normalleştirir, GLUT-4 translokasyonunun stimülasyonu yoluyla glukoz alımını arttırır, AMPK ve IRS-1"in (insülin reseptör substrat-1) fosforilasyonunu arttırır (60). *Momordica charantia* pankreastaki β-hücrelerinin tamamen tahrip olmuş olanları dahil rejenerasyon kapasitesini arttırır, pankreatik insülin sekresyonunu uyarır. Bu insülin benzeri bileşenler, tıpkı insülin gibi karaciğerin glikojen depolamasını ve periferik glukoz alımını iyileştirir (3). Suda çözünen bir polipeptidinin, hem sağlıklı hem de alloksanın indüklediği diyabetik farelerde hipoglisemik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, açlık kan glikoz seviyesinin önemli ölçüde azaldığı, buna karşın glukoz toleransında diyabetik farelerde iyileşme olduğu ve diyabetik farelerde diyabetik kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığındaki kaybı önlediği gösterildi (40,58,59).

3.8.1.6.Tarçın, Cinnamon (*Cinnamomum verum, Cinnamomum zeylanicum)*

Hipoglisemik aktivitesi insülin salınımı ve IRS-1'in uyarılması, karbonhidrat metabolizması, glikoliz ve glukoneogenezde rol alan enzimlerin aktivasyonu ve regülasyonıu dahil olmak üzere, birçok etki mekanizmasına bağlanabilir. Pankreatik

ve intestinal amilazı ve glikozidazı inhibe eder. Karaciğerde glikojen sentezini arttırır. GLUT-4 reseptör sentezini ve PPAR-γ gen ekspresyonunu arttırır (64). Tarçının kan şekerini ve kolesterolü düşüren bileşeni sinnamil aldehittir (41). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar tarçının insülin direncini olumlu yönde etkilediğini tutarlı olarak göstermektedir. İnsanlar üzerinde yapılan bütün çalışmalarda olmasa bile büyük çoğunlukla tarçın ve bileşenlerinin olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu olumlu etkiler; tarçının özellikle açlık-tokluk plazma glukoz seviyesini düşürmesi, insülin duyarlılığını artırması ve HbA1c seviyesini düşürmesi yönündedir. Özellikle prediyabet ve tip 2 DM hastalarında tarçın ve bileşenleri kullanımı açlık plazma glukoz seviyesini düşürür (61). Tarçının tip 2 DM'un kontrolünü sağladığı kesin olmamakla beraber glukoz regülasyonunu sağladığına dair güçlü kanıtlar vardır. Tarçında bulunan prosiyanidin tip A polimerleri, insülin reseptör otofosforilasyonunu geliştirir ve insüline hassasiyeti artırararak etki gösterir (62).

Tarçının etken bileşiklerinden biri olan Sinnamaldehit"in aldoz redüktaz enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir. STZ ile indüklenmiş diyabetik ratlarda sukroz ve maltoz yülemesi ile beraber C. zeylanicum verilmesinin a-glukozidaz enzim aktivitesini azaltarak post prandiyal tokluk şekerini kontrol altına almayı sağladığı yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (64). Yapılan bir çalışmada tarçının farelerde epididimal adipozit dokuda insüline bağlı glukoz ve insülin metabolizmasını geliştirdiği bildirilmiştir (62,64).

3.8.1.7.Beyaz dut yaprağı, mulberry (*Morus alba)*

Morus alba yapraklarının antidiyabetik aktivite de dahil olmak üzere hem in vitro hem de in vivo testlerde çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, *M. alba* yapraklı sulu ekstraktının (4 hafta boyunca 5 gram/gün) uygulanması, plazma glikozu, insülin ve C-Peptid düzeylerini, açlık glikoz toleransı olan hastalarda postprandial glisemik kontrolü plasebo grubuna kıyasla geliştirdiği görülmüştür (65). Taze bitkinin fenolik bileşiklerinin, glukoz kullanımının kontrol altına alması ve oksidatif stresin neden olduğu komplikasyonları hafifletmesi, diyabet tedavisinde yararlı bir yaklaşımdır (67). Başka bir çalışmada *M. alba*'nın, besin alımından 30 dakika sonra postprandiyal

glukozda anlamlı bir azalma sağlayabildiği ifade edilmiştir. Farklılık diğer glisemik ve lipidemik belirteçlerde bulunmamıştır (67). Dut yaprağı ve meyvesinin antidiyabetik mekanizması, moleküler düzeyde tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte dut yaprağı içindeki aktif bileşikler, muhtemelen, glukoz metabolizmasının sinyal iletim yolları ve ağları arasındaki ilişkiyi etkiler. Tek bir yol, dut yaprağı hipoglisemik etkisini açıklayamaz (68,69).

3.8.1.8.Ginseng (*Panax quinquefolius-ginseng*)

Asıl olarak mental performansı arttırmak üzerine etkili olsa da antidiyabetik çalışmalarda da yer bulmuştur. Ginseng'in kan glikoz seviyelerini düşürdüğü mekanizmalar belirsizdir, hipoglisemik aktivitesini özellikle açıklamak için mekanizmalar önerilmiştir. İnsülin duyarlılığı ve/veya insülin sekresyonu üzerindeki etkileri düzenler. Farmakolojik etkileri çoğunlukla Ginsenozidlere bağlıdır (70). İnsülin sekresyonunun erken fazının nitrik oksit gerektirdiği ve ginsenozidlerin nitrik oksit sentezini modüle edebildiğine dair kanıtlar olduğu bilinmektedir (71). Birkaç çalışma Ginseng‟in AMPK sinyal yoluna etki ederek diyabet, obezite ve alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı gibi metabolik hastalıkları iyileştirebileceğini göstermiştir. Antidiyabetik etkiden majör sorumlu olduğu düşünülen ginsenoside-Rb2‟nin, hız kısıtlayıcı glikolitik enzimlerden olan glukokinaz ve fosfofruktokinaz aktivitesini neredeyse ikiye katladığı gösterilmiştir (72). Ginseng türlerinin antioksidan özellik göstermeleri de antidiyabetik etkilerine katkıda bulunur. SOD gibi enzimlerin aktivitesini yükselterek monosakkaritlerin 20 otooksidasyon oranını düşürür. Ayrıca serbest oksijen radikallerini doğrudan temizleyebilir (3).

3.8.2. Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Diğer Fitoterapötikler

Dünyada ve Türkiyede diyabet tedavisinde kullanılan fitoterapötiklerden biri olan soğan, insülin salgısını ve karaciğerde glukoz deposunu artırarak etki gösterir (73).

Bir diğer fitoterapotik ajan sarımsak, karaciğer metabolizmasını artırır ve pankreasta beta hücrelerinde insülin salgılanmasını artırır (74).

Karadut, hipoglisemik etkilidir (75).

Soya fasülyesi, insülin rezistansını artırarak etki gösterir ve LDL kolestrerol, HbA1c ve total kolesterol seviyesini düşürür (76).

Yaban mersini, diyabetik retinopatiyi iyileştirir ve içerdiği krom sayesinde yüksek şekeri kontrol altında tutar (77).

Kimyon, kan glukoz seviyesini ve HbA1c seviyesini düşürür (78,79).

Rezene , uçucu yağlarından dolayı kısa süreli hipoglisemi yapar (80).

Fesleğen, beta hücrelerinin fonksiyonunu ve insülin salgılanmasını artırır (6,81).

Nar, intestinal alfa glukozidaz aktivitesini inhibe eder (81).

Yer elması, beta hücrelerini korur ve insülin salgılanmasını artırır (82).

Ayva, kan glukoz seviyesini azaltır ve diyabetin komlikasyonlarını ortadan kaldırır (83).

Isırgan otu, bağırsakta glukoz absorbsiyonunu azaltır (84).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1.Gereç

4.1.1.Kullanılan araç ve gereçler

Gastrik gavaj

Steril enjektör

Hassas terazi

Glukometre ve şeker ölçüm stribi

Cerrahi alet seti

4.1.2.Kullanılan deney hayvanları

Çalışmada 25.01.2018 tarihli 1 nolu etik kurul onay ile Dicle üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM)' nden temin edilen 200-250 gram 88 adet erkek wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Çalışma süresince 'Hayvan Haklarının Korunması' hususundaki esaslara özenle uyuldu.

4.1.3.Kullanılan kimyasal maddeler

Glibenklamid

Sarı kantaron ekstresi

Çemen tohumu ekstresi

Çörek otu ekstresi

Zeytin yaprağı ekstresi

Kudret narı ektresi

Tarçın ekstresi

Beyaz dut yaprağı ekstresi

Ginseng ekstresi

Streptozosin

Ketamin+Ksilazin

4.2.Yöntem

4.2.1.Deney grupları ve çalışma planı

Hayvanlar Dicle Üniversitesi Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM) da barındırıldı, deneyler ve uygulamalar burada yapıldı.

DÜSAM laboratuarından temin edilen 88 adet erkek wistar albino sıçanlar 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık siklusa tabi tutulan bir odada, oda sıcaklığında (22±2 ^{0}C), içinde en fazla 8 hayvan bulunan kafeslerde, suya ve yeme serbest erişimleri olacak şekilde barındırıldı.

Deney protokolüne göre günde bir kez uygulamalar her gün aynı saatte gastrik gavaj kullanılarak uygulandı. Standardize edilmiş İlaçlar 1 ml. steril enjektör içerisinde uygulandı. Kontrol ve diyabet grubuna herhangi bir ilaç uygulanmadı.

Çalışmamız her grupta 8 hayvan olacak şekilde 11 grup üzerinden planlanmıştır. Gruplar şu şekildedir;

Grup 1: Kontrol

Grup 2: Diyabet

Grup 3: Diyabet+Glibenklamid (600 µgr/kg günde tek doz, gavaj*)*

Grup 4: Diyabet+Sarı kantaron ekstresi (200 mg/kg günde tek doz, gavaj)

Grup 5: Diyabet+Çemen tohumu ekstresi (2 g/kg günde tek doz, gavaj)

Grup 6: Diyabet+Çörek otu ekstresi (2 g/kg günde tek doz, gavaj)

Grup 7: Diyabet+Zeytin yaprağı ekstresi (500 mg/kg günde tek doz, gavaj)

Grup 8: Diyabet+Kudret narı ekstresi (600 mg/kg günde tek doz, gavaj)

Grup 9: Diyabet+Tarçın ekstresi (200 mg/kg günde tek doz, gavaj)

Grup 10: Diyabet+Beyaz dut yaprağı ekstresi (1 g/kg günde tek doz, gavaj)

Grup 11:Diyabet+Ginseng ekstresi (1 g/kg günde tek doz, gavaj)

Tablo3: Çalışmada Kullanılan Kimyasallar, Dozu, Uygulama Yolu ve Miktarı

Kimyasalın Adı	Dozu(mg/kg)	Hacmi	Veriliş Yolu	Veriliş Sıklığı	Etki süresi
Glibenklamid	600 µgr/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Sarı kantaron standardize ekstresi	200 mg/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Çemen tohumu standardize ekstresi	2 g/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Çörek otu standardize ekstresi	2 g/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Zeytin yaprağı standardize ekstresi	500 mg/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Kudret narı standardize ekstresi	600 mg/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Tarçın standardize ekstresi	200 mg/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Beyaz dut yaprağı standardize ekstresi	1 g/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat
Ginseng standardize ekstresi	1 g/kg	1 ml	gavaj	1 kez	24 saat

Fitoterapötik ürün olarak piyasada bulunan standardize edilmiş hazır preparatları kullanıldı. Diyabet intraperitoneal yoldan uygulanan streptozotosin (STZ; 60 mg/kg pH:4.5) ile oluşturuldu. STZ uygulamasından 3 gün sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukometre ile kan düzeyi ölçüldü ve kan glukozu 300 mg/dl üzerinde çıkan ratlar diyabetik kabul edildi. Ratlar glukoz düzeyi ve ağırlıklarına göre gruplara dağıtıldı. Ardından 2 ay süre ile yukarıda belirtilen tedavi yöntemleri uygulandı. Ratlardan haftalık olarak ağırlıkları ölçülerek ve kuyruk veninden kan örnekleri alındı. Bu örneklerde haftalık olarak kan glukoz düzeyi glukometre cihazı kullanılarak ölçüldü. Deneklerden çalışmanın sonunda alınan kan örneğinden lipid profili ve HbA1C ölçümü Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarından hizmet alımı yapılarak gerçekleştirildi. İki ay sonunda hayvanlara ketamin+xylazine anestezisi altında yüksek miktarda kan alma yöntemi ile ötanazi uygulandı.

4.3.İstatistiksel yöntem

Çalışmamızda elde edilen veriler aritmetik ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Homojenlik analizi Levene testi kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi pos hoc Tamhane-T2 testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi olaral $p<0.05$ alındı.

5.BULGULAR

5.1.Ağırlık değeri

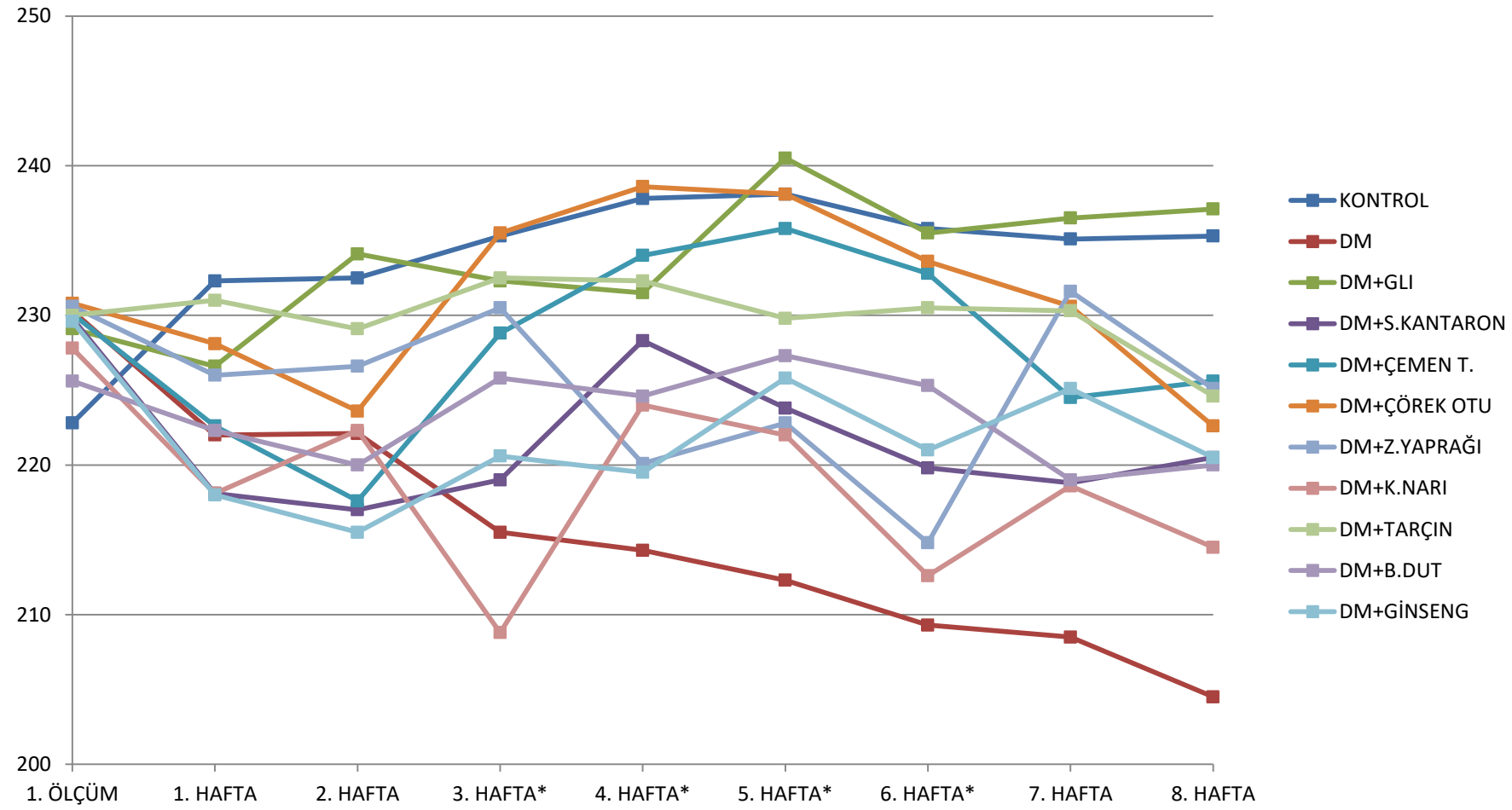
Ağırlık değişim seyri tüm gruplarda benzer olmuştur. Sadece 4. hafta değerlerinde diyabet ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Tablo4: Ağırlık Değerleri (gram)

Gruplar	1. ÖLÇÜM	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA*	4. HAFTA*	5. HAFTA*	6. HAFTA*	7. HAFTA	8. HAFTA
KONTROL	222,8±15,4	232,3±8,82	232,5±16,3	235,3±8,84	237,8±7,30	238,1±13,8	235,8±13,6	235,1±12,0	235,3±14,2
DM	230,3±11,6	222,0±16,9	222,1±16,3	215,5±7,00	214,3±7,73**	212,3±6,74	209,3±7,11	208,5±7,96	204,5±8,31
DM+GLI	229,1±13,9	226,6±14,2	234,1±12,4	232,3±11,5	231,5±14,0	240,5±23,3	235,5±11,5	236,5±10,6	237,1±12,7
DM+S.KANTARON	229,8±15,8	218,1±19,0	217,0±14,6	219,0±16,1	228,3±14,6	223,8±15,3	219,8±17,0	218,8±16,4	220,5±20,9
DM+ÇEMEN T.	230,1±10,5	222,6±30,0	217,6±33,9	228,8±23,0	234,0±8,67	235,8±15,0	232,8±15,5	224,5±18,6	225,6±21,3
DM+ÇÖREK OTU	230,8±12,3	228,1±5,38	223,6±27,7	235,5±14,6	238,6±16,6	238,1±17,3	233,6±19,3	230,6±26,2	222,6±32,1
DM+Z.YAPRAĞI	230,6±5,57	226,0±8,04	226,6±8,16	230,5±8,64	220,1±11,1	222,8±6,94	214,8±4,49	231,6±10,4	225,1±7,67
DM+K.NARI	227,8±8,72	218,1±9,76	222,3±5,98	208,8±23,4	224,0±5,47	222,0±6,89	212,6±8,45	218,6±15,4	214,5±13,5
DM+TARÇIN	230,0±23,1	231,0±14,4	229,1±16,5	232,5±13,8	232,3±15,5	229,8±13,7	230,5±15,1	230,3±18,0	224,6±14,7
DM+B.DUT	225,6±13,2	222,3±16,1	220,0±17,8	225,8±13,7	224,6±17,6	227,3±18,6	225,3±18,7	219,0±18,2	220,0±21,7
DM+GİNSENG	229,6±13,3	218,0±12,2	215,5±13,0	220,6±7,71	219,5±12,8	225,8±12,4	221,0±17,5	225,1±21,5	220,5±17,8

*p<0.05 ANOVA testine göre

** p<0.05 vs Kontrol



Grafik 1: Ağırlık Değerleri (gram)

5.2.Kan Glukoz değerleri

Kan glukoz değerlerindeki değişim diyabet grubu, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Kan glukoz değerlerindeki değişim glibenklamid grubu, diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$) .

Kan glukoz değerlerindeki değişim sarı kantaron ekstresi, tarçın ekstresi, çemen tohumu ekstresi ve zeytin yaprağı ekstresi gruplarında, diyabet ve glibenklamid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı oluşmuştur ($p<0.05$).

Kan glukoz değerlerindeki değişim çemen tohumu ekstresi hariç diğer gruplarda, glibenklamid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Kan glukoz değerlerindeki değişim tarçın ekstresi, sarı kantaron ekstresi, çemen tohumu ekstresi gruplarında, diyabet ve glibenklamid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

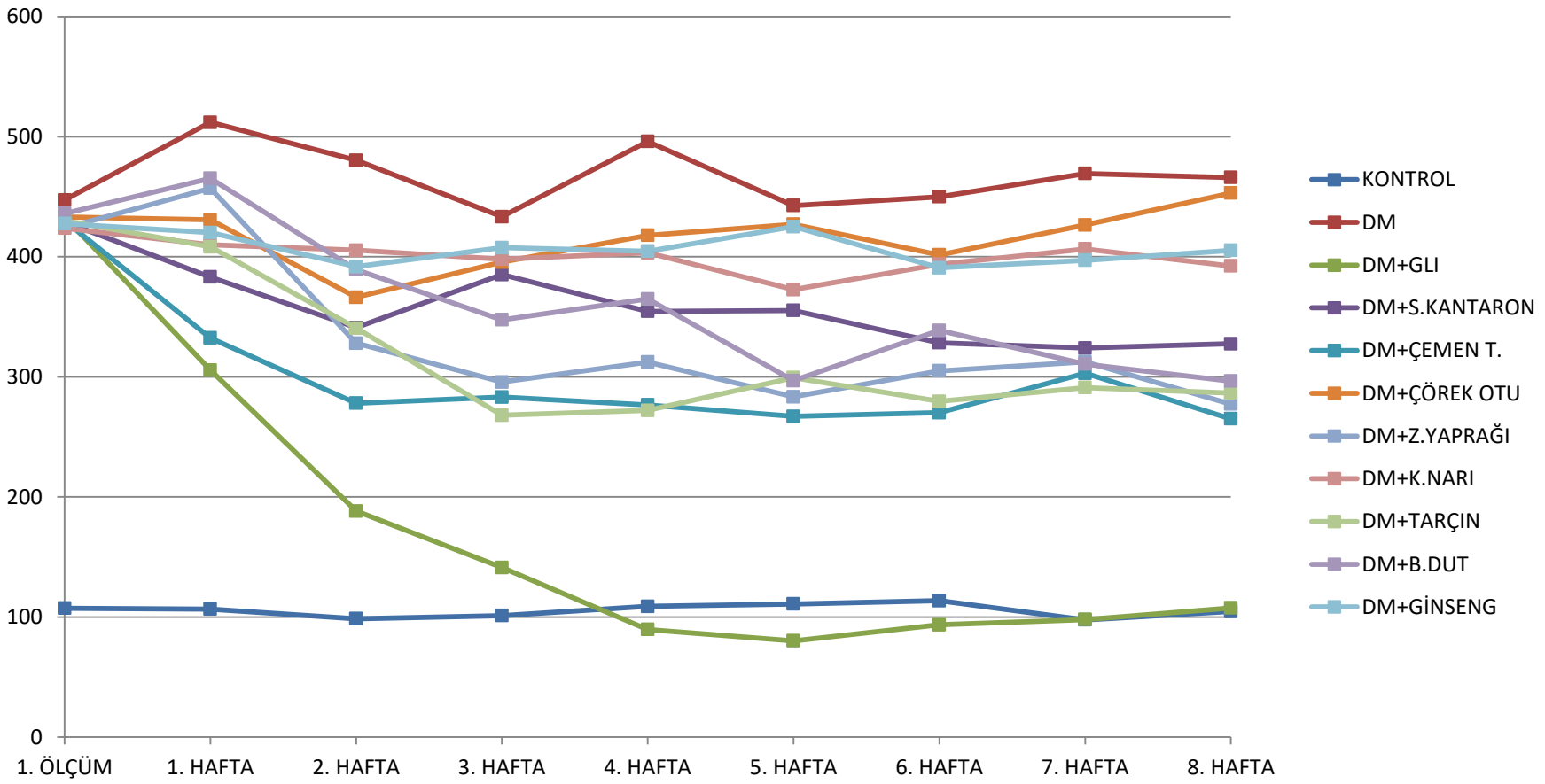
Kan glukoz değerlerindeki değişim ginseng ekstresi, çörek otu ekstresi, zeytin yaprağı ekstresi ve beyaz dut yaprağı ekstresi gruplarında, glibenklamid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Tablo5: Kan Glukoz Değerleri (mg/dl)

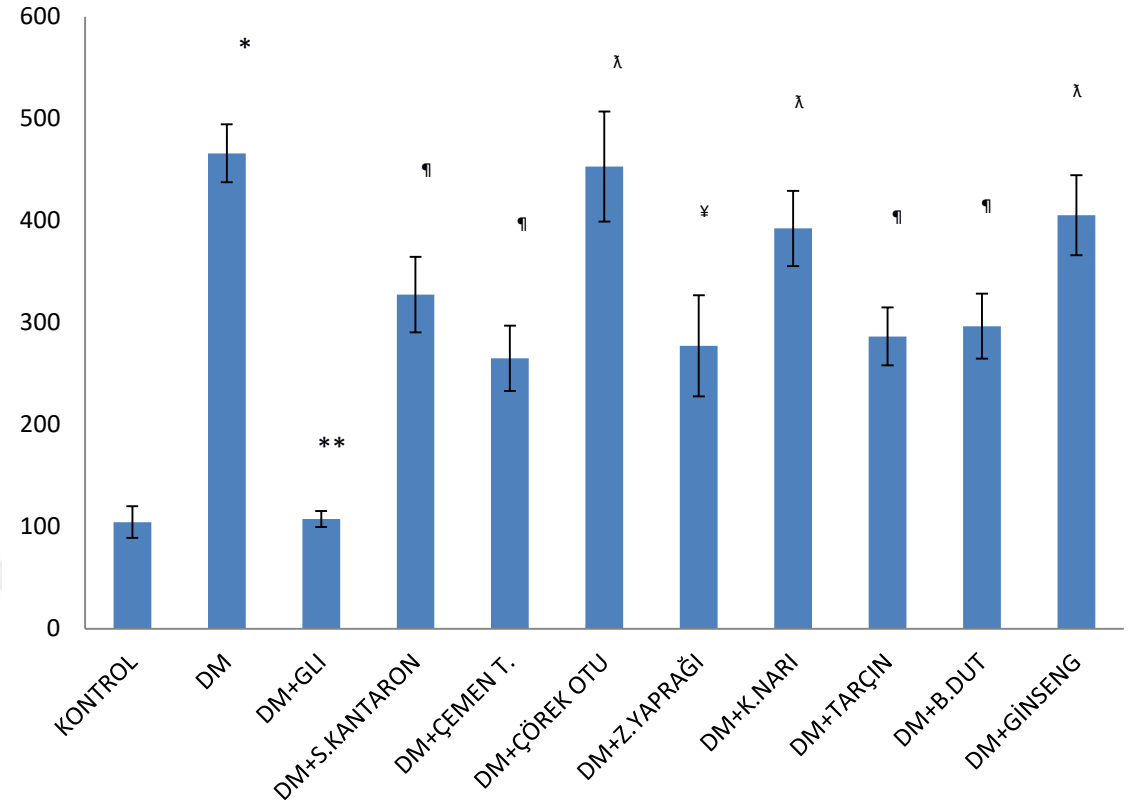
Gruplar	1. ÖLÇÜM	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA	4. HAFTA	5. HAFTA	6. HAFTA	7. HAFTA	8. HAFTA
KONTROL	107,3±9,9	106,5±18,2	98,5±4,0	101,1±9,0	108,8±5,8	110,8±5,87	113,5±11,2	97,6±7,6	104,5±15,6
DM	447,3±46,7*	512,0±29,4*	480,3±53,2*	433,3±47,5*	496,0±55,5*	442,6±37,1*	450,0±36,6*	469,3±13,4*	466,0±28,4*
DM+GLI	433,1±58,0	305,5±26,1**	188,1±98,4$^{\Phi}$	141,1±21,7**	89,5±27,1**	80,1±8,2**	93,5±32,1**	97,8±18,7**	107,5±7,8**
DM+S.KANTARON	429,1±81,4	383,1±25,4$^{¥}$	341,0±39,2$^{\Phi}$	385,1±38,9$^{\lambda}$	354,5±57,1$^{\lambda}$	355,3±24,3$^{\lambda}$	328,3±40,4$^{¥}$	324,0±28,6¶	327,5±37,0¶
DM+ÇEMEN T.	430,1±54,8	332,3±51,4$^{\Phi}$	278,0±58,6$^{\Phi}$	283,1±48,9$^{¥}$	276,6±29,7¶	267,1±49,8$^{¥}$	270,1±54,1$^{¥}$	303,0±34,7¶	265,0±32,0¶
DM+ÇÖREK OTU	433,1±149,1	430,8±47,0^{ĸ}	366,3±45,4	395,5±46,8$^{\lambda}$	417,8±21,4$^{\lambda}$	427,1±50,2$^{\lambda}$	401,6±21,5$^{\lambda}$	426,5±42,2$^{\lambda}$	453,0±54,1$^{\lambda}$
DM+Z.YAPRAĞI	424,0±64,3	457,1±39,8$^{\lambda}$	328,0±71,6	295,6±58,1^{ĸ}	312,3±96,3	283,3±19,7¶	305,0±42,1$^{¥}$	312,5±55,8$^{¥}$	277,3±49,5$^{¥}$
DM+K.NARI	423,8±40,9	410,0±16,4¶	405,5±41,9	398,0±26,9$^{\lambda}$	403,3±22,8$^{\lambda}$	372,6±65,5$^{\lambda}$	393,8±29,8$^{\lambda}$	406,5±29,5$^{\lambda}$	392,3±36,8$^{\lambda}$
DM+TARÇIN	430,1±109,3	408,3±62,3	340,5±51,7	268,0±45,2$^{¥}$	272,0±48,4¶	299,3±30,7¶	279,6±38,7¶	291,0±23,6¶	286,5±28,5¶
DM+B.DUT	436,0±121,5	465,3±71,1	389,3±32,3	347,5±44,0$^{\lambda}$	364,8±72,1$^{\lambda}$	296,8±72,3^{ĸ}	338,6±63,0$^{\lambda}$	310,6±47,4$^{\lambda}$	296,5±31,8¶
DM+GİNSENG	427,5±114,3	420,1±44,3^{ĸ}	391,8±18,0	407,6±52,8$^{\lambda}$	404,6±36,5$^{\lambda}$	425,1±50,5$^{\lambda}$	390,8±33,4$^{\lambda}$	397,1±37,8$^{\lambda}$	405,3±39,1$^{\lambda}$

* p<0.001 vs Kontrol, ** p<0.001 vs DM, $^{\Phi}$ p<0.05 vs DM, $^{¥}$p<0.05 vs DM ve DM+GLI,

$^{\lambda}$ p<0.01 vs DM+GLI, ¶p<0.01 vs DM ve DM+GLI, ^{ĸ}p<0.05 vs DM+GL



Grafik 2: Kan Glukoz Değerleri (mg/dl)



Grafik3: 8. haftanın Kan glukoz değeri (mg/dl)

* p<0.001 vs Kontrol

** p<0.001 vs DM

¥p<0.05 vs DM ve DM+GLI

λ p<0.01 vs DM+GLI

¶p<0.01 vs DM ve DM+GLI

5.3.BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Tablo6: HbA1c ve Kan Lipid profilleri

Gruplar	HbA1C	TRG.(mg/dl)	T.KOL.(mg/dl)	HDL KOL.(mg/dl)	LDL KOL.(mg/dl)	VLDL KOL.(mg/dl)
KONTROL	5,56±0,25	52,3±9,13	55,4±2,64	39,6±3,14	5,26±1,34	10,4±1,82
DM	12,8±2,36*	114,0±10,8*	86,0±6,75*	27,0±5,58	36,2±12,9	22,8±2,16*
DM+GLI	7,46±0,45	62,0±10,4**	72,8±7,54	30,3±4,68	30,0±10,5	12,4±2,09**
DM+S.KANTARON	9,78±0,67$^{\lambda}$	64,8±15,5**	52,8±3,64$^{¥}$	33,6±3,38	6,20±1,92	12,9±3,11**
DM+ÇEMEN T.	8,65±0,68$^{\kappa}$	80,1±25,5	63,7±9,17$^{\phi}$	42,3±5,78$^{\phi}$	5,36±4,64	16,0±5,11
DM+ÇÖREK OTU	10,7±1,77	88,0±46,2	60,1±28,4	34,6±15,2	7,90±5,19	17,6±9,25
DM+Z.YAPRAĞI	8,73±2,13	94,5±28,6	69,3±10,8	44,5±6,31$^{\phi}$	5,93±2,36	18,9±5,72
DM+K.NARI	11,9±0,90$^{\lambda}$	107,1±32,2	71,3±10,4	40,6±7,60	9,23±6,79	21,4±6,45
DM+TARÇIN	8,16±0,27	68,3±7,1**	72,6±3,61	48,0±3,68¶	11,0±1,61	13,6±1,41**
DM+B.DUT	9,20±1,34	87,3±17,4	68,3±2,87$^{\phi}$	44,6±2,73¶	6,20±3,41	17,4±3,49
DM+GİNSENG	10,6±0,73$^{\lambda}$	103,7±6,1$^{\lambda}$	77,0±17,4	46,0±11,8	10,2±8,97	20,7±1,25$^{\lambda}$

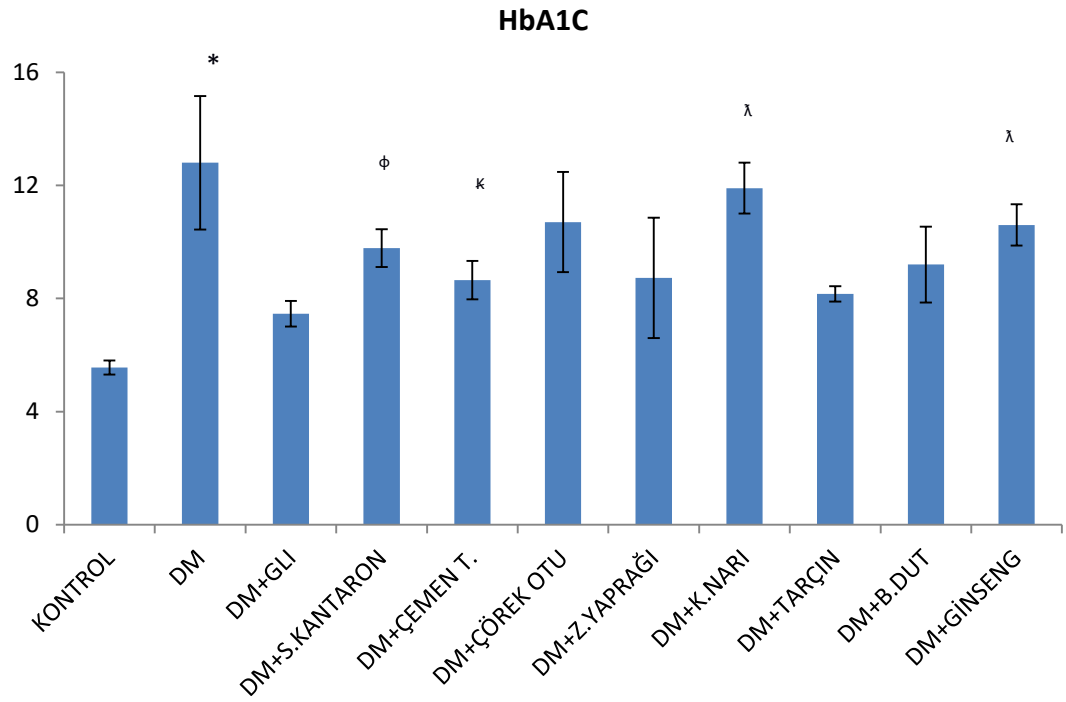
* p<0.01 vs Kontrol , ** p<0.001 vs DM, $^{\phi}$ p<0.05 vs DM,
$^{¥}$p<0.05 vs DM ve DM+GLI, $^{\lambda}$ p<0.01 vs DM+GLI, ¶p<0.01 vs DM ve DM+GLI, $^{\kappa}$p<0.05 vs DM

5.3.1.HbA1C değeri

HbA1c değerinde diyabet grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

HbA1c değerinde sarı kantaron ekstresi, kudret narı ekstresi ve ginseng ekstresi gruplarında, glibenklamid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

HbA1c değerinde çemen tohumu ekstresi grubu, glibenklamid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).



Grafik4: HbA1c Değeri

* $p<0.01$ vs Kontrol

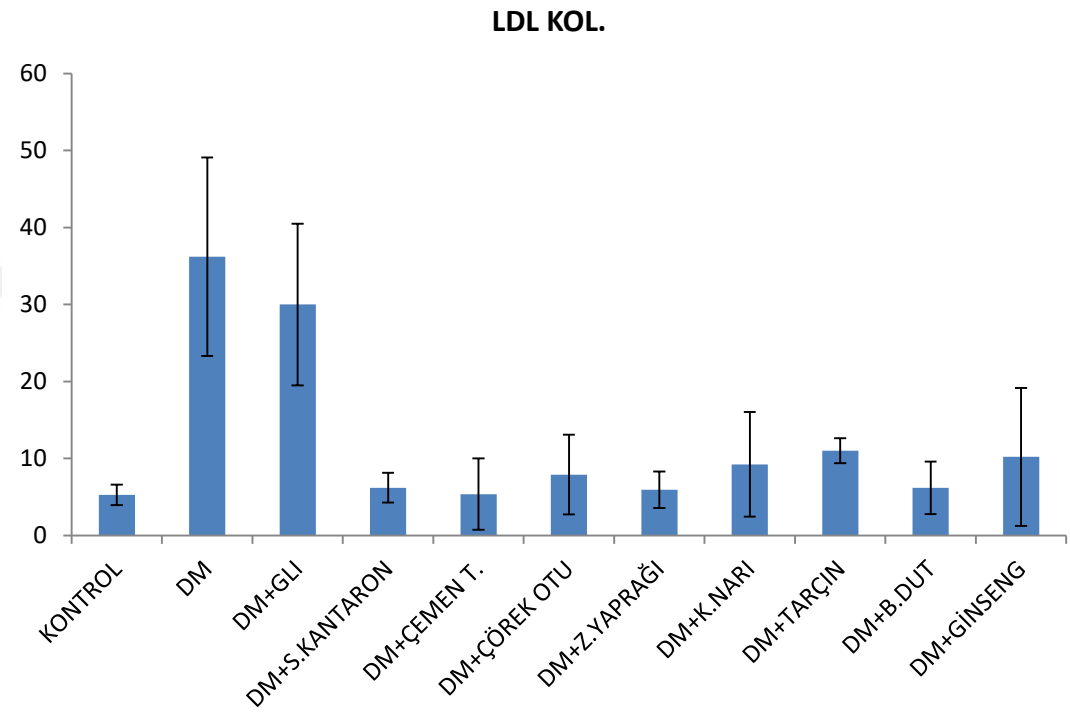
$^{\phi}$ $p<0.05$ vs DM

$^{\lambda}$ $p<0.01$ vs DM+GLI

$^{\kappa}$ $p<0.05$ vs DM

5.3.2.LDL kolesterol değeri

LDL kolesterol değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır.



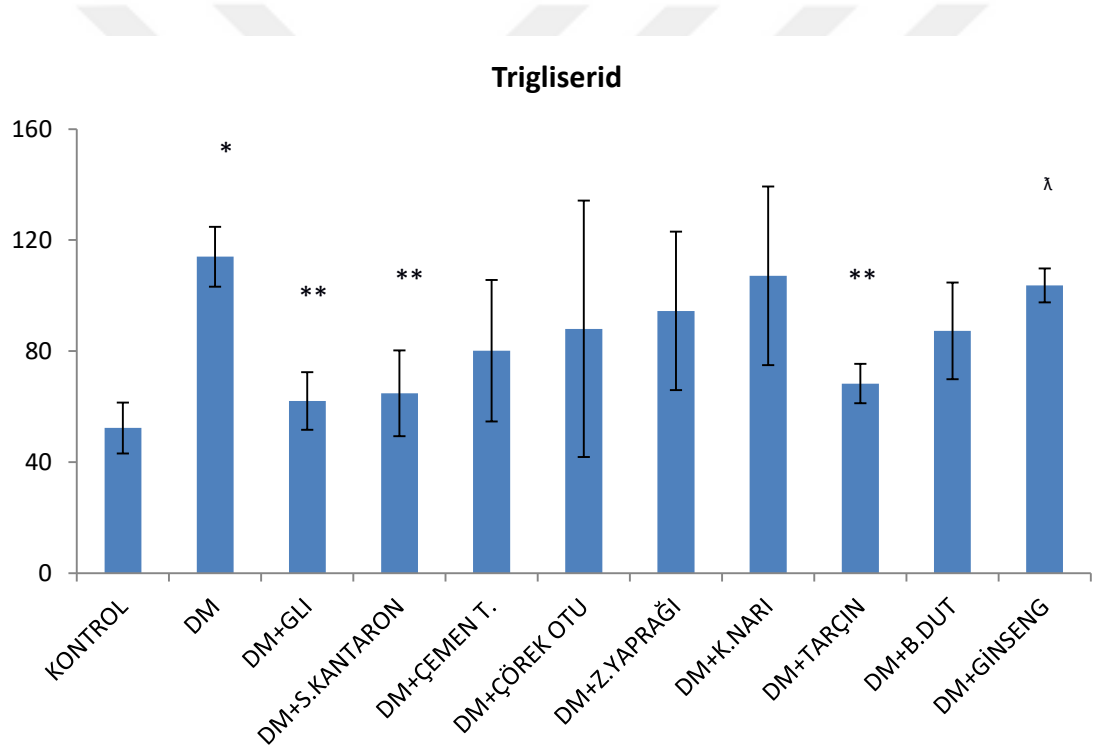
Grafik 5: LDL Kolesterol Değeri (mg/dl)

5.3.3.Trigliserid değeri

Trigliserid değerinde diyabet grubunda, kontrol grbuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Trigliserid değerinde glibenklamid, sarı kantaron ekstresi ve tarçın ekstresi grublarında, diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur($p<0.05$).

Trigliserid değerinde ginseng ekstresi grubunda, glibenklamid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$)



Grafik6: Triglisreid Değeri (mg/dl)

* $p<0.01$ vs Kontrol

** $p<0.001$ vs DM

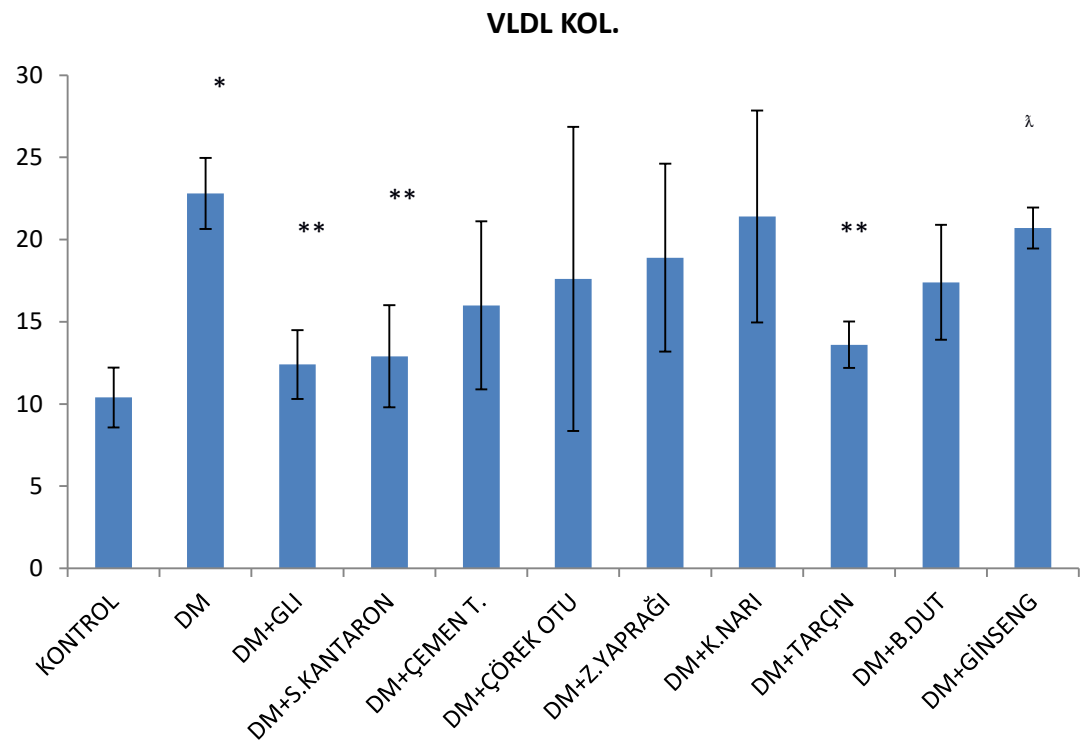
ƛ $p<0.01$ vs DM+GLI

5.3.4.VLDL kolesterol değeri

VLDL kolesterol değerinde diyabet grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

VLDL kolesterol değerinde glibenklamid, tarçın ekstresi ve sarı kantaron ekstresi gruplarında, diyabet grubuna gör istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

VLDL kolesterol değerinde ginseng ekstresi grubunda, glibenklamid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).



Grafik7: VLDL Kolesterol Değeri (mg/dl)

* $p<0.01$ vs Kontrol

** $p<0.001$ vs DM

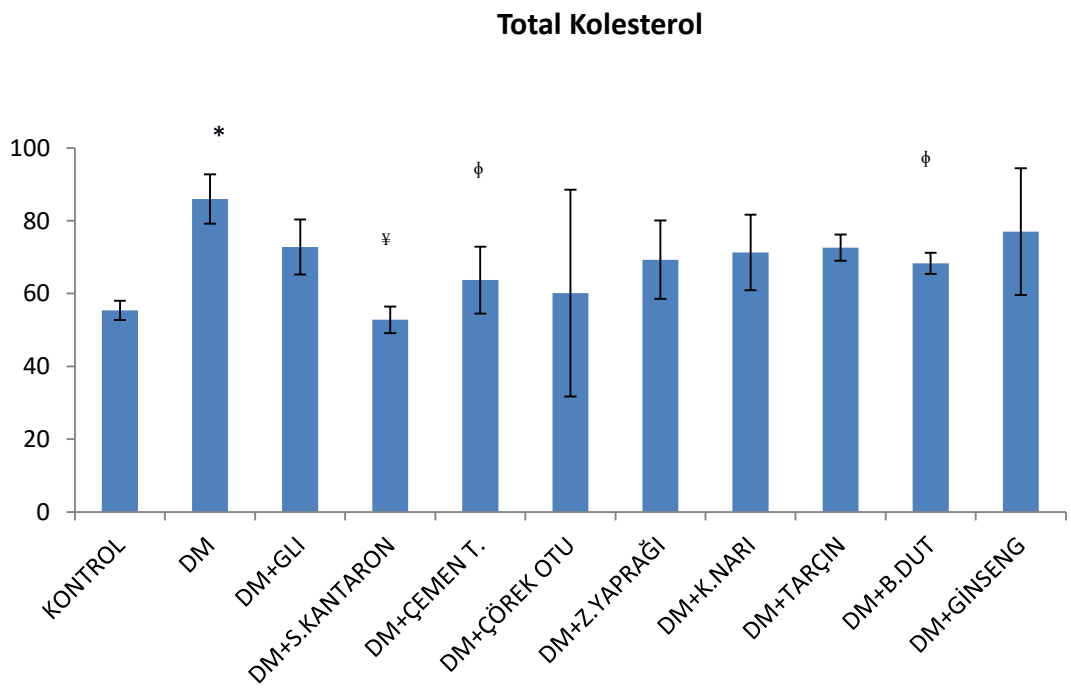
$^{\lambda}$ $p<0.01$ vs DM+GLI

5.3.5.Total Kolesterol değeri

Total kolesterol değerinde diyabet grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Total kolesterol değerinde sarı kantaron ekstresi grubunda, diyabet ve glibenklamid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Total kolesterol değerinde çemen tohumu ekstresi ve beyaz dut yaprağı ekstresi gruplarında, diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).



Grafik8: Total Kolesterol Değeri (mg/dl)

* $p<0.01$ vs Kontrol

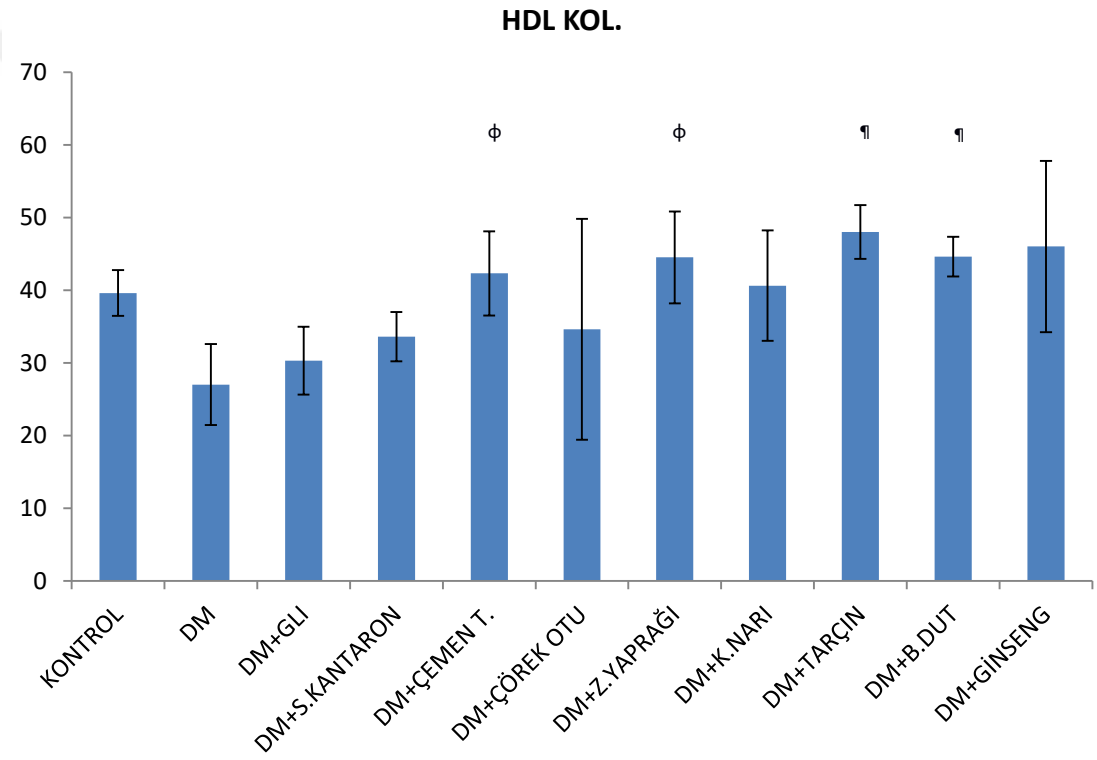
$^{\phi}$ $p<0.05$ vs DM

$^{¥}$$p<0.05$ vs DM ve DM+GLI

5.3.6.HDL kolesterol değeri

HDL kolesterol değerinde çemen tohumu ekstresi ve zeytin yaprağı ekstresi gruplarında, diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).

HDL kolesterol değerinde tarçın ekstresi ve beyaz dut yaprağı ekstresi gruplarında, diyabet ve glibenklamid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0.05$).



Grafik9: HDL Kolesterol Değeri (mg/dl)

$^{\phi}$ $p<0.05$ vs DM

$^{\P}p<0.01$ vs DM ve DM+GLI

Tablo7: Ağırlık, Glukoz, HbA1c ve Kan Lipid değerlerine Göre İlk Beş bitki

	1. Sıra	2. Sıra	3. Sıra	4. Sıra	5. Sıra
Glukoz	Çemen	Zeytin yaprağı	Tarçın	Beyaz dut yaprağı	Sarı kantaron
HbA1C	Tarçın	Çemen tohumu	Zeytin yaprağı	Beyaz dut yaprağı	Sarı kantaron
Trigliserid	Sarı kantaron	Tarçın	Çemen tohumu	Beyaz dut yaprağı	Çörek otu
T. Kolesterol	Sarı kantaron	Çörek otu	Çemen tohumu	Kudret narı	Tarçın
HDL Kolesterol	Sarı kantaron	Çörek otu	Kudret narı	Çemen tohumu	Zeytin yaprağı
LDL Kolesterol	Çemen tohumu	Zeytin yaprağı	Sarı kantaron	Beyaz dut yaprağı	Çörek otu
VLDL Kolesterol	Sarı kantaron	Tarçın	Çemen tohumu	Beyaz dut yaprağı	Çörek otu
Ağırlık	Çemen tohumu	Zeytin yaprağı	Tarçın	Çörek otu	Ginseng

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusnda ağırlık değeri, kan glukoz değeri ve kan lipid profillerinden Trigliresid değeri, Total kolesterol değeri, HDL kolseterol değeri, LDL kolesterol değeri ve VLDL kolesterol değerlerinde elde ettiğimiz ilk beş sıradaki bitkileri yukarıdaki tabloda sıraladık.

6.TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM), pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun mutlak veya göreceli azlığı veya etksizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (1). Böyle bir eksiklik, kandaki glukoz konsantrasyonlarının yükselmesi ile sonuçlanır, bu da insan vücudunun sistemlerine, kan damarlarına ve sinirlerine zarar verir (2).

Meydana gelen bu bozukluklar ilerleyen dönemlerde ortaya çıkan komlikasyonlardan anjiyopati, kardiyomyapati, nöropati, nefropati ve retinopati gibi rahatsızlıklarla karakterizedir (4).

DM multifaktöriyel bir hastalık olduğu için, tedavide kullanılan ilaçlar, duyarlı tedaviye rağmen, hiperglisemiyi kontrol etmek için birçok yan etki ile çoğunlukla bir yolu hedefler. Bu nedenle, yeni terapötik modeller, sadece bir ajan kullanarak çeşitli yolları hedef almayı amaçlamaktadır. İlaçların aksine antidiyabetik bitkiler ve aktif bileşenleri bu ihtiyacı karşılayabilir (3).

Son yıllarda, sentetik ilaçların ciddi yan etkilerinden dolayı oluşan medikal ve ekonomik sorunlar, endüstrileşmiş ülkelerdeki çevre kirliliğinin güçlendirdiği ekolojik dengesizlikler, tedavileri henüz mümkün olmayan birçok kronik hastalığın oluşturduğu tehditler, doğallığın her zaman etkili olduğu düşüncesi gibi nedenlerle bitkisel tedavi tekrar popüler hale gelmiştir. Dünyanın pek çok yerinde çeşitli bitkiler, diyabetin tedavisi içinde geleneksel yöntemlerle kullanılmaktadır. Diyabet tedavisinde kullanılan sentetik ürünlerin (insülin ve oral antidiyabetikl ilaçlar) istenmeyen yan etkilerinin olması ve birkilerin kolay elde edilebilir olmaları bitkilere yönelime sevketmiştir (3).

Modern tıpta diyabet tedavisi için insülin ve antidiyabetikler kullanılmakla birlikte doğal ürünlere yönelim gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere bu ilaçların sağlanması, saklanması, uygulanması gibi nedenlerleden dolayı alternatif olarak yeni, doğal veya sentetik antidiyabetik ilaç arayışlarına yönelim başlamıştır (5)

Bu çalışmanın amacı ülkemizde diyabet hastalarında sıklıkla tercih edilen fitoterapötiklerin etkinliğini karşılaştırmalı olarak ortaya koymak ve hekimlere terapötik ürün seçimi konusunda fikir verebilecek bir tedavi algoritması oluşturmaktır.

Bu tez çalışmamızda dünyada ve ülkemizde diyabet tadvisinde kullanılan bitkilerin etki mekanizması, kullanım dozuna göre sınıflandırp standardize edilmiş preparatlarını kullandık. Tezimizde diyabet ajanı olarak STZ kullanarak diyabet yaptığımız ratları ağırlık ve kan glukoz düzeylerine göre gruplara ayırarak hergün aynı saatte bitkilerimize uyguladık.

Ağırlık değerinde sadece çörek otunda 3, 4, 5 ve 6. haftalarda Meddah ve arkadaşlarının elde ettiği gibi gruplar arasında anlamlı fark bulduk.(54)

Kan glukoz ve HbA1c değerlerinde çemen tohumu, tarçın, zeytin yaprağı, beyaz dut yaprağı ve sarı kantaron gruplarında anlamlı farklar bulduk. Kudret narı ve ginseng gruplarında HbA1c değerinde anlamlı bir azalma bulduk (43,46, 61, 68, 71)

Diyabet hastalığında kan lipid profillerinde özellikle trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Total kolesterol ve VLDL kolesterol değerlerinde ciddi bozulmalar meydana gelir. Kullandığımız bitkilerden bazılarında bozulmuş kan lipid profillerinde anlamlı düzelmeler elde ettik.

Trigliserid değerinde sarı kantaron grubunda Arokiyaraj ve arkadaşları gibi, tarçın grubunda Qin ve arkadaşları gibi ve ginseng grubunda Carella ve arkadaşları gibi anlamlı farklar bulduk.(43,61,71)

Total kolesterol değerinde sarı kantaron grubunda Arokiyaraj ve arkadaşları gibi, çemen tohumu grubunda Arshadi ve arkadaşları gibi ve beyaz dut yaprağı grubunda Phimarn ve arkadaşları gibi anlamlı azalmalar bulduk. Diğer gruplarda anlamlı fark bulamadık (43,46,68).

HDL kolesterol değerinde çemen tohumu grubunda Arshadi ve arkadaşları gibi, tarçın grubunda Qin ve arkadaşları gibi, zeytin yaprağı grubunda El SN ve arkadaşları ve beyaz dut yaprağı Phimarn ve arkadaşları gibi anlamlı azalmalar bulduk (46,57,61,68).

VLDL kolesterol değerinde tarçın grubunda Qin ve arkadaşları gibi, sarı kantaron grubunda Arokiyaraj ve arkadaşları gibi ve ginseg grubunda Carella ve arkadaşları gibi anlamlı farklar bulduk.(44,64,71)

LDL kolesterol değerinde tezimizde gruplar arasında anlamlı fark bulmadık.

Yapılan araştırmalar neticesinde diyabet tedavisinde kullanılan fitoterapötiklerin diyabetin tadavisi, koruma ve kontrol edilmesinde etkili olmaktadır. Bazılar kan glukoz ve HbA1c değerini direk azaltmaktadır. Fitoterapötik olarak kullanılan bitkinin devamlılığı için standizasyon gerekliliktir. Ancak yapılan klinik çalışmaların yeterli olmaması ve insan üzerinde yeterli çalışmalar yapılamamış olması bunların güvelilirliğini ve etkinliğini kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bunlara ek oarak kullanılan ilaçlarla ve besinlerle etkileşime girebileceği, doz aşımında toksik etkiler oluşturabileceği söz konusudur. Tedaviye destek amaçlı olarak kullanılan bu ürünler özellikle Tip 2 diyabet hastalarında ilaç dozlarının düşürülmesi gerekebilir. Bu ürünlerin kullanımı ve önerilmesi sağlık uzmanları tarafından takip edilmelidir.

Droglardan aktif komponentlerin izole edilmesiyle bitki ekstrelerinin standardize edilerek kullanılması ilerleyen dönemlerde yaygınlaşacaktır.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak STZ kullanarak oluşturduğumuz diyabet modellerinde kullandığımız fitoterapötiklerin sarı kantaron ekstresi, çemen tohumu ekstresi, çörek otu ekstresi, zeytin yaprağı ekstresi, kudret narı ekstresi, tarçın ekstresi, beyaz dut yaprağı ekstresi ve ginseng ekstresinin ağırlık, kan glukozu, HbA1c, Trigliserid, HDL kolesterol, Total kolesterol ve VLDL kolesterol değerlerine etkilerini araştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı farklar elde ettik.

Çalışmamıza glukoz değerleri 300 mg/dl'den düşük prediyabet olan bir grup daha ekleyip bu grup üzerine de fitoterapötiklerin etkilerini araştırmamız daha faydalı sonuçlar elde etmemiz için yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Kullandığımız fitoterapötikler LDL kolesterol değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Fitoterapötikleri kullanacak hastaların kullandığı ilaçlarla etkileşime geçebileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Gıda ve ilaç arasındaki etkileşim sonucu, beklenmedik şekilde ilacın etkisi azalabilir veya artabilir. Gerekli durumlarda ilaç doz ayarlaması yapılmalıdır.

Geçmiş dönemde yapılan çalışmalar ışığında diyabet hastalığı üzerine fitoterapötiklerin olumlu etkilerine yaptığımız çalışmada paralel olumlu sonuçlar elde ettik.

Sağlık uzmanları tarafından bu fitoterapötiklerin diyabet hastalarında kullandırılması ve önerilmesi gelecekte yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

8.KAYNAKLAR

1. Ağgül AG. Diyabetli Ratlarda Zeytin Yaprağı Ekstresinin Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Ünv. Sağlık Bilimleri Ens. Eczacılık-Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum 2012
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care, 38(1),1-94
3. El-Abhar, Hanan& Schaalan, Mona. Phyotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. World journal of diabetes. 2014;5(2): 176-97
4. Çıkladilbeztez Ş, Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Ürünler. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Bitirme Ödevi,v2013, Kayseri (Danışma:Yrd.Doç.Dr. Ayşe Baldemir)
5. WHO Expert Committee on Diabetes mellitus, Second Report. Technical Report Series 646. WHO, Geneva 1980. p;61
6. İnce M. Diyabet Hastalarının Beslenmesinde Besin Destek Öğesi Olarak Kullanılan Bitki ve Baharatlar, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Ünv. Fen Bilimleri Ens. Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Afyon 2010
7. Körceğez İE. 'Tip 2 Diyabetli Hastalara Eczacı Tarafından Diyabet Polikliniğinde Farmasötik Bakım Hizmetlerinin Sunumu ve Diyabet Tedavisinde Eczacının Rolü' K.K.T.C: Yakındoğu Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2017, Lefkoşa (Danışman:Doç.Dr.Mesut Sancar)
8. Bektaş N. Bazı Doğal Fenolik Bileşiklerin Deneysel Diyabet ve Diyabetik Düz Kas Komplikasyonları Üzerine Etkileri, Doktora Tezi, Anadolu Ünv. Sağlık Bilimleri

Ens. Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir 2009

9. World Health Organization, Department of noncommunicabla diseassur veillance, definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and it's complications. World Health Organization, Geneva, 1992
10. Yakupçebioğlu FN. Diabetes Mellituslu Hastaların Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanım Durumlarının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi komutanlığı Sağlık Bilimleri Ens. Hemsirelik Programı, Ankara 2012
11. Ünal G. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Kök Hücrelerin Kullanımı, Bitirme Ödevi, Erciyes Ünv. Eczacılık Fak. Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Kayseri 2012
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komlikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2017
13. Howland RD, Mycek Mj. Lippncott's Illustrated reviews:Farmakoloji. Çeviren:ProfDr. Filiz Onat, Doç.Dr. Zafer Gören, Doç.Dr. Atilla Karaalp. 3. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti., İstanbul;2009; 281-293
14. Bağrıaçık N. Diabetes mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı,İçinde: Diabetes Mellitus. S:9-18. (http://www.ctf.edu.tr/stek/bb04.htm.)
15. World Health Organization. Diabetes Programme http://www.who.int/diabetes/en/.3 Haziran 2013.
16. International Diabetes Federation. Types of Diabetes.htpp://www.idf.org/yypes-diabetes. 03.03.2014
17. Durna Z. Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri. İçinde: Diyabet

Hemşireliği Derneği Kitabı. 2005:11-19. (http://www.tdhd.org/dhd_kitab.php.)

18. Emerson P, Van Haeften T, pimenta W, Plummer E, Woerle H, Mitrakou A,Szoke E,Gerich J,Meyer C. Different pathophysiology of impaired glucose tolerance in first degree relatives of individiuals with type2 diabetes mellitus. Matbolism- Clinical an Experimental,2009, 58:602-607.

19 .FasshauerM, Bluher M. Adipkines: Role in the pathophysiology and therapy of obesity and type2 diabetes. Laboratoriumsemedizm in- Journal of Laboratory Medicine, 2009,33:1-6

20. Guyton a C. Textbook of Medical Physiology. 7'th ed. Phildelphia: W B Saunders Company ;1986

21. Association AD. Standards of medical care in diabetes- 2013. Diabetes Care, 2013,36:11-36

22. American Diabetes association Position Statement: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. January 2011;34:62-69, http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_1/S62.full.pdf+html.

23. Yalçın Gs. Yeni Tespit Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Pankreas Beta Hücre Rezervinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul 2004

24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu -2016

25. Çorakçı A, İnsülin analogları ile intensif insülin tedavisi ve inhale insülinler. Turk.J.Endokrin. Metabol. 2003;7:(1): 21-26

26. De-Meyts P. Insulin and its receptor: structure, function abd evolition. Bioassays 2004; 26:(12) 1351-1362

27. Madsen O. Stem cells and diabetes treatment, APMIS 200, 113: (11-12):858-875

28. American Diabetes Association, American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes, Virginia, 40-45(2002a).

29. Kremer CJ, DuffP. Glyburide dor the treatment of gestational diabete. Am .J. Obstet. Gynecol. 2004;190 (5): 1438-1439

30. Karakovan A, Aslan FE. Diabetse Mellitus. İçinde: Olgun N, Aslan FN, Coşansu G, Çelik S. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Geliştirlmiş 2. Baskı. Adana, Nobel Kitabevi, 2011: 817-856

31. Özata M. Diaybetes Mellitus. İçinde: Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 2.Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, 2011: 571-600.

32. Karakoç A, C.K. Diabetes Mellitus'ta İnsülin Tedavisi. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi , 2010, Mayıs: 14-19

33. Robertson C. (çeviren Oktay S.) Diyabet Bakımı: Sınırlar Ötesi Stratejiler. İçinde: Diyabet Hemşireliği Derneği Kitabı. S:1-10

34. Hermann LS, Scherstén B. Bitzén PO. Kjelström T, Lindagarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in varius cambinations. A double-blind controlled study. Diabetes Care.1994;17(10):1100-9

35. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA.etal.Consensus statement by the american association of clinical 83

endocrinolgists and american collge of endocrinology on the comprehensive type2 diabetes management algorithm 2016 executive summary. Endocrine Practice.2016;22(1):84-113

36. American Diabetes Association. 7. Approaches to Glycemic Treatment Diabetes Care. 2015;39:52-59

37. Strak T. Metformin: a review. Drugs Today. 2008;44(4):303-14

38. Petersen KF, Krssak M, Inzuccji S, Cline GW, Dufour S, Shulman GI. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. Diabetes. 2000;49(5):827-831

39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M. Etal, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centrepapproach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Care. 2015;38(1):140-9

40.Aslan M, Orhan N. Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler ve Gıda Destekleri. Mised 2010; 23(24): 27-38

41. http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com

42. G M Husain, P N Singh V Kumar. Beneficial Effects of a standardized Hypericum Perforatum Extract in Rats With Experimentally İnduced Hyperglycemia. Drug Disc Ther.2009;Oct;3(5):215-20.

43. Arokiyaraj S, Balamurugan R, Augustian P. Antihyperglycemic effect of Hypercum perforatum ethl acetate extract on streptozotocin induced diabetic rats. Asian Pac J Trop Biomed. 2011;1(5):386-90.

44. Tanker M, Tanker N. Farmakognozi Cilt1-2. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1991

45. Yeşilada E, İyileştiren Bitkiler, Hayy Kitap 1. Baskı, İstanbul, Ekim 2012; 129-141

46. Arshadi S, Azabayjani MA, Hajaghhlipor F, Yusof A, Peeri M, Bakhtiyari S, Stannard RS, Osman NA, Dehghan F. Evaluation of Trigonella foenum-graecum extract in combination on type 2 Diabetic rodents. Food Nutr Res. 2015;59:29717

47. Baliga MS, Paltty PL, Adnan M, Naik TS, Kamble PS, et al. Anti-diabetic Effects of Leaves of Trigonell foenum-graecum L. (Fenugreek): Leads from Preclinical Studies. Journal of Food Chemistry abnd Nanotechnology. 2017; 3(2):67-71.

48. SanzP. AMP- activated protein kinase: structure and regulation. Current Protein&Peptide Science. 2008;9(5): 478-95

49. Al-Hadde A, Aqel M, Hasan Z. Hypoglycemic effectes of the volatile oil of Nigalla sativa seeds. Pharmaceutical Biology. 2008; 31(2);96-100

50. Wienkötter N, Höpner D, Schütte U,et al. The effect of negllone an thymoqinone on inhibiting trache contration oand mucociliary clearance. Planta Medica. 2008;74(2): 105-8

51. Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streototocin-nicotinamide induced diabetic rats. Life Science 2009;85 (23-26):830-4

52. Kante M, Meral I, Yener Z et al Partial regenet-ration/proliferation of the betacellsin the islets of langerhans by Nigella sativa L. in streptozotocin-induced diabetic rats. The tojoku Journal of Experimental Medicine. 2003;201(4):213-9

53. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N. et al, Acute and chronic taxicity of nigella sativa fixed oil. Phytomedicine. 2002;9(1):69-74

54. Meddah B, Ducroc R, El Abbes Faouzi M, Eto B, Mahraoui L, Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Cherrah Y, Haddad PS. Nigella sativa inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. J Ethnopharmacol. 2009;121:(3):419-24

55. El SN, Karakaya S. Olive tree(olea eurpeae) leaves; potential beneficial effects on human health. Nutrition Reviews. 2009;67(11):632-8

56. Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S,Shebani V, Abbasnejad M. Rasoulian B Hjaialazdeh Z, Afrazi S. Olive leaf extract early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies. Journal of Ethnophamacolgy. 2011;136(1): 188-96

57. Sato H, Genet C, Strehle A, Thomas C, Lobstein A, Wagner A, Mioskowski C, Auwerx J, Saladin R. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from Olea eurpaea. Biochemical and Biophysical Research Communications.2007;362(4) :793-8

58. Governa P, Baini G, Borgonetti V, Cettolin G, Gischetti D, Magnano AR, Miraldi E, Biagi M. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A review. Molecules. 2018;23(1):105

59. Xu X, Shan B, Liao C.H, Xie J.H, Wen P.W, Shi J.Y. Anti-diabetic properties of Momordica charantia L. polysaccharide in alloxon-induced diabetic mice. İnternational Journal of Biological Macromolecules. 2015;81:538-43

60. Hafizur RM, KabirN, Chisti S. Modulation of pancreatic B-cells in neonatally streptozotocin-induced type 2 diabetic rats by the ethanolicextract of momordica charantia fruot pulp. Nat Prod Res. 2011;25(4)4:353-67.

61. Qin B, Dawson HD, Schoene NW, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamompolyphenols regulate multıple metabolic pathways involved in insülin signalling and intestinal lipoprotein matabolism of smalisntestinalentercytes. Nutrıtion.2012;28(11-12)1172-9

62. Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting glucose:metaanalysis. Journal of Medicinal Foods. 2011;14(9):884-9

63. Bingöl FN,Akbulut G. Tip 2 diabetes Mellitus ve Tarçın. Bozok Tıp Dergisi. 2012;3:39-46

64. Shşhabudeen HMS, Priscilla DH, ThıRumurugan K..Cinnamon extract inhbits a-glucosidase activity and dampens postprandiyal glucose excursion in diabetic rats. Nutrition & Metabolism. 2011;8(1):46

65. Kim SH, Choung SY. Antihyperglycemic and antihyperlipdemic action of cinnamomi Cassiae extract in C57BL/Ks db/mice. Arch Pharm res. 2010;33(2):325-33

66. Kim JY, Ok HM, Kim J, Park Sw, Kwon SW, Kwon O. Mulberry leaf extrat improves postprandiyal glucos response in prediabetic subjects: A randomized, double-blind placebo- controlledtrial. Journal of Medicinal Food. 2015;18(3):306-13

67. Krol E, Jeszka-Skowron M, Krejpcio Z, Flaczyk E, Wojciak RW. The Effect of Supplementary Mulnerry Leaf Extracts on The Trac Element Status (Fe, Zn and Cu)

in Raltion to Diabetes Management and Antioxidant İndices in Diabetc Rats. Biological Trace Element Research. 2016;174(1):158-165

68. Phimarn W,Wichaiyo K, Silpsavikul K, Sungthong B,Sarmunee K. A metaanalysis of efficacy of morus alba Linn. To improve blood glucoes and lipid profile. Eurpean Journal Of Nur-trition. 2017;56(4):1509-21
69. Tian S, Tang M,Zhao B. current anti-diabetes mechanisms and clinical trial susuing Morus alba L. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences. 2016;3(1):3-8
70. Naowaboot J, Pannanhpettch P, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, Kukongviriyapan U. Antihyperglycemic, Antioxidant and Antiglycation Activities of Mulberry Leaf Extract in Streptozotocin-induced Chronic Diabetic Rats. Plant Foods Hum Nutr. 2009;64(2):116-21
71. Carella AM, Marnelli T, Melfi tano A, Di Pumpo M, Conte M, et al. Hypoglycemia by Ginseng in type2 Diabetic Patient: Case Report. Highpubs Obesity, Diabetes and Metabolic Syndrome. 2017;1:001-6
72. Gillis CN. Panax ginseng pharmacolgy : a nitric oxide link. Biochemical Pharmacolgy. 1997;54(1):1-8
73. Mansoor M, Ashok K, Rao S.Phytochemical screening and hypoglycemic effect of Artmisi dracunculus L. International Journal of Advances in Pharmacy Medicine and Bioallied Sciences. 2015;3(29:93-97
74. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic Review of Herbs and Dietary Sublements for Glycemic Control in Diabetes Care 2003;26:4
75. ModakM, Dixit P. Londhe J, Ghakadbi S, Devasgyam TP. Indian Herbs and Herbal

Drugs Used for the Treatment of Diabetes. J Clin Biocherm Nutr 2006;40:40:163-171

76. Demirezer Ö. FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler (2. baskı), Ersöz T, Saraçoğlu İ, Sener B, MN Medikal& Nobel Tıp Kitabevi, 2011:21-705
77. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Beneficial effects of Soyphytoestrogen intake in post menopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25: 1709-17-14
78. Chambers Bk and Camire ME. 2003, 'Can Cranberry supplementation Benefit Adults with Type 2 Diabetes', American Diabetes Association
79. Roman-Ramos R, Flores Saenz JL, Alarcon-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effetc of some edible plants. J. Ethnopahmacol 1995 Aug11;48:(1):25-32
80. Dhandapani S, Subramanian VR, Rajgopsl S, Namasivayam N. Hypolipidemic Effect of Cumınum cyminum L. on Alloxan-induced Diabetic rats. Pharmacol res 2002;46:(3):251-5
81. Özbek H. Foeniculum Vulgare Miller (Rezene) Meyvesi Uçucu Yağının Lethal Doz (LD50) Düzeyi ve Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması. Van Tıp Dergisi 2002;9:(4):98-103
82. Mukherjee PK, Maiti K, Mukherjee K, Houghton PJ. Leads from Imdian medicinial plants with hypoglycemic potentials. Journal of Ethnopharmacology 2006;106:1-208
83. Kim JL, Bae CR, Cha YS. Helianthus tuberosus Extract Has Anti-diabetes Effects in HIT-T15 Cells. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutition 2010;39

:(1):31-35.

84. Aslan M, Orhan N, Deliorman Orhan D, Ergun F. Hypoglycemic activity and anti-oxidant potential of some medicinal plants traditionally used in Turkey for diabetes. Journal of Ethnopharmacology. 2010;128:384-389.

85. Bnouham M, Merhfour F, Ziyyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A. Anthyperglycemic activity of the aqueous extract of Urtica dioica. Fitoterapia 2003;74:677-681.

86. Kayaalp Oğuz. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. cilt 13. Baskı, s:1079-1101

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ahmet	**Soyadı**	GÜRKAN
Doğum Yeri	Diyarbakır	**Doğum Tarihi**	27.02.1985
Uyruğu	TC	**Tel**	0505 649 92 16
E-posta	eczahmetgurkan@hotmail.com	**ORCID NO**	0000-0003-0949-7087

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Diyarbakır Anadolu Lisesi	2003

İŞ DENEYİMİ

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
Eczacı	Eylül Eczanesi	12

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
62.50								

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı			

10.EKLER

10.1.Etik Kurul İzin Form

T.C.DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(DÜHADEK)

ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	TOPLANTI SAYISI
25.01.2018	1	1

KARAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Hasan AKKOÇ 'un** yürütücüsü olduğu Ecz. Ahmet GÜRKAN. Ecz. Emre UYAR, , Doç. Dr. İlker KELE, Prof.Dr. Engin DEVECİ'nin ve Prof. Dr. Meral ERDİNÇ'in yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, **"Diyabetes mellitus tedavisinde sık kullanılan fitoterapötiklerin etkilerinin karşılaştırılması"** başlıklı **2017/19** protokol numaralı çalışma;

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Sıçan	Erkek	80	8 Hafta/200-250 g

Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Beran YOKUŞ
(BAŞKAN)

Prof. Dr. Ebru İNCE BOSTANCI
(ÜYE)

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA
(ÜYE)

Doç. Dr. Selçuk PUNİK
(ÜYE)

Öğr. Mehmet Yavuz KAHRAMAN
(ÜYE)

Doç. Dr. Hasan AKKOÇ
(ÜYE)

Doç. Dr. Ramazan DEMİREL
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Ulaş ALABALIK
(ÜYE)

Doç. Dr. Mehmet Hüseyin ALKAN
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Feray ALTAN
(ÜYE)

Av. Abdullah YAVUZ
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Akın KOÇHAN
(ÜYE

Veteriner Hekim Ilyas ALAK
(ÜYE)

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Sur /DİYARBAKIR
E-posta: dusam@dicle.edu.tr **Sekreterya:** 0 412 248 8431 (3956) **Vet.Hekim:** 0 412 2488001-16 hat (4423)

10.2.Tez İntihal Raporu

10.2.Tez İntihal Raporu

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK BEYAN FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Ahmet GÜRKAN
ÖĞRENCİ NO	13856304
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2019-2020
YARIYIL	☐ Güz ☒ Bahar
ANABİLİM DALI/BİLİM DALI	Tıbbi Farmakoloji
PROGRAM	Doktora
TEZ BAŞLIĞI	DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE SIK KULLANILAN FİTÖTERAPÖTİKLERİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	65
BENZERLİK ORANI	%19
RAPORLAMA TARİHİ	30/06/ 2020

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 65 sayfalık kısmına ilişkin, 30/06/2020 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %19 'dır. Uygulanan filtrelemeler:

☒ Kabul/Onay sayfaları hariç,

☒ Kaynakça hariç

☐ Alıntılar hariç/dâhil

☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Ahmet GÜRKAN

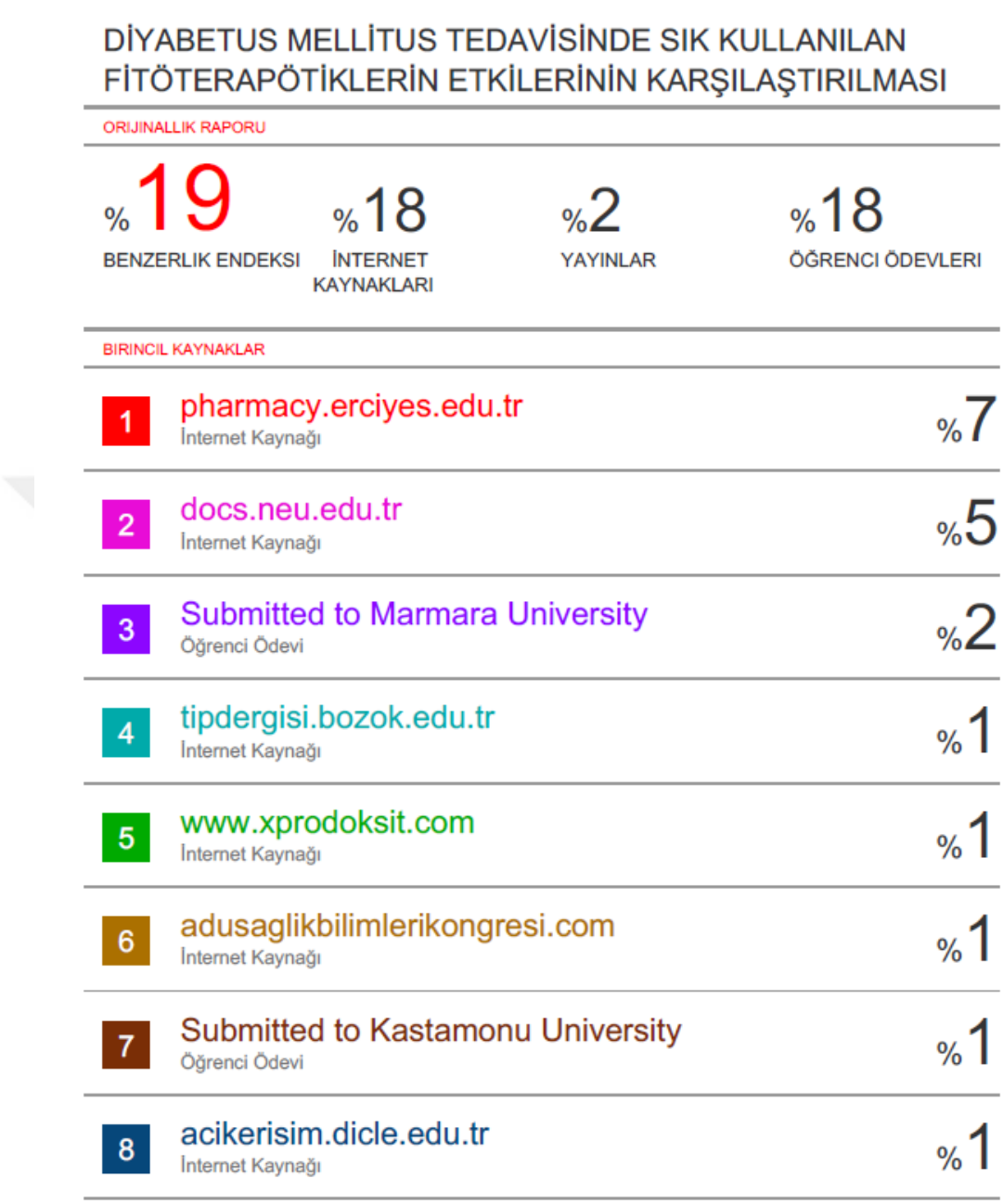
Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğunu bilgilerinize arz ederim.

Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

TEZ DANIŞMANI

64

11.ORJİNALLİK RAPORU



DİYABETUS MELLİTUS TEDAVİSİNDE SIK KULLANILAN FİTÖTERAPÖTİKLERİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%19	%18	%2	%18
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	pharmacy.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	%7
2	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	%5
3	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	%2
4	tipdergisi.bozok.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.xprodoksit.com İnternet Kaynağı	%1
6	adusaglikbilimlerikongresi.com İnternet Kaynağı	%1
7	Submitted to Kastamonu University Öğrenci Ödevi	%1
8	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1