



T.C.

ERZİNCAN BİNALI YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ALLOXAN İLE İNDÜKLENEN DİYABETLİ RATLAR
ÜZERİNE KARAMUK (*Berberis crataegina* DC.) ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Rabia YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERZİNCAN

2022

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ALLOXAN İLE İNDÜKLENEN DİYABETLİ RATLAR
ÜZERİNE KARAMUK (*Berberis crataegina* DC.) ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Rabia YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet AKTAŞ

ERZİNCAN

2022

Bu tez Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından TYL-2021-775 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Rabia YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ BEYANI.....	I
TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT..	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.....	4
2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	5
2.3. Diabetes Mellitus'un Etyopatogenezi	8
2.4. Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi.....	9
2.5. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	11
2.5.1. Glikolize Hemoglobin (HbA1c).....	11
2.5.2. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT).....	11
2.6. Diyabet Komplikasyonları	12
2.6.1. Akut Komplikasyonlar	12
2.6.2. Kronik Komplikasyonlar.....	12
2.7. Diyabet Tedavisi	13
2.7.1. Eğitim.....	13
2.7.2. Diyet.....	13
2.7.3. Egzersiz	14
2.7.4. İnsülin Tedavisi	14
2.7.4.1. İnsülin Yapısı	15
2.7.4.2. İnsülin Metabolizması	17
2.8. <i>Berberis crataegina</i> DC.	18
2.8.1. <i>Berberis crataegina</i> DC.'nin Farmakolojik Özellikleri	19
2.9. Alanin Aminotransferaz (ALT).....	21
2.10. Aspartat Aminotransferaz (AST)	22

2.11. Alkalen Fosfataz (ALP)	23
2.12. Alloksanın Yapısı ve Etki Mekanizması.....	23
3.MATERYAL VE METOD	25
3.1. Materyal	25
3.1.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	25
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
3.2. Metod	26
3.2.1. <i>Berberis crataegina</i> DC. Bitkisinin Toplanması, Kurutulması ve Ekstraksiyonu	26
3.2.2. Ratların Temini ve Bakımı.....	28
3.2.3. Ratlarda Diyabet Oluşturma.....	28
3.2.4. <i>Berberis crataegina</i> DC. Ekstresinin Uygulanması	29
3.3. Serumda Yapılan Analizler	30
3.3.1. İnsülin Ölçümü.....	31
3.3.2. ALT, ALP, AST Ölçümü	31
3.3.3. Kan Glukozunun Ölçümü	31
3.3.4. HbA1c Ölçümü	32
3.4. Doku Analizleri.....	32
3.5. İstatiksel Analizler	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Karaciğer Enzimleri ile İlgili Bulgular	34
4.2. Serum İnsülin Değerleri ile İlgili Bulgular	38
4.3. Kan Glukozu ile İlgili Bulgular.....	40
4.4. HbA1c ile İlgili Bulgular	41
4.5. Histopatolojik Bulgular.....	42
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR	53
EKLER	77
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu.....	77
ÖZGEÇMİŞ	78

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

$\bar{X}$	: Ortalama
%	: Yüzde
<i>StD</i>	: Standart Sapma
IQR	: Çeyreklikler
μg	: Mikrogram
mmol/L	: Milimol/Litre
mg/dl	: Miligram/desilitre
mU/L	: Miliünite/Litre
gr	: Gram
kDa	: kilodalton
°C	: Santigrad
Cm	: Santimetre

Kısaltmalar

ALP	: Alanin Aminotransferaz
ALT	: Alkalen Fosfataz
AMPK	: Adenozin Monofosfat ile Aktive Olan Protein Kinaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATADEM	: Atatürk Üniversitesi Tıbbi Uygulama ve Araştırma Merkezi
BBR	: Berberin
<i>B.crataegina</i>	: <i>Berberis crataegina</i> DC.
BC III	: <i>Berberis crataegina</i> DC. Su Ekstresinin 600 mg/kg Dozu Uygulanan Kontrol Grubu
CPEPTİD	: Bağlanan Peptid
DK	: Diyabetli Kontrol Grubu
DM	: Diabetes Mellitus

DM+BC I	: <i>Berberis crataegina</i> DC. Su Ekstresinin 150 mg/kg Dozu Uygulanan Grup
DM+BC II	: <i>Berberis crataegina</i> DC. Su Ekstresinin 300 mg/kg Dozu Uygulanan Grup
DM+BC III	: <i>Berberis crataegina</i> DC. Su Ekstresinin 600 mg/kg Dozu Uygulanan Grup
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilen daimin tetraasetik asit
ELİSA	: Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi
GLUT2	: Glukoz Transport Proteini
GLP-1	: Glukagon Benzeri Protein-1
GRAS	: Genellikle Güvenli Bitkiler
HbA1c	: Hemoglobin A1c
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
IR	: İnsülin Direnci
INS	: İnsülin Seviyesi
KAH	: Kroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik asit
NPH	: Nötr Protamin Hagedorn
OGGT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RPM	: Dakikada Devir Sayısı
TCF7L2	: Transkripsiyon Faktörü 7 Benzeri 2
SIRT1	: Sirtuin-1
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 3.1. Çalışma planı.....	30
Tablo 4.1. Karaciğer ALP değerleri.....	35
Tablo 4.2. Karaciğer AST değerleri.....	36
Tablo 4.3. Karaciğer ALT değerleri	38
Tablo 4.4. Serum insülin değerleri.....	39
Tablo 4.5. Kan glukoz değerleri	40
Tablo 4.6. HbA1c değerleri	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. İnsülin hormonunun yapısı	16
Şekil 2.2. İnsülin sentezi	17
Şekil 2.3. <i>Berberis crataegina</i> DC.....	19
Şekil 3.1. Bitkinin kurutulması	27
Şekil 3.2. Bitkinin öğütülmesi ve süzülmesi.....	27
Şekil 3.3. Sıvı ekstraktan suyu uzaklaştırma işlemleri	28
Şekil 4.1. Grupların ALP aktiviteleri.....	35
Şekil 4.2. Grupların AST aktiviteleri.....	37
Şekil 4.3. Grupların ALT aktiviteleri.....	38
Şekil 4.4. Grupların serum insülindeğerleri.....	40
Şekil 4.5. Grupların HbA1c değerleri (%).....	42
Şekil 4.6. Böbrek dokusunda hematoksilin-eozin boyaması	43
Şekil 4.7. Karaciğer dokusunda hematoksilin-eozin boyaması	44

ÖZET

Alloxan ile İndüklenen Diyabetli Ratlar Üzerine Karamuk (*Berberis crataegina* DC.) Etkisinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: *Berberis* türlerinde bulunan Berberinin, glukoz metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı *Berberis crataegina* DC. bitkisinin köklerinden elde edilen ekstraktın alloxan ile oluşturulan diyabetli ratlar üzerindeki etkilerini incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 36 Albino Wistar erkek rat kullanıldı. Ratlar her grupta 6 adet olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Gruplar; 1. Sağlıklı kontrol grubu, 2. Diyabetli kontrol grubu, 3. Sağlıklı ve *Berberis crataegina* DC. su ekstresinin 600 mg/kg uygulanan grup, 4, 5 ve 6. gruplar diyabetli ve farklı dozlarda (dördüncü gruba 150 mg/kg, beşinci gruba 300 mg/kg, altıncı gruba 600 mg/kg) *Berberis crataegina* DC. su ekstresi uygulanan grup olarak belirlendi. 1. ve 2. grup hariç, diğer gruplara 19 gün intragastrik gavaj ile su ekstresi verildi. 5, 10 ve 19. günlerde ratların kuyruk veninden alınan kanlarda glukoz ölçümleri yapıldı. 19. günün sonunda ratlar sakrifiye edilerek alınan böbrek ve karaciğer doku örnekleri biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Yapılan biyokimyasal analizler sonucunda diyabetli tedavi gruplarının ALP, AST, ALT, HbA1c, serum insülin, kan glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.005$) azalma görüldü. Bitki ekstresinin artan dozuna bağlı olarak antihiperglisemik etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Özellikle yüksek doz gruplarında böbrek ve karaciğer dokularında istatistiksel olarak ($p<0.05$) iyileştirici etkilerin olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: *Berberis crataegina* DC. kökü su ekstresinin diyabetin meydana getirdiği komplikasyonlar üzerine olumlu etkisi olduğu tespit edildi. Yapılacak ileri düzey çalışmalarla desteklenmesi halinde bu bitkinin yeni sentezlenecek anti-diyabetikler için bir kaynak olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Alloxan, Berberin, *Berberis crataegina* DC., Diabetes mellitus

ABSTRACT

Investigation of The Effect of Barberry (*Berberis crataegina* DC.) on Rats with Alloxan Induced Diabetes

Introduction and Aim: Berberine in *Berberis* species is known to have a regulatory effect on glucose metabolism. The aim of this study is *Berberis crataegina* DC. the aim of this study is to examine the effects of the extract obtained from the roots of the plant with alloxan on diabetic rats.

Materials and Methods: 36 Albino Wistar male rats were used in our study. Rats were divided into 6 groups, 6 in each group. Groups; 1st healthy control group, 2nd the diabetes control group, 3th healthy and *Berberis crataegina* DC. 600 mg/kg of the water extract was applied to the group, 4th, 5th, and 6th groups with diabetes and at different doses (150 mg/kg to the 4th group, 300 mg/kg to the 5th group, 600 mg/kg to the 6th group) *Berberis crataegina* DC. water extract was determined as the applied group. Except for the 1st and 2nd groups, water extract was given to the other groups by intragastric gavage for 19 days. On the 5th, 10th and 19th days, blood glucose measurements were made from the tail vein of the rats. Finally, the rats have sacrificed, kidney and liver tissues were taken and examined biochemically and histopathologically.

Results: As a result of the biochemical analyzes, a statistically significant ($p < 0.005$) decrease was observed in the ALP, AST, ALT, HbA1c, serum insulin, and blood glucose levels of the diabetic treatment groups. It has been determined that the plant extract has an antihyperglycemic effect depending on the increasing dose. It was observed that statistically ($p < 0.05$) curative effects were observed in kidney and liver tissues, especially in high-dose groups.

Conclusion: *Berberis crataegina* DC. was determined that the root water extract had a positive effect on the complications caused by diabetes. We believe that this plant can be a source for newly synthesized anti-diabetics if supported by advanced studies.

Keywords: Alloxan, Berberine, *Berberis crataegina* DC., Diabetes mellitus

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), pankreas bezi tarafında üretilen insülin hormonu miktarının yetersiz olması veya yeterli miktarda üretildiği halde insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması durumunda ya da her iki durumda gelişen hiperglisemi özellikli metabolik bir hastalıktır (1). Görülme sıklığı her yıl artış göstermektedir. Diyabet hastalarında meydana gelen birçok komplikasyonlar hastaların hayatını tehdit edebilecek derecede etkili olmaktadır (2). DM; Tip I diyabet (T1DM), tip II diyabet (T2DM), gestasyonel diyabet ve diğer sebeplere bağlı spesifik diyabetler olmak üzere başlıca dört grupta sınıflandırılır (3). En yaygın görülen grup T2DM türüdür (4). T2DM spesifik olarak yetersiz insülin salgılanması ve insülin direncinin (IR) sebep olduğu yağ ve glukoz metabolizma bozukluklarını ifade eder. IR insülinin kas, karaciğer ve yağ dokuları gibi periferik hedef dokulara karşı duyarlılıkta azalma, insülin bağımlı glukoz alımı ve kullanımında ki etkisini ifade eder (2). T1DM türü, otoimmün veya başka sebeplere bağlı olarak, pankreas β -hücrelerinin yıkımıyla gelişen, β -hücrelerinden salınan insülin hormonunun eksikliği ile meydana gelen insülin bağımlı diyabet grubu olup, T2DM türünden daha seyrek görülmektedir (5). İnsülin eksikliği ya da insülin direnci, protein, yağ ve karbohidrat metabolizmaları gibi birden fazla faktör diyabet oluşumuna sebep olan yüksek kan şekeri düzeyini etkilemektedir (3).

Kaynaklarda diyabetik hastalarda lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikal miktarları sağlıklı bireylere göre büyük bir artış gösterdiği belirtilmektedir. Serbest radikaller hücrelerde faydalı olan biyomoleküllerin işlevlerini yerine

getirmesine engel olmaktadır. Serbest radikallerin zararlı etkilerini durdurmak amacıyla vücutta antioksidan sistemler geliştirilmiştir. Ancak bu sistemler vücutta korumada her zaman yeterli olamamaktadırlar. Bu sebeple oksidatif stres kaynaklı hastalıklarda dışarıdan antioksidan ilavesi gerekebilmektedir (6). Oksidatif stres, farklı mekanizmalarla insülin direncini bozarak diyabet oluşumuna yol açabilir (7). Diabetes mellitus’da oksidatif stresin artmasıyla serbest radikal oluşumunda da bir artış meydana gelir. DM’de ki artışa rağmen antioksidan üretiminin azaldığı ifade edilmektedir. Serbest radikal konsantrasyonunda ki artış diyabetin önemli komplikasyonlarından birini oluşturmaktadır (6).

Diyabet tedavisinde henüz etkili bir sonuca ulaşamamıştır. Uzun süreli anti-diyabetik ilaçlar kullanılmasına rağmen etkili bir sonuç vermemesinin yanı sıra bu ilaçlar kalp hastası, böbrek hastası ve hepatik disfonksiyonu olan kişilerde kullanılamamaktadır. Bu yüzden diyabet tedavisinde etkili ve etkisini uzun süre devam ettirme gücüne sahip yeni anti-diyabetik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (8). Geleneksel tıpta hastalıkların tedavisinde bitkiler önemli bir değere sahiptir. Genellikle güvenli bitkiler (GRAS) olarak kabul edilen bitki türleri anti-hiperglisemi, anti-inflamasyon, anti-oksidasyon ve anti-obezite gibi özelliklerinden dolayı hastalıkların tedavisinde kullanılmışlardır. Bu özelliklere sahip olan *Berberis* türleri diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılmışlardır (9). *Berberis* türlerinde mineraller, vitaminler, polifenoller, alkaloidler, antosiyaninler, flavonoidler, terpenoidler ve saponinler gibi birçok bileşik mevcuttur. Bu bileşiklerden en aktif olanı berberindir (BBR). BBR benzil izokinolin alkaloid grubuna ait bir kuaterner amonyum tuzudur. Bu maddenin diyabet ve diğer birçok metabolik hastalıklara karşı oldukça

etkili olduğu bildirilmiştir (3). Bu bileşiğin antihiperglisemik etkisi ilk defa 1986 yılında keşfedilmiştir. BBR'nin glukoz metabolizmasını düzenlemesi; intestinal glukagon benzeri protein-1 (GLP-1) sekresyonunu teşvik etme, hepatik düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü mRNA ekspresyonunu artırma ve glukoz taşıyıcısının miktarını artırma gibi birçok mekanizma ve sinyal yolakları ile olmaktadır (10-12). BBR'nin antioksidan aktivitesi, antioksidan enzimlerde meydana gelen değişikliklerin fark edilmesiyle anlaşılmıştır. BBR'nin birden fazla antioksidan aktiviteye sahip bir deasetilaz olan sirtuin-1 (SIRT1) enziminin ekspresyon seviyesinde artışa sebep olduğu bildirilmektedir. BBR, hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS)  retiminde ana kaynak olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın ekspresyonunu azaltarak oksidatif stresi azaltır (7).

Berberis türlerinin yaprak, meyve, kabuk ve kökleri Anadolu'da şeker hastalığı, soğuk algınlığı, göz hastalıkları, romatizma şik yetleri, sindirim ve solunum yolu şik yetlerinde ve ateş düşürücü olarak sıklıkla kullanılmıştır (13). Bizim  alışmamızda kullandığımız *Berberis crataegina* DC. C vitamini, organik asitler ve antosiyanin içermektedir. *Berberis crataegina* DC. kök ve meyveleri sarılık, böbrek sancıları ve şeker hastalığının tedavisinde kullanımının dışında, yara iyileştirme özelliğinden ötürü de kullanıldığı bildirilmektedir (14). Bu bilgilerden yola çıkararak yaptığımız bu çalışmada *Berberis crataegina* DC. bitkisinin diyabet üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus Dünyada görülme sıklığı gittikçe artan evrensel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (15). Diabetes mellitus, pankreastan yetersiz insülin hormonunun salgılanması ya da hiç salgılanmamasına bağlı olarak protein, yağ ve karbohidrat metabolizma bozukluklarıyla kan damarlarının yapısındaki bozukluklar sonucu meydana gelen kronik bir hastalıktır (16). Öte yandan diyabet gerek kronik gerekse akut komplikasyonları sebebiyle hayat boyu devam eden ve hayat kalitesini düşüren yüksek maliyetli toplumsal bir hastalık haline gelmiştir (17,18).

2.1. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Dünyada sıklığı hızla artan diabetes mellitus, çocukluk yaşları da dâhil olmak üzere her yaşta görülebilen ve hayat boyu devam edebilen bir hastalıktır. Dünyada her yıl 7 milyon kişinin diyabet hastası olabileceği ve ölümlerin ise 3.8 milyonunu DM sebebiyle olabileceği bildirilmektedir. DM'nin küresel ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer aldığı bildirilmektedir. DM, prevalansının sürekli artış göstermesinden dolayı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önemli bir sağlık sorunu olduğu belirtilmiştir (19,20). 2007 yılında en fazla diyabet hastası olan ilk beş ülke Hindistan (40.9 milyon), Çin (39.8 milyon), ABD (19.2 milyon), Rusya (9.6 milyon) ve Almanya (7.4 milyon)'dır. Aynı yılda yetişkin nüfus arasında ise en yüksek DM görülme sıklığı olan ilk beş ülke Nauru (%30.7), Bahreyn (%15.2), Birleşik Arap Emirlikleri (%19.5), Suudi Arabistan (%16.7), Kuveyt (%14.4) olduğu belirtilmektedir (20). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda DM insidansı %7.2 olarak tespit edilmiştir. 2010 yılında yapılan çalışmalarda ise prevalansın

%13.7'ye kadar çıktığı bildirilmektedir (21). Diyabetli olan kişilerin erken ölüm riski diyabetli olmayan kişilere göre daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Diyabet hastalarının tahmini hayat süreleri 10-15 yıl daha kısa olabileceği bildirilmektedir (22).

T1DM insidansı ırk, yaş, mevsim ve coğrafi bölge farklılıklarından ötürü değişkenlik göstermektedir. T1DM her yaş grubunda görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağının (1-18 yaş) hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında görülme sıklığı daha azdır. Başlangıç yaşı farklılık göstermekle beraber, 5-7 yaş grubu (okul döneminin başlaması ve enfeksiyöz ajanlarla temasın daha fazla olduğu yaşlar) ve pubertal dönemi olan 10-14 yaş gruplarında (büyüme hormonu, emosyonel streslerin ve gonadal steroidlerde artış olduğu yaşlar) görülme sıklığı daha fazladır (23-25). Dünyada en çok görülen diyabet T2DM grubudur (26). Beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, gittikçe artış gösteren sedanter yaşam tarzı, obezite ve hızla artan kentleşmeye bağlı olarak diyabet salgını da artış göstermiştir (27).

2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diabetes mellitus; T1DM, T2DM, gestasyonel DM ve diğer özel DM tipleri olmak üzere başlıca dört sınıfa ayrılır (28).

T1DM:

Otoimmünitenin insülin eksikliğine sebep olduğu, pankreas β -hücre yıkımı sonucunda gelişen diyabet tipidir. İnsuline bağımlı diyabet olarak bilinen bu diyabet türü, çocukluk çağında başlayarak pankreasın β -hücrelerindeki hasar sebebiyle insülinin hormonu üretilmemesi sonucu ortaya çıkar. Bu tip diyabet hastaların %90'ında otoimmün β -hücre yıkımı meydana gelmektedir. Prevalansı tüm diyabet

vakalarının %5.0-%10.0'unu oluşturur (29). En çok görülen semptomları; sık idrara çıkma, susama hissi, ağız kuruluğu, sık acıkma ve ani kilo kaybı gibi durumlardır (30).

Diyabet hastası olan bireylerin kardeşlerinde T1DM genel popülasyona göre yaklaşık 15 kat daha sık görülmektedir (31). Yapılan birçok araştırmada babası diyabet hastası olan bireylerin diyabet olma riskinin annesi diyabet olanlara oranla daha fazla olduğu belirtilmektedir (32).

T2DM:

İnsülin direncinin ve insülin sekresyonunun kaybına bağlı olarak gelişen diyabet tipidir. Tüm DM vakalarının %90'nını oluşturmaktadır. DM'nin bu tipi erişkin veya geç başlangıçlı olarak kabul edilmektedir. Bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin direnci sebebiyle oluşmaktadır. T2DM erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilmektedir. Semptomları T1DM'ye benzerlik gösterir (30). T2DM'de hiperglisemi, başlangıçtaki hücrelerin insüline tam cevap verememesi ile insülin direnci oluşmaktadır. Post reseptör düzeyde hücre-reseptör ilişkisinde bozulmalar oluşarak insülinin kullanımında da bozukluklar meydana gelir. Bu sebeple glukoz hücre içine alınıp kullanılamaz ve sonuç olarak hücre içinde hipoglisemi meydana gelir. İnsülin etkisinin yetersiz olması sebebiyle periferik dokularda glukoz tutulumunda azalmalar olur (33). Bir süre sonra insülin üretiminde bir artış oluşur fakat pankreas beta hücrelerinin talebi karşılayamaması durumunda insülin üretiminde yetersizlik görülebilir (26).

T2DM hastaları endojen insülin salgılayabilmesi sebebiyle ketozise karşı direnç göstermektedirler (34-36). Diyabetin bu türü, kişilerde 40 yaşın üzerinde daha

çok görüldüğü için “ketozise dirençli diabetes mellitus” olarak da adlandırılmaktadır (34,35).

T2DM hastalarının yaklaşık olarak %80’inde orta dereceli bir obezite gözlemlenmiştir (34,35). Bundan dolayı obezliğin insülin reseptör miktarını azaltarak T2DM formunun oluşmasında ana risk faktörü olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür (34,37). Bununla beraber T2DM türünde kalıtsal etkilerinde rol aldığı bildirilmektedir (38).

Gestasyonel DM:

Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde meydana gelen diyabet tipidir. İlk kez gebelikte tanısı konulan veya gebelik sırasında meydana gelen, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama, kişinin insülin ya da diyet tedavisi uygulaması ile ya da glukoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilgili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tanımlanmamış glukoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceğini de kapsar (39,40). Gestasyonel diyabet prevalansı %1-20 arasında değişiklik göstermektedir. Dünya genelinde obezite ve T2DM prevalansındaki artışa paralel olarak gestasyonel diyabet türünde de bir artış görülür (41).

Diğer Nedenlere Bağlı Özel DM Türleri:

β -Hücrelerinin fonksiyonlarının genetik defekti sonucu meydana gelen diyabet, ilaç veya kimyasal ajanların neden olduğu diyabet ve ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olarak meydana gelen diyabet tipleri bu gruba girer (42). Bu diyabet türleri malnutrisyon sebebiyle ve bozulmuş glukoz toleransı ile meydana gelirler.

Malnutrisyonla İlişkili Diabetes Mellitus:

Bu diyabet tipi daha çok gelişmekte olan ülkelerde gençler arasında görülür. Vakaların belli bölgelerde çok fazla sayıda olması ve farklı klinik özelliklerinin olması sebebiyle ayrı bir sınıf olarak değerlendirilmiştir (43).

Bozulmuş Glukoz Toleransı ile Beraber Seyreden Diabetes Mellitus:

Bozulmuş glukoz toleranslı kişilerin plazma glukoz değerleri diyabetin tanı değeri ile normal değerler arasında bir değere sahiptir. Bu kişilerin plazma glukoz konsantrasyonları belirli bir zaman sonra diyabet sınırına yaklaşır. Fakat büyük çoğunluğunda değerler sabit seviyede kalır. Bazı bireylerde ise normal değerlerine geri gelir. Bozulmuş glukoz toleransı sadece OGTT ile ölçülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransının değerlendirilmesi için OGTT'de ikinci saatin sonundaki plazma glukoz konsantrasyonunun 126-200 mg/dL (7-11.1mmol/L) arasındaki değerler esas alınır (44).

2.3. Diabetes Mellitusun Etyopatogenezi

Diabetes mellitus oluşmasında genetik ve çevresel faktörler etkili olmaktadır (6). Dünya genelinde diyabet prevalansı bakımından cinsiyet farklılığı yokken, ülkemizde kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. DM'nin meydana gelmesinde genetik faktörlerin etkisi vardır. DM hastası olan kişilerin yaklaşık %40'nda en az bir akrabasının DM öyküsünün olduğu belirtilmiştir (45). T1DM'de ailevi geçiş T2DM'ye göre daha az görülmektedir. T1DM'si olan bir annenin çocuğundaki risk %2 iken T1DM'si olan bir babanın çocuğundaki risk %6 olduğu belirtilmektedir (46,47).

Normal kilolarından %10–20 ya da daha fazla olan kişilerde DM gelişme riskinin normal kilolu olan kişilere göre dört kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (48). T2DM gelişmesinde obezitenin başlı başına prediyabetik faktör olarak da etkili olduğu kabul edilmektedir (49,50). T1DM genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile meydana gelir. Bu diyabet tipi, pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda çok fazla sayıda beta hücresinin yıkımı sonucunda total insülin yetersizliğine bağlı olarak oluşmaktadır (51).

Artan obezite, sedanter yaşam tarzı, işlenmiş gıdalar, değişen yaşam tarzı ve şeker içerikli içeceklerin aşırı tüketimi diyabet hastalarının sayısında büyük bir artışa sebep olmaktadır. T2DM hastalarda hiperglisemi yavaş geliştiğinden ve genel diyabet semptomlarının ortaya çıkması için gerekli olan ileri düzeyde hiperglisemi oluşmadığından dolayı erken tanı konulamamaktadır (52,53). Hareketsiz yaşam tarzının DM gelişme riskinde artışa sebep olduğu bildirilmektedir. Aktivitenin azaldığı durumlarda vücudun tükettiği enerji miktarı azalacağından ötürü bireyin kilosunda artış riski meydana gelecektir. Bu durum düzensiz kan basıncı, akciğer ve kalp sorunlarına yol açabileceği gibi glukozun etkin bir şekilde kullanımını da engellemektedir (54,55).

2.4. Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi

T1DM'nin önemli sebebi insülin hormonunun seviyesindeki eksiklik ya da yokluğudur. İnsülin karşıtı hormonların aktivitelerindeki artış metabolik farklılıkların oluşmasına da önemli ölçüde sebep olmaktadır. İnsülin eksikliğinde hücre içine glukoz girişi azalmakta ve buna bağlı olarak da hiperglisemi, glikoliz reaksiyonları ve glikojen sentezinde bozukluklar meydana gelmektedir. Ayrıca

lipogenez ve protein sentezi gibi anabolik olaylarda da yavaşlamalar olmaktadır. İnsülin karşıtı hormonların etkinliklerinin artmasıyla katabolik olaylarda artış görülür. Asıl sorunun insülin yetmezliği olmasına rağmen, insülin karşıtı düzenleyici hormonların plazma seviyesindeki artışı ile birlikte etkilerini göstermesiyle meydana gelen hipergliseminin etkin olduğu sıvı ve elektrolit kaybı sonucu elektrolit imbalansı, hiperozmolarite, osmotik diürez ve asidoz gibi metabolik bozukluklar olmasındır. Buna bağlı olarak oluşan hipovolemi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının azalması glukoz ve elektrolit ekskresyon seviyesinin azalmasına sebebiyet verirken organizmanın glukoz yükünü daha fazla arttırarak, hücrel dehidratasyon ve hiperozmolariteye sebep olur. Asidoz ve dehidratasyon santral sinir sistemini etkilenmekte ve komaya varıncaya kadar bilinç bozukluklarına yol açmaktadır (56,57).

İnsülin sekresyonundaki bozukluk T2DM patofizyolojisinin ana etkenini oluşturmaktadır. Normal kan glukoz düzeyini korumak için, insülin duyarlılığına cevap olarak insülin salınımında değişimler meydana gelir. T2DM hastalarında insülin direncini yenmek için insülin salgısı yeteri kadar arttırılamaz (58). Transkripsiyon faktörü 7-benzeri 2 (TCF7L2) genindeki varyasyon, T2DM ile ilişkilidir. TCF7L2 pankreasta glukagonu kodlayan proglukagon geninin bağırsakta ve beyinde glukagon benzeri peptit 1'in (GLP-1) transkripsiyonunu düzenlemekte görev alır. Karaciğerde, TCF7L2 risk allelleri, açlıkta yükselen glukoz salınımı ile ilgilidir. Bunun sebebi düzensiz hepatik glukoz üretimi ve inkretin disfonksiyonu, metformin ve inkretin arttırıcılar gibi mevcut farmakolojik ajanlardır. Günümüzde bu genin işlevini anlamaya yönelik klinik çalışmalarda artış görülmektedir (59-64).

2.5. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Diyabetin teşhisi için 2010 yılından beri başlıca şu kriterler kullanılmaktadır (65):

- HbA1c $\geq$ %6.5 ($\geq$ 48 mmol/mol).
- Rastgele plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dL ($\geq$ 11.1 mmol/L).
- Açlık plazma glukozu $\geq$ 126 mg/dL ($\geq$ 7.0 mmol/dL).
- OGTT venöz plazmada 2 saatlik glukoz $\geq$ 200 mg/dL ($\geq$ 11.1mmol/L).

2.5.1. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

Hemoglobin molekülünün posttranslasyonel modifikasyonları ile birden fazla minör formları oluşur. Bu formlar HbA komponentleri olarak bilinmektedir ve total hemoglobin miktarının yaklaşık %7'sini oluşturur. HbA komponentlerinden en fazla HbA1c bulunur. HbA1c HbA'nın glukozilasyonu ile oluşur. Glukozilasyon, hemoglobin molekülünün β -zincirindeki amino terminal grubunda yer alan valin amino asidine glukoz molekülünün bağlanması ile meydana gelir (66).

2.5.2. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Oral glukoz tolerans testi vücutta glukozun tepkisini ölçen bir testtir. Hücrenin bir karbohidratı kullanma kabiliyeti glukoz tolerans testi ile hesaplanabilir. Bu amaçla; bozulmuş karbohidrat metabolizmasının maksimum seviyede çalışması için hasta 3 gün yüksek karbohidratlı diyetle beslendikten sonra ertesi gün oral yoldan 50–100 gr glukoz verilir. Kan glukoz düzeyi 160–180 mg/dL'ye ulaştığında böbrek eşik değeri aşılmış olur ve glukoz glomerüler filtrattan tamamen absorbe edilemez bunun sonucu olarak glukoz üri meydana gelir (67).

2.6. Diyabet Komplikasyonları

Diabetes mellitus, oluşturduğu komplikasyonlar ile önemli bir morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Kan glukoz düzeylerinde kısa sürede meydana gelen değişimler mortalitesi yüksek akut komplikasyonlara sebebiyet verirken, glukoz düzeylerinin uzun süreli olarak kontrol altına alınamaması kronik komplikasyonlara sebebiyet vermektedir (30,68,69). Kan glukoz yüksekliği ve yetersiz kan dolaşımı zamanla kalbe, böbreklere, beyine, bacaklara, gözlere ve sinirlere zarar vererek iskemik kalp hastalığına, kalp yetmezliğine, böbrek yetmezliğine, görme bozukluğuna, sinir harabiyetlerine, felçlere, bacak kramplarına ve deri lezyonlarına sebep olmaktadır (70).

2.6.1. Akut Komplikasyonlar:

Diabetes mellitusda en sık görülen hipoglisemi akut komplikasyonların başında gelmektedir. Diyabet hastalarında hipogliseminin en önemli sebepleri insülinlerin yanlış uygulanması, yetersiz beslenme ya da insülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaçların yanlış kullanılmasıdır. Hipoglisemi, kan glukoz seviyesinin 50 mg/dL'nin altına düşmesi olarak tanımlansa da çoğu diyabetli hastalarda kan glukoz seviyesi 50 mg/dL'nin üzerinde olduğunda bile hipoglisemi belirtilerini gösterdiğini hissedebilir. Hiperglisemi durumu ve insülin eksikliğinde kanda ve idrarda keton cisimlerinin artışı da akut komplikasyonlardandır (71–73).

2.6.2. Kronik Komplikasyonlar:

Diyabetli hastalarda kronik hiperglisemi komplikasyon oluşumunda önemli bir faktördür. Ancak hangi hücrelerin ve organların hasarına sebep olduğu tam olarak bilinmemektedir. Uzun süre hipoglisemiye maruz kalma, genetik yatkınlık, glisemik

değişkenlik, obezite, oksidatif stres ve çevresel faktörler de kronik komplikasyonların meydana gelmesinde önemli kriterlerdir (74).

2.7. Diyabet Tedavisi

Diyabet hastalarının daha kaliteli bir hayat sürdürebilmeleri için tedavi oldukça önemlidir. Tedavi ile diyabet hastasının kan şekeri düzeyi ayarlanır ve böylece oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi sağlanır veya ortaya çıkan komplikasyonların seyri yavaşlatılabilir. Diyabet tedavisi eğitim, diyet, egzersiz ve ilaç uygulaması programları ile yapılmaktadır. Gerekğinde cerrahi tedavi de uygulanmaktadır.

2.7.1. Eğitim

Diyabetin tedavisinde eğitim diyabetli hastaların bilgi ve deneyimlerini arttırarak olumlu davranış değişiklikleri kazandırmak, böylece metabolik kontrolü sağlayarak oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini yükseltebilmek amacıyla yapılır (75,76). Eğitim ile hastalığın düzenli kontrolü sağlanmış olur ve böylece hasta, diyabetin oluşturabileceği olumsuz etkilere karşı daha iyi korunur, tedavi hataları ve tedavi masrafları azaltılarak tedavinin daha ekonomik olması sağlanır. Ayrıca hastanın kendini daha iyi hissetmesi sağlanmış olur (22). Diyabet-obezite bağlantısının fark ettirilmesi açısından diyabetin tedavi sürecinde eğitimin önemli bir yeri vardır (77).

2.7.2. Diyet

Diyet uygulaması diyabetli bireyin yaşı, boyu, kilosu, fiziksel aktivitesi, kullandığı ilaçlar, beslenme alışkanlıkları ve fizyolojik şartları dikkate alınarak belirlenir (78,79). Obezite, T1DM ve T2DM tedavisinde önemli bir engel teşkil eder.

Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, dislipidemi ve inme gibi diyabetle alakalı komplikasyonların çoğu diyabetin kendisiyle olduğu kadar obezite ile de bağlantılı olduğu tahmin edilmektedir (6). Obez olan kişilerde vücut ağırlığının azaltılması glisemi kontrolünü kolaylaştırmakta, insülin direncini düşürmekte, kan basıncı ve plazma lipid düzeyleri üzerinde olumlu etkiler gözlenmektedir (80).

2.7.3. Egzersiz

Diyabet hastalarında egzersiz oldukça önemlidir. Egzersizin kan şekeri düzeyinin kontrolünü sağladığı, dokuların insüline hassasiyetini arttırdığı, hafif ve orta dereceli hipertansiyonda iyileşmeyi sağladığı, yüksek lipid düzeyini düşürdüğü ve metabolik kontrolü düzenlediği gözlenmiştir (81,82). Düzenli olarak yapılan egzersizin T2DM'ye karşı koruyucu bir özelliğe sahip olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada glukoz toleransının fiziksel aktivitesi fazla olan kişilerde, olmayanlara göre daha iyi sonuçlar gösterdiği belirtilmektedir (83). Düzenli fiziksel aktivitenin insülin direncinde, periferik glukoz alımında ve endotel fonksiyonunda iyileşmeler ve kilo azalmasında faydalı olduğu bildirilmektedir (84).

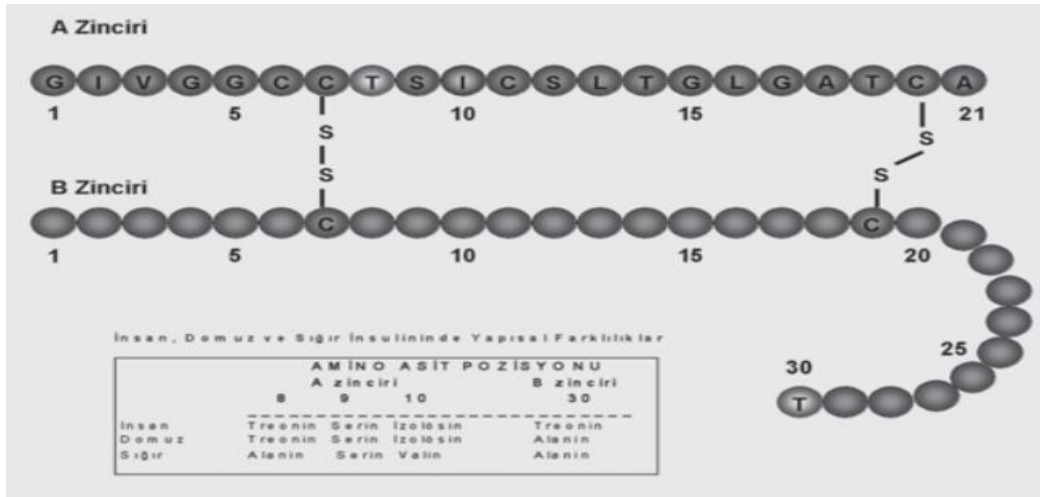
2.7.4. İnsülin Tedavisi

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarının β -hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Diyabetli bireylerde insülin üretilmediği zamanlarda parenteral olarak takviye edilmesi gerekmektedir (85). İnsülin midede etki göstermediği için ağız yoluyla uygulanmaz. Bu sebeple deri altı yağ dokusuna enjekte edilerek kullanılmaktadır. Enjeksiyon bölgesi olarak genellikle kollar, bacaklar ve karın ön duvarı tercih edilmektedir (86). İnsülinin açlıkta dolaşım konsantrasyonu 15-20 mU/L iken postprandiyal durumda 60-80 mU/L'lik konsantrasyon oluşturur (87).

İnsülin nükleik asit, protein, lipid ve glukoz sentezi veya depolanmalarıyla ilgili reaksiyonları stimüle etmektedir (88). İnsülin replasman tedavisinde hipoglisemiye yol açmadan normal fizyolojik insülin profili oluşturulmak istenir. Normal profili oluşturmak için; hızlı etkili insülin analogları (yaklaşık 3 saat), çözünebilir insülin (yaklaşık 6-8 saat), nötr protamin hagedorn (NPH) insülin (12-18 saat), lente insülinleri (yaklaşık 12-24 saat), uzun etkili insülin analogları (yaklaşık 24 saat) ve ultra-uzun etkili insülin analogları (yaklaşık 40 saat) gibi farklı sürelerde etkisini gösteren insülin preparatları kullanılmaktadır (87). İnsülin tedavisinde zamanla bazı kişiler insüline karşı direnç gösterebilmektedir. Böyle durumlarda çok yüksek dozlar uygulanarak tedavi sağlanabilir (86).

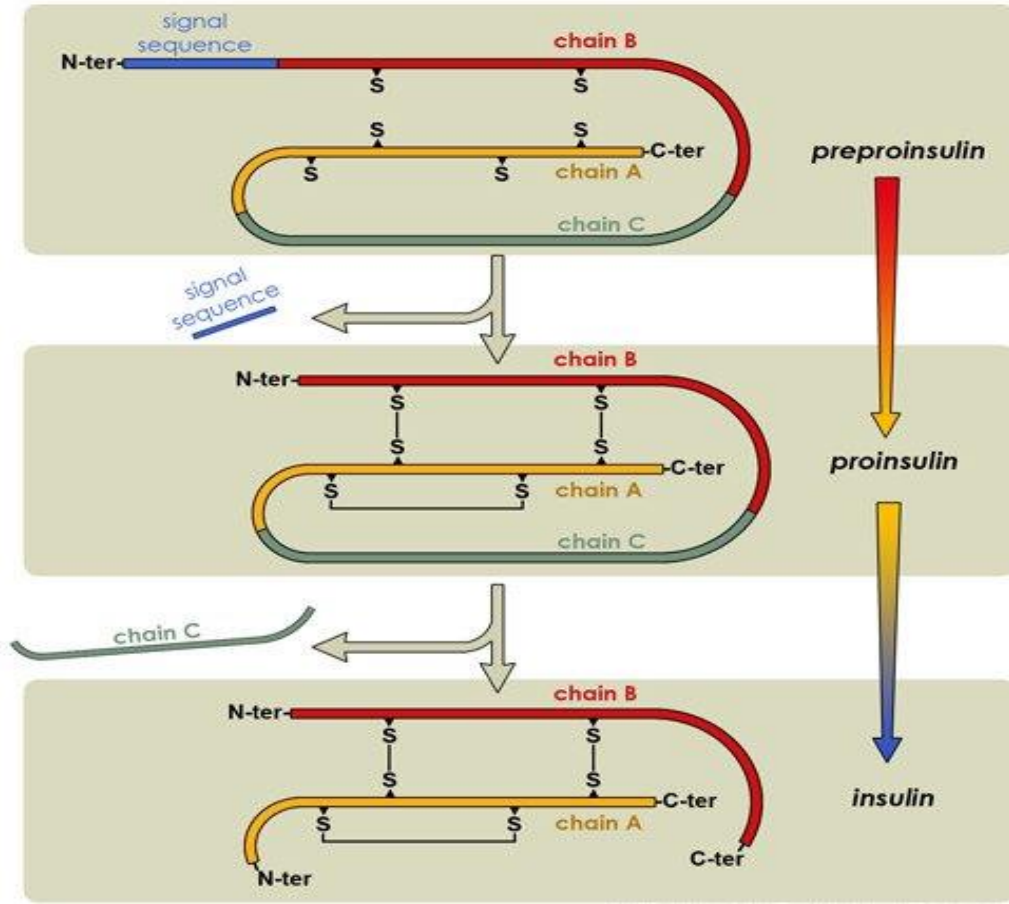
2.7.4.1. İnsülinin Yapısı

İnsülin, 5.8 kilodalton (kDa) molekül ağırlığına sahip, 51 amino asitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. A ve B olmak üzere iki alt birimden yapılmıştır. A zincirinde 21, B zincirinde ise 30 aminoasit vardır. Şekil 2.1’de görüldüğü gibi A ve B zincirleri birbirlerine iki adet disülfid bağı ile bağlanmışlardır. Ayrıca, A zincirinde 6. ve 11. aminoasitleri birbirine bağlayan bir adet de zincir içi disülfid bağı mevcuttur (89-95, 96).



Şekil 2.1. İnsülin hormonunun yapısı.

İnsülin, Langerhans adacıklarının β -hücrelerinde sentezlenir. İlk önce preprohormon olarak sentezlenir. Preprohormon 11.5 kDa ağırlığında olan tek zincirdir. Zincirin amino ucunda 23 amino asitten oluşan bir sinyal dizisi vardır. Bu dizi preprohormonunu endoplazmik retikulumda sentezlenen sisterna bölümüne yönelmesini sağlar. Sisterna bölümünde sinyal dizisi ayrılarak biyolojik aktivitesi insülinde daha az olan 9 kDa molekül ağırlığında proinsülin meydana gelir (Şekil 2.2). Oluşan proinsülin golgi sistemine aktarılır ve burada enzimatik parçalanmaya uğrayarak olgun insülin meydana gelir. Parçalanma karboksipeptidaz B benzeri bir enzim ile tripsin benzeri bir proteaz enzimi tarafından katalizlenir. Parçalanma olayı tripsin ile başlar. Parçalanma gerçekleştikten sonra C-peptidin (bağlantı peptidi) her iki ucundaki bazik aminoasit çiftlerinin karboksipeptidaz B benzeri enzim tarafından parçalanması ile eşit miktarda C-peptid ve olgun insülin molekülü meydana gelir (Şekil 2.2) (92, 97).



Şekil 2.2. İnsülin sentezi.

2.7.4.2. İnsülin Metabolizması

İnsülinin yıkımı plasenta, böbrek ve karaciğer gibi organlar ve plazmada enzimatik olarak gerçekleşmektedir. İnsüline spesifik olan proteaz enzimi fizyolojik pH'da aktivite gösterir. Bu enzim sülfidril bağlarına spesifiktir. Hepatik glutatyon-insülin transhidrogenaz enziminin katalitik etkisiyle A ve B zincirleri arasındaki disülfür köprüleri yıkılır. Birbirinden ayrılan bu iki zincir de proteolitik enzimler tarafından yıkıma uğrarlar (98,99).

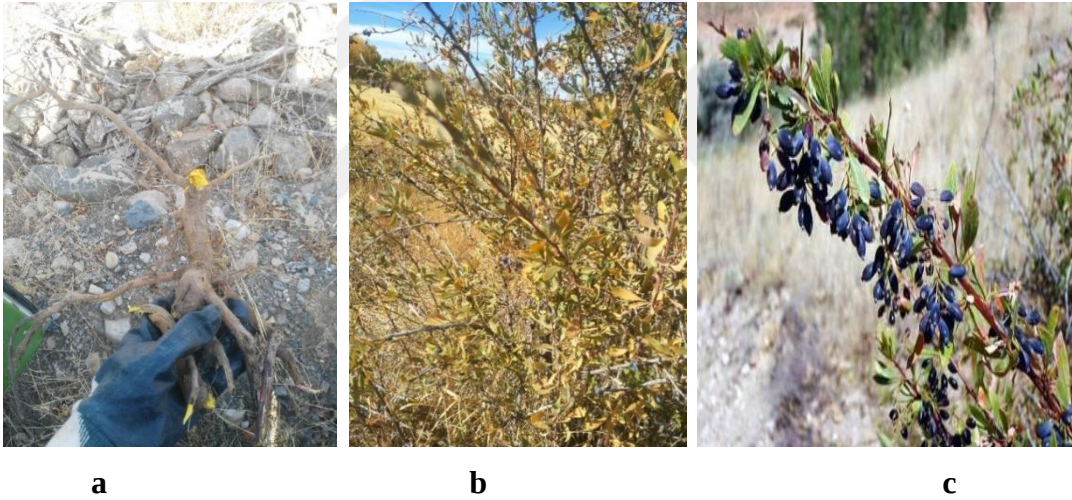
2.8. *Berberis crataegina* DC.

Berberis crataegina (*B. crataegina*) Berberidaceae familyasından *Berberis* cinsine ait bir bitki türüdür. *Berberis* cinsi Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzeydoğu bölgesi, orta ve güney Avrupa'nın birçok bölgesi ve Pakistan'ın kuzey bölgesi de dahil, Güney Asya'da yayılış gösterir. *Berberis* cinsinin Dünyada yaklaşık olarak 500 türü bulunmaktadır (100,101). Türkiye genelinde ise dört türü mevcuttur. Bunlar: *Berberis vulgaris*, *Berberis integerrima*, *Berberis crataegina*, *Berberis cretica* 'dır (102). *Berberis* türlerinden birçok alkaloid izole edilmiştir. Bu alkaloidler arasında berberin, izotetrandrin, berbamin, palmitine ve jatrorrhizin bileşikleri yaygın olarak görülmektedir. Alkaloidler gövde ve köklerin kortikal dokularında bulunmakla beraber en fazla miktarda kökün kabuk kısımlarında bulunurlar. Yaprak sapında düşük miktarlarda bulunurken genç yaprak kısımlarında alkaloidlere rastlanmamıştır (103,104).

Berberis türleri Anadolu'da halk arasında kadıntuzluğu olarak bilinir (105). Bu bitkinin antidepresan, kolagog, spazmolitik, anksiyolitik, analjezik, antipsikotik, antiinflamatuvar ve güçlü skolikidal etkileri olduğu bildirilmiştir (106,107). *Berberis* türlerinin kök kısımları halk arasında diyabet tedavisi için kaynatılarak içilmektedir (108).

Berberis crataegina DC. (*B. crataegina*) Dünya'da kuzey ılıman bölgelerinde ve genel olarak İran ve Türkiye'de yayılış göstermektedir. 800–1500 metre rakımlarda kayalık yamaçlarında ve kurak alanlarda çalılıklar arasında farklı boyutlarda yayılış gösterir. Bitkinin koyu kırmızımsı kahverengi genç sürgünleri vardır. Gövdesi dikenli yapıdadır. Çoğunlukla yaprakların uzunluğu dikenlerden

daha fazladır. Yaprakları 1-4 cm uzunlukta, genellikle ters yumurta şeklinde ve dar bir yapıdadır. Mayıs-haziran aylarında çiçeklenme olur. Elips şekilde olan meyveleri sonbaharda olgunluğa erişince siyahlaşır. Meyveleri bir veya daha fazla çekirdek içeren etli meyve grubundadır. Bazılarında meyveler üzüm salkımı şeklinde bulunurken bazılarında tek tek görülmektedir (Şekil 2.3). Meyvelerinin tadı hafif ekşimsi olup yüksek oranda antosiyanin ve C vitamini ihtiva ederler. Bu bitkinin tüm kısımları çeşitli hastalıkların tedavisi için Dünya çapında geleneksel tıpta sıklıkla kullanılmaktadır. *B. crataegina*’da bulunan berberin (BBR) alkaloidi ve ekstraktları güçlü antifungal ve antidiyabetik aktiviteye sahiptir (109-113).



Şekil 2.3. *Berberis crataegina* DC. yapısı (a) kök; (b) gövde; (c) meyve.

2.8.1. *Berberis crataegina* DC.’nin Farmakolojik Özellikleri

Berberis türlerinde bulunan en aktif madde BBR molekülüdür. BBR benzil izokinolin alkaloid grubuna ait kuaterner yapıda bir amonyum tuzudur. Bu madde diyabet ve diğer bazı metabolik hastalıklara karşı oldukça etkili bir özelliğe sahiptir (3). BBR’nin hipoglisemik etkisi ilk defa 1988 yılında diyabet hastalarında diyare tedavisi için kullanıldığında anlaşılmıştır (114). BBR’nin hipoglisemik etkisinin

moleküler mekanizmalarının nasıl gerçekleştiğini ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Berberinin antidiyabetik etkisinin insülin direncini iyileştirme, insülin salgılanmasını artırma ve dislipidemiği iyileştirme özelliğinde olduğu belirtilmektedir. BBR'nin hipoglisemik etkilerinden başka kısmen ROS benzeri bir etkiye de sahip olduğu ifade edilmektedir (115-117).

BBR'nin, 3T3-L1 adipositlerinde insülinde farklı bir mekanizma yoluyla glukoz taşınmasını uyardığı tespit edilmiştir (118). BBR Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktive etme ve L6, C2C12 ve 3T3-L1 hücre dizilerinde glikolizi indüklemeye ihtimalinin olduğu ifade edilmektedir (119). Ayrıca BBR anti-aritmiler, kolesterol düşürücü ve nitrik oksit (NO) indükleyici özelliklere sahiptir. Bu özelliklerin diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlarda faydası vardır. BBR'nin aldoz redüktaz inhibitör aktiviteleri ve antioksidan özellikleri diyabetik nefropatinin hafifletilmesinde faydalı etkileri mevcuttur (120). BBR lipid ve şeker metabolizması üzerindeki rolü, çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalarda kanıtlanmıştır (120,121).

BBR'nin antioksidan aktivitesi, antioksidan enzimlerde oluşturduğu değişikliklerde fark edilmiştir. BBR sirtuin1 (SIRT1) enziminin ekspresyonunun hızlandırmaktadır. SIRT1 birden fazla antioksidan aktiviteye ve biyolojik aktiviteye sahip bir deasetilazdır. BBR, hücrelerde ROS üretiminde ana kaynak olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), oksidazın ekspresyon hızını yavaşlatarak oksidatif stresi azaltır. Ayrıca BBR böbrek, karaciğer, serum, kalp, pankreas ve merkezi sinir sisteminde oksidatif stresi inhibe eder. BBR'nin oksidatif

stres üzerindeki inhibitör etkisi böbrek hasarına karşı olan aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir (7).

BBR'nin antimikrobiyal aktivitesi bakteriler, protozonlar ve funguslar gibi mikroorganizmalarda görülmektedir. Sülfat düşük dozlarda *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheria*, *Candida tropicalis* ve *Xanthomonas citri*'ye karşı etkileri vardır (122-124). BBR in vitro olarak *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607'ye karşı etkisi ve bu şekilde antitüberküloz ajan olarak önemli bir yeri vardır (125,126).

2.9. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Alanin aminotransferaz (glutamat piruvat transaminaz), protein ve glukozun ara metabolizmasında glutamat ve piruvat oluşturmak için 2-oksoglutarat ve alanin arasındaki tersinir transaminasyonu katalizleyen önemli bir enzimdir. Kasta bulunan ALT, glutamattan bir amino grubunu kullanarak piruvatı amino asit alanine dönüştürür. Alanin dolaşıma girdikten sonra karaciğer tarafından alınır. Hepatositlerdeki ALT ise alanini glukoz yapmak için kullanılacak piruvata geri dönüştürür. Bu sistem, yoğun egzersiz veya açlık gibi stresli koşullar durumunda glukoz regülasyonu için önemli bir yere sahiptir. ALT'nin mitokondriyal izoformunun glukoneogenezde önemli bir yeri vardır (127). ALT, karaciğer hasarı için klinik öncesi toksite araştırmalarında ve insanlarda bir belirteç olarak kullanılmıştır. Serum ALT aktivitesi siroz, ilaç toksisitesi ve viral enfeksiyon gibi karaciğer ile ilgili durumlarda önemli seviyede artış gösterir. Ayrıca çölyak hastalığı, kas hastalığı gibi karaciğer hasarı dışındaki durumlarda serum ALT aktivitesinde artış görülmektedir (128-134). İnsülin direnci ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı

olan bireylerde ALT seviyesinde sıklıkla yükselmeler olur. Bu belirtecin T2DM'nin gelişimini öngördüğü gösterilmektedir (135-137). Pürivik asit ve ketoglutamik asit, L-alanin ve α -ketoglutarat arasında gerçekleşen reaksiyonu katalizlerler. Pirüvik asit NADH ile beraber laktat dehidrogenazın varlığında reaksiyona girerek aynı miktarda laktik asit ve NAD oluşturmaktadır. Örnekteki ALT'nin aktivitesi NADH'ın absorbansındaki azalışı ile orantılı olarak gerçekleşir (6).

2.10. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Okzaloasetik asit ve ketoglutamik asit, L-aspartik asit ve α -ketoglutarat arasında gerçekleşen reaksiyonu katalizlemektedirler. Okzaloasetik asit NADH ile beraber malat dehidrogenaz varlığında, reaksiyona girerek aynı miktarda malik asit ve NAD oluşturmaktadır. AST'nin en önemli fizyolojik işlevi, hücreler içindeki NAD⁺/NADH oranının korunması yer alabilir. AST, sitozolde NADH'yi oksitleyerek sırasıyla elektron taşınmasını ve glikolizi kolaylaştırmak için mitokondriyal matraste NAD⁺'ı seviyesini azaltan malat-aspartat mekiğinde kritik bir noktadır (127). Diyabetin sebep olduğu karaciğer hasarlarında AST seviyesinde artış görülmektedir. AST, sitoplazmada üretilen NADH'nin mitokondri içerisinde etkin bir şekilde yeniden yerleştirilmesiyle aerobik glikoliz için daha önemli bir yere sahiptir. Bu transaminaz reaksiyonları özellikle kasta ve karaciğerde önemli iken, yüksek metabolik aktivitesi olan tüm hücreler içinde önemli bir yeri vardır (138). AST'nin aktivitesi oksidasyon için NADH'ın absorbansındaki düşüşü ile orantılı olarak gerçekleşir (6).

2.11. Alkalen Fosfataz (ALP)

Alkalen fosfatazlar plazma zarına bağı glikoproteinlerdir. Temel pH değerinde fosfat monoesterlerinin hidrolizini katalizlerler. Safra kanallarının yakınındaki karaciğer hücrelerinde ve kemiklerde bulunur. DM’li bireylerde karaciğer ve kemik hasarında ALP yükselir (139). 405 nm’deki absorbansındaki artışı dikkate alınarak örnekteki ALP’nin aktivitesi hesaplanmaktadır (6).

2.12. Alloksanın Yapısı ve Etki Mekanizması

Alloksan monohidrat [2,4,5,6(1H,3H)- pyimidinetetrone] bir ürik asit türevidir ve suda kolayca erimektedir (140). İlk olarak 1818'de Brugnatelli tarafından tanımlanmıştır. Liebig ve Wöhler ise ürik asit türevini “alloxan” olarak adlandırmışlardır (141). Alloksan diyabetojenik etkisini parenteral olarak uygulandığı zaman göstermektedir. Bunlar intraperitoneal, intravenöz ya da subkutan uygulama yöntemleridir. Alloksanın diyabeti indüklemesi için gerekli olan dozu hayvan türüne, beslenme durumuna ve uygulama yoluna bağı olarak değışiklik gösterir. Alloksana karşı insan, rat ve fareden daha fazla direnç gösterir (142).

Diyabet oluşturmak için alloksanın ratlarda en sık kullanılan intravenöz dozu 65 mg/kg’dır (143,144). Alloksan subkutan ya da intraperitoneal olarak uygulandığında etkili olması için intravenöz dozun 2-3 katı daha fazla olması gerekir. Ratlarda 120 mg/kg alloksan intraperitoneal yoldan üç gün üst üste uygulanarak diyabet oluşturulur (145-147). Diyabet oluşturmada alloksan oldukça dar bir doz aralığında etkilidir. Bu sebepten ötürü doz aşımında az da olsa bir fazlalık olduğı zaman mortaliteye sebep olabilmektedir. Bu duruma sebep olan alloksanın böbrek tübül epiteline toksik etki göstermesi ve böbrek yetmezliğine sebep olmasından

kaynaklanır (148). Hayvanlar açlıkta alloksana daha fazla duyarlılık gösterirken, toklukda alloksanın etkisi kısmi olarak azalmaktadır (149).

Alloksanın moleküler yapısı glukoza büyük oranda benzerlik göstermektedir. Beta hücrelerin membranlarında bulunan glukoz transport proteini 2 (GLUT2) glukozda olduğu gibi alloksanın da beta hücreleri tarafından alınmasını sağlar. Alloksanın GLUT2 tarafından hücrelere alınması beta hücrelerine özgü olmasının nedenini açıklar (150). Alloksanın diyabetojenik etkisi iki temel mekanizma ile açıklanmaktadır: Bu mekanizmalardan biri alloksanın glukokinaz (hekzokinaz IV) enzimini selektif inhibe ederek glukozun indüklediği insülin sekresyonunu durdurması ile oluşmaktadır. İkinci bir mekanizma ise beta hücrelerine selektif nekroz yapmasıyla oluşur. Nekroz oluşumuna alloksanın içerisinde bulundurduğu oksijen reaktifleri sebebiyet verir (151-155).

Alloksan ve redüksiyon ürünü olan dialürik asit süperoksit radikalleri ile redoks reaksiyonuna sebep olur (156). Fenton reaksiyonunun sonucunda yüksek oranda reaktif hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin oluşmasıyla hücre içi kalsiyum miktarında artış meydana gelir. Bu ise beta hücrelerinin hasarlanmasında rol oynar (157).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Bu tez çalışmasında şu alet ve cihazlar kullanılmıştır:

Steril enjektörler

Soğutucu (-80°C, Haier)

Santrifüj (Beckman Coulter Allegra x-12 Centrifuge)

Otoanalizör (Beckman Coulter au5800 ve Perkin Elmer)

Erlen

Balon joje

Mezür

Huni

Filtre kâğıtları

Hassas terazi (Shimadzu)

Manyetik Karıştırıcı (WiseStir)

Evaporatör (Heidolph)

Liyofilizatör (Scanvac)

Kan şekeri ölçüm cihazı (FreeStyleOptium Neo H)

Ultrasonik su banyosu (Isolab621.05.006)

Biyokimya tüpleri

İntragastrik gavaj

Mikrotom

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Rat insülin ELISA kiti (Coon Koon Biotech)

Alloxan monohydrate (Sigma-Aldrich)

ALP, AST, ALT, HbA1c kiti

%10'luk Formaldehid

Serum fizyolojik

Ketamin

Ksilazin

3.2. Metod

3.2.1. *Berberis crataegina* DC. Bitkisinin Toplanması, Kurutulması ve Ekstraksiyonu

Çalışmamızda kullanılan *Berberis crataegina* türü Erzincan ilinin Üzümlü ilçesine bağlı Günebakan Köyü ve Erzincan Merkeze bağlı Ekmekli Köyü kırsalından toplandı. Bitki, popülasyonuna zarar vermeden, ihtiyacı karşılayacak miktarda toplanmıştır. Bitkinin taksonomik tür teşhisi Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mustafa Korkmaz tarafından yapıldı. Toplanan bitki numuneleri Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında oda sıcaklığında güneş ışığıyla temassız bir ortamda kurutuldu (Şekil 3.1).

Ekstraksiyon için bitkinin kök kısmı kullanıldı. Blenderde öğütülerek toz haline getirilen bitki kökleri cam balonlara konuldu. Daha sonra üzerlerine saf su ekleyerek kaynatıldı. Kaynatma işlemi tamamlandıktan sonra elde edilen ekstraktlar filtre kâğıdı ile süzüldü (Şekil 3.2) ve farklı cam balonlardaki sıvı kısımlar tek bir balonda birleştirildi. Daha sonra ekstraksiyon işleminde kullanılan su evaporasyon

ve liyofilizasyon işlemleriyle uzaklaştırılarak toz halinde ekstre elde edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.1. Bitkinin kurutulması



Şekil 3.2. Bitkinin öğütülmesi ve süzülmesi.



a



b

Şekil 3.3. Sıvı ekstraktan suyun uzaklaştırma işlemleri. (a) evaporasyon (b) liyofilizasyon.

3.2.2. Ratların Temini ve Bakımı

Çalışmamızda ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen toplam 36 adet yetişkin Albino Wistar türü erkek rat (sıçan) kullanıldı. Hayvanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Uygulama ve Araştırma Merkezinden (ATADEM) temin edildi. Ratların bakımı ve deneyler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Hayvanlar deney öncesi gruplara ayrılarak oda sıcaklığında (22°C) yem ve su ile beslendi. Çalışmalarımızın tüm aşamaları Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 31.12.2020 tarih ve E.2000329275 sayılı yazısı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

3.2.3. Ratlarda Diyabet Oluşturma

Ratlarda diyabet oluşturmak için alloxan kullanıldı. Bu amaçla; ratlar bir gece aç bırakıldıktan sonra kuyruk venlerinden alınan kanda şeker değerleri ölçülerek kan şeker seviyeleri normal sınırlarda olduğu belirlendi. Daha sonra hayvanlara

alloksan verildi. Bu işlem için; önce alloksan serum fizyolojik içerisinde çözündürüldü. Daha sonra her hayvana intraperitoneal olarak 120 mg/kg dozunda çözünmüş alloksandan verildi. Bu uygulama üç gün üst üste yapıldı. Üçüncü günden sonra ratlar bir gece aç bekletildi. Sabah kuyruk venlerinden kan alınarak tekrar açlık kan şekerleri ölçüldü. Kan şekeri referans değeri olan 250 mg/dL'nin üzerindeki ratlar diyabetli olarak kabul edildi (147).

3.2.4. *Berberis crataegina* DC. Ekstresinin Uygulanması

Berberis crataegina ekstresi vermek için ratlar, her grupta 6 adet olmak üzere, 6 gruba ayrıldı. Birinci ve üçüncü gruplar sağlıklı, diğer gruplar ise diyabetli ratlardan oluşturuldu. Sağlıklı olan birinci grup ile diyabetli olan ikinci grup hariç, diğer gruplara 19 gün intragastrik gavaj ile farklı dozlarda (üçüncü gruba 600 mg/kg, dördüncü gruba 150 mg/kg, beşinci gruba 300 mg/kg, altıncı gruba 600 mg/kg) *Berberis crataegina* ekstresi verildi (6). 19günlük ekstre uygulamasından sonra tüm ratlardan, biyokimya değerlerini belirlemek için, normal ve EDTA'lı tüplere intrakardiyak kan örnekleri alındı. Kan alma işleminden önce hayvanlara intraperitoneal yöntemle ketamin verildi. Ayrıca histopatoloji çalışmamız için tüm gruplardan karaciğer ve böbrek doku örnekleri alındı. Doku örnekleri, içlerinde formaldehid bulunan tüplerde muhafaza edildi. Çalışma planı tablo 3.1'deki gibidir.

Tablo 3.1. Çalışma planı

Gruplar	1.Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün	19. Gün
Grup-I (SK-Grup)	Tedavi yok			Kan ölçümü	Tedavi yok	
	Su + yem				Su + yem	
Grup-II (DK-Grup)	Serum fizyolojik içerisinde çözülen alloksan (120 mg/kg)			Kan ölçümü	Tedavi yok	
	Su+ yem				Su+ yem	
Grup-III (BCIII)	Tedavi yok			Kan ölçümü	Berberis crataegina su ekstresi (600 mg/kg)	
	Su+ yem				Su+ yem	
Grup-IV (DM+BCI)	Serum fizyolojik içerisinde çözülen alloksan (120 mg/kg)			Kan ölçümü	Berberis crataegina su ekstresi (150 mg/kg)	
	Su+ yem				Su+ yem	
Grup-V (DM+BCII)	Serum fizyolojik içerisinde çözülen alloksan (120 mg/kg)			Kan ölçümü	Berberis crataegina su ekstresi (300 mg/kg)	
	Su+ yem				Su+ yem	
Grup-VI (DM+BCIII)	Serum fizyolojik içerisinde çözülen alloksan (120 mg/kg)			Kan ölçümü	Berberis crataegina su ekstresi (600 mg/kg)	
	Su+ yem				Su+ yem	

SK: Sağlıklı kontrol grubu; DK: Diyabetik kontrol grubu; DM+BCI: 150 mg/kg su ekstresi verilen diyabetli grup; DM+BCII: *Berberis crataegina* su ekstresinin 300 mg/kg dozu olan diyabetik grup; DM+BCIII: *Berberis crataegina* su ekstresinin 600 mg/kg dozu olan diyabetik grup; BCIII: *Berberis crataegina* su ekstresinin 600 mg/kg dozu olan kontrol grubu.

3.3. Serumda Yapılan Analizler

İnsülin, ALT, ALP ve AST düzeylerini ölçmek için serum örnekleri hazırlandı. Bu işlemler için; ratlardan normal biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 4000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri deneyin yapılma zamanına kadar -80°C’de muhafaza edildi. HbA1c düzeyini ölçmek için tam kan kullanıldı.

3.3.1. İnsülin Ölçümü

Ratlarda serum insülin seviyesinin (INS) ölçümü Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA, CK-bio-14821, 96T) kiti ile yapıldı. ELISA, Antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Çalışmamızda kullandığımız ratların serum insülin seviyelerini belirlemek için, önceden objektif antikor ile kaplanmış kuyucuklara standart ve numuneleri koyduktan sonra üzerlerine bir HRP-Konjugat reaktifi eklendi. Daha sonra sırasıyla inkübasyon, yıkama, bağlanmamış enzimin çıkarılması ve substrat A ve B'yi ekleyerek işlem tamamlandı. Mavi rengi alan çözelti sarıya dönüştü. Oluşan renk-insülin konsantrasyonu Şekil 4.5’de gösterildi.

3.3.2. ALT, ALP, AST Ölçümü

Çalışmamızda biyokimya tüplerine alınan serum örneklerinde, ALP, AST ve ALT ölçümleri Spektrofotometrik yöntemi ile Beckman Coulter au5800 cihazında yapıldı. Elde edilen değerler Tablo 4.1, 4.2, 4.3 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3’de verildi.

3.3.3. Kan Glukozunun Ölçümü

FreeStyleOptium Neo H kan glukoz monitörü kandaki glukoz seviyesini ve kan ketonu seviyesini elektrokimyasal tespit tekniği prensibini kullanarak ölçüm yapmaktadır. FreeStyleOptium Neo H kan glukoz monitörü glukoz oksidaz tekniği ile uyumlu tek kullanımlık stripleri kullanarak ölçümleri gerçekleştirir. Her bir strip glukoz oksidaz enzimini içermektedir. Stribin uç kısmında bulunan kan toplama haznesine ratların kuyruk venlerinden alınan kan örneği damlatıldı. Glukozun oksidasyonunu katalize edecek olan glukoz oksidazın bulunduğu yere otomatik olarak kan emdirilerek glukonik asit üretilir. Reaksiyon sırasında iletken madde

elektronları elektroda iletir ve akım oluşturulur. Akımın seviyesi kandaki glukoz miktarı ile doğru orantılıdır (158). Glukoz yoğunluğu cihaz sayesinde 5 saniyelik bir sũrede ۆlçũldũ.

3.3.4. HbA1c ۆlçũmũ

HbA1c son ũç aydaki kan şekeri dũzeylerinin tahmini değerlerini gۆsterir. HbA1c değeri %6'nin ũstũ ve altı olarak değerlendirilir. %6'nin ũstũnde bir değer olursa şeker hastası kabul edilir (159). Çalışmamızda EDTA'lı biyokimya tũplerine alınan tam kanda, HPLC yۆntemi kullanılarak Perkin Elmer cihazında HbA1c ۆlçũmũ yapıldı. Elde edilen değerler tablo ve şekillerle gۆsterildi.

3.4. Doku Analizleri

Histopatolojik çalışma için ratlar ketamin ile ۆtenazi yapılarak her birinden karaciğer ve bۆbrek doku ۆrnekleri alındı. Elde edilen doku ۆrnekleri fiksasyon için ۆnce hacimlerinin 10 katı miktarda %10'luk formaldehit çۆzeltisinde bekletildi. Tespit işleminden sonra tanımlama işleminin ardından doku ۆrnekleri 24 saat kasetlerde musluk suyu altında yıkandı. Daha sonra numuneler dokulardaki suyu uzaklaştırmak için, geleneksel dereceli alkol (%70, %80, %90 ve %100) ile işlendi. Dokular daha sonra ksilolden geçirildi ve parafine gۆmũldũ. Parafin bloklardan 4-5 mikronluk kesitler alınarak hematoksilen-eozin boyaması uygulandı. Olympus DP2-SAL ũrũn yazılımı programı (Olympus® Inc. Tokyo, Japonya) ile değerlendirildikten sonra fotoğrafları çekildi. Çalışma gruplarının kۆr gruba karşı bۆbrekte glomerulus, proksimal tũbũl, distal tũbũl ve kan damarlarına; karaciğerde hepatosit, kupffer hũcresi ve merkezi damarlarda histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analizler

Biyokimyasal analizlerden elde edilen sonuçlarda "ortalama değer $\pm$ standart sapma" ($\bar{x} \pm St S$) olarak ifade edildi. Grup ortalamaları karşılaştırılırken öncelikle parametrik testlerin varsayımları kontrol edildi. Normallik varsayımı Shapiro-wilk testi ile varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Varsayımları sağlayan grup karşılaştırmalarında gruplar arasındaki farklar tek yönlü ANOVA testi kullanılarak belirlendi. Varsayımların sağlanamadığı grup karşılaştırmalarında gruplar arasındaki farklar ise Kruskal-wallis testi ile incelendi. Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için tukey ve Dunnet post-hoc testleri kullanıldı. Post-hoc testleri sonucunda gruplar arasındaki farklılıklar harfler ile simgelandi. Aynı harflerin gruplar arasında farkın olmadığını, farklı harflerin ise gruplar arasında anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Tüm istatistik hesaplamalarda $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (versiyon 20.0, SPSS Inc, Chicago) programı kullanıldı. Grupların şeker düzeylerine ilişkin normallik varsayımı kolomogorov-smirnov testi ile homojenite varsayımı ise Levene testi ile incelendi. Veriler normallik varsayımını sağladı, ancak varyansların homojenliği varsayımını sağlanamadı. Şeker düzeyleri one-way ANOVA testi ile incelendi. Farklı bulunan şeker düzeylerinin hangi gruptan kaynaklandığı Dunnet's post-hoc testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Karaciğer Enzimleri ile İlgili Bulgular

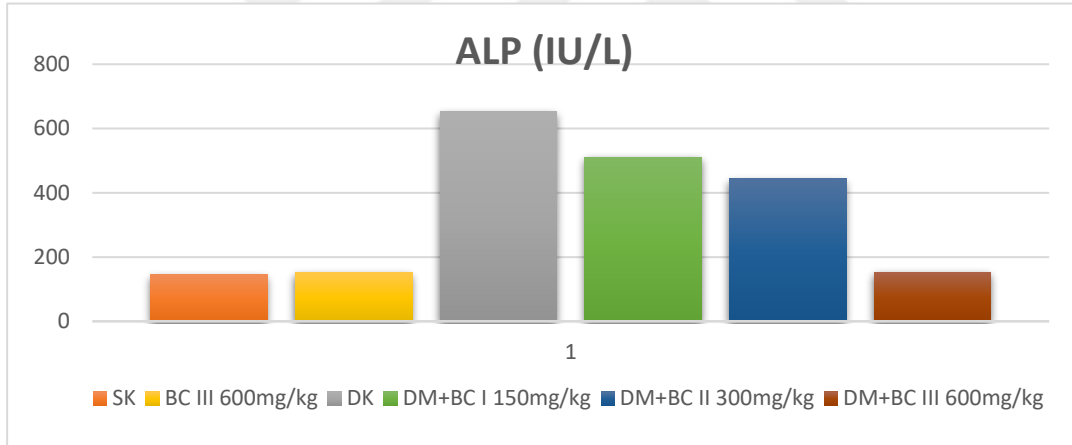
Ratlarda yaptığımız çalışma sonucunda alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimlerine ait elde edilen değerler Tablo 4.1 Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de, tablolarda belirtilen değerler ise grafikler halinde Şekil 4.1,4.2 ve 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1’de görüldüğü gibi grupların ALP değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.015$). ALP değerleri kontrol grubuna göre, DK, BC III, DM+BC I, DM+BC II, DM+BC III gruplarında anlamlı olarak değişti. Su ekstresinin 150 mg/kg dozunu içeren DM+BC I tedavi grubu, diyabetli kontrol (DK) grubuna göre daha düşük seviyede çıkarken sağlıklı kontrol (SK) grubundan yüksek seviyede bulundu. Su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren BC III kontrol grubu, DM+BC II ve DM+BC III tedavi gruplarının ALP aktivitesi diyabetli kontrol (DK) grubundan daha düşük seviyelerdeyken BC III kontrol grubu sağlıklı kontrol (SK) grubuna yakın aktivite gösterdiği bulundu. Özellikle en yüksek aktivite gösteren su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren DM+BC III grubu, sağlıklı kontrol (SK) grubu ile kıyaslandığında daha etkili sonuçlar göstermektedir. Su ekstresinin yüksek dozunu içeren grupların aktivitesinin, sağlıklı kontrol (SK) grubunun aktivitesine daha yakın olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. Karaciğer ALP değerleri (IU/L)

Grup	Ortalama	St D	Median (IQR)	*p
SK	145.50 ^a	6.02	148.00 (136.00 - 155.00)	.015
DK	652.50 ^d	10.76	643.00 (631.00 - 672.00)	
BC III	150.75 ^a	2.02	152.00 (148.00 - 153.50)	
DM + BC I	511.00 ^c	2.38	511.50 (507.00 - 515.00)	
DM + BC II	443.00 ^b	0.91	443.00 (441.50 - 444.50)	
DM + BC III	153.50 ^a	2.33	153.50 (149.50 - 157.50)	

St D: Standart sapma; IQR: Çeyreklikler; *p <0.05 önemli kabul edildi. Gruplar arası anlamlı farklar küçük harfler ile simgelendi. Aynı küçük harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulunmazken, farklı harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulundu. SK: sağlıklı kontrol grubu; DK: diyabetli kontrol grubu; BC III: su III. doz kontrol grubu; DM+BC I: su I. Doz grubu; DM+BC II: su II. Doz; DM+BC III: su III. doz grubu.



Şekil 4.1. Grupların ALP aktiviteleri.

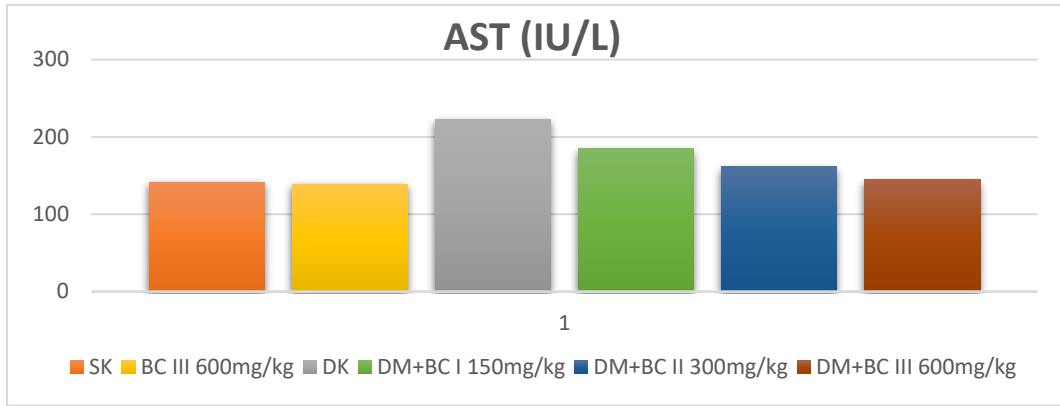
Tablo 4.2 incelendiğinde, grupların karaciğer AST değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (p=0.000). Karaciğer AST değerleri kontrol grubuna göre, DK, BC III, DM+BC I, DM+BC II, DM+BC III gruplarında anlamlı olarak değişti. *Berberis crateagina* DC. kökü su ekstresinin 150 mg/kg dozunu içeren DM+BC I tedavi grubu, diyabetli kontrol (DK) grubuna göre daha düşük seviyede

çıkarken sağlıklı kontrol (SK) grubundan yüksek seviyede bulundu. Su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren BC III kontrol grubu, DM+BC II ve DM+BC III tedavi gruplarının AST aktivitesi diyabetli kontrol (DK) grubundan daha düşük seviyelerdedir. BC III kontrol grubu sağlıklı kontrol (SK) grubundan daha az aktivite göstermektedir. Tedavi gruplarından özellikle en yüksek aktivite gösteren su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren DM+BC III grubu, sağlıklı kontrol (SK) grubu ile kıyaslandığında daha etkili sonuçlar göstermektedir. Su ekstresinin yüksek dozunu içeren grupların aktivitesinin, sağlıklı kontrol (SK) grubunun aktivitesine daha yakın olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Karaciğer AST değerleri (IU/L)

Grup	Ortalama	St D	Median (IQR)	*p
SK	141.75 ^a	3.97	141.50 (135.00-148.50)	.000
DK	222.81 ^d	1.05	222.92 (222.00-223.00)	
BC III	139.00 ^a	1.08	138.50 (137.50-140.50)	
DM + BC I	184.56 ^c	1.54	83.63 182.60-186.50)	
DM + BC II	161.21 ^b	0.45	161.43 (160.55-161.88)	
DM + BC III	144.53 ^a	0.66	144.63 (143.55-145.50)	

St D: Standart sapma; IQR: Çeyreklikler; *p <0.05 önemli kabul edildi. Gruplar arası anlamlı farklar küçük harfler ile simgelendi. Aynı küçük harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulunmazken, farklı harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulundu. SK: sağlıklı kontrol grubu; DK: diyabetli kontrol grubu; BC III: su III. doz kontrol grubu; DM+BC I: su I. Doz grubu; DM+BC II: su II. Doz; DM+BC III: su III. doz grubu.



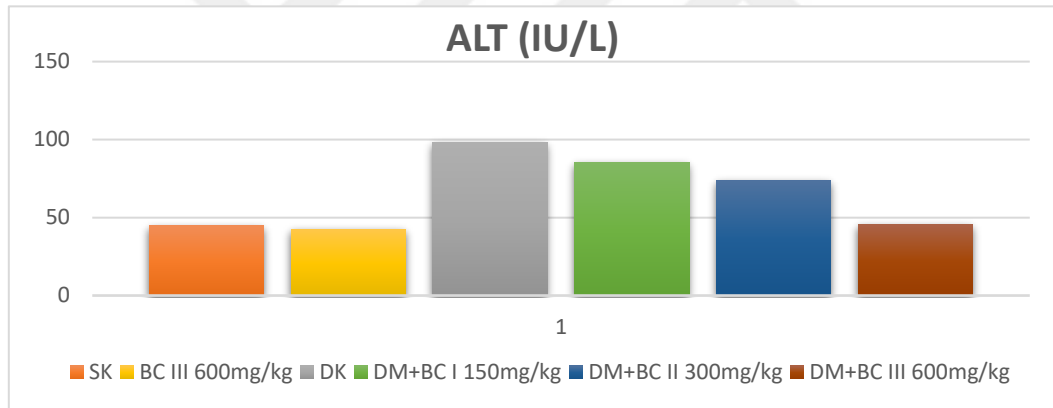
Şekil 4.2. Grupların AST aktiviteleri.

Tablo 4.3’de görüldüğü gibi grupların karaciğer ALT değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.000$). Karaciğer ALT değerleri kontrol grubuna göre, DK, BC III, DM+BC I, DM+BC II, DM+BC III gruplarında anlamlı olarak değişti. Su ekstresinin 150 mg/kg dozunu içeren DM+BC I tedavi grubu, diyabetli kontrol (DK) grubuna göre daha düşük seviyede çıkarken sağlıklı kontrol (SK) grubundan yüksek seviyede bulundu. Su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren BC III kontrol grubu, DM+BC II ve DM+BC III tedavi gruplarının ALT aktivitesi diyabetli kontrol (DK) grubundan daha düşük seviyelerdedir. BC III kontrol grubu sağlıklı kontrol (SK) grubundan daha az aktivite göstermektedir. Tedavi gruplarından özellikle en yüksek aktivite gösteren su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren DM+BC III grubu, sağlıklı kontrol (SK) grubu ile kıyaslandığında daha etkili sonuçlar göstermektedir. Su ekstresinin yüksek dozunu içeren grupların aktivitesinin, sağlıklı kontrol (SK) grubunun aktivitesine daha yakın olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. Karaciğer ALT değerleri (IU/L)

Grup	Ortalama	St D	Median (IQR)	*p
SK	44.75 ^a	1.75	44.50 (42.00-47.50)	.000
DK	98.20 ^d	1.76	100.09 (95.00-101.00)	
BC III	42.50 ^a	1.04	42.50 (41.00-44.00)	
DM + BC I	85.50 ^c	1.19	83.50 (81.50-85.50)	
DM + BC II	73.75 ^b	1.25	73.50 (72.00-75.50)	
DM + BC III	43.73 ^a	1.10	45.95 (44.00-47.45)	

St D: Standart sapma; IQR: Çeyreklikler; *p <0.05 önemli kabul edildi. Gruplar arası anlamlı farklar küçük harfler ile simgelendi. Aynı küçük harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulunmazken, farklı harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulundu. SK: sağlıklı kontrol grubu; DK: diyabetli kontrol grubu; BC III: su III. doz kontrol grubu; DM+BC I: su I. Doz grubu; DM+BC II: su II. Doz; DM+BC III: su III. doz grubu.



Şekil 4.3. Grupların ALT aktiviteleri.

4.2. Serum İnsülin Değerleri ile İlgili Bulgular

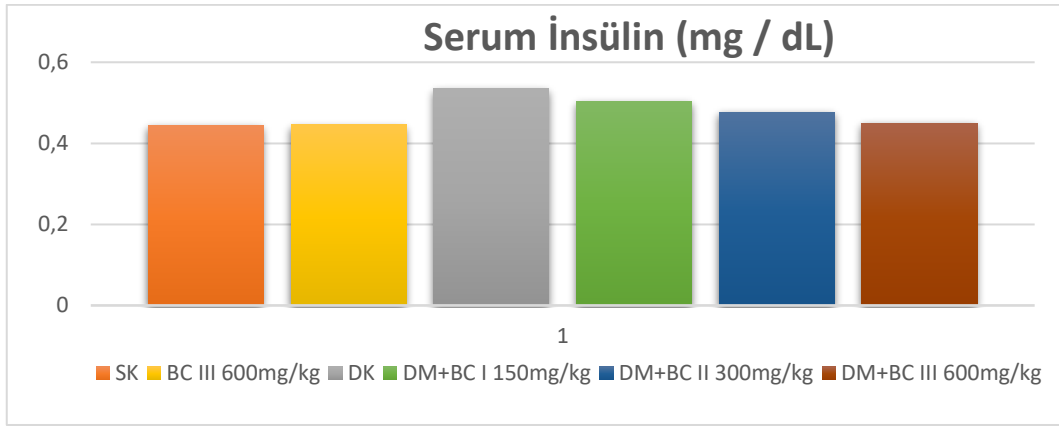
İnsülin ölçümü kan serumu örnekleri alınarak ELISA metodu ile yapıldı. Tablo 4.4 incelendiğinde, biyokimyasal analiz sonucunda grupların serum insülin değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (p=0.002). Serum insülin değerleri kontrol grubuna göre, DK, BC III, DM+BC I, DM+BC II, DM+BC III gruplarında anlamlı olarak değişti. Su ekstresinin 150 mg/kg dozunu içeren DM+BC I ve su

ekstresinin 300 mg/kg dozunu içeren DM+BC II tedavi grupları, diyabetli kontrol (DK) grubuna yakın değerler göstermiştir. Su ekstresinin 600 mg/kg dozunu BC III kontrol grubu ve DM+BC III tedavi gruplarının Serum insülin değerleri diyabetli kontrol (DK) grubundan daha düşük seviyededir. Tedavi gruplarından özellikle su ekstresinin 600 mg/kg dozunu DM+BC III grubu, sağlıklı kontrol (SK) grubu ile kıyaslandığında daha etkili sonuçlar göstermektedir. Su ekstresinin yüksek dozunu içeren grupların Serum insülin değerleri, sağlıklı kontrol (SK) grubuna daha yakın olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur

Tablo 4.4. Serum insülin değerleri (mg/dL)

Grup	Ortalama	St D	Median (IQR)	*p
SK	.4466 ^a	.0184	.4490 (.4325-.4590)	.002
DK	.5347 ^d	.0027	.5363 (.5340-.5370)	
BC III	.4360 ^a	.0365	.4345 (.4030-.4680)	
DM + BC I	.4770 ^b	.0006	.4775 (.4756-.4783)	
DM + BC II	.4494 ^a	.0002	.4495 (.4490-.4498)	
DM + BC III	.4459 ^a	.0002	.4459 (.4456-.4464)	

St D: Standart sapma; IQR: Çeyreklikler; *p <0.05 önemli kabul edildi. Gruplar arası anlamlı farklar küçük harfler ile simgelendi. Aynı küçük harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulunmazken, farklı harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulundu. SK: sağlıklı kontrol grubu; DK: diyabetli kontrol grubu; BC III: su III. doz kontrol grubu; DM+BC I: su I. Doz grubu; DM+BC II: su II. Doz; DM+BC III: su III. doz grubu.



Şekil 4.4. Grupların serum insülin değerleri

4. 3. Kan Glukozu ile İlgili Bulgular

Ratlarda kan glukoz düzeylerini tespit etmek için yapılan ölçümlerden elde edilen bulgular tablo 4.5’de verilmiştir. Ölçüm sonuçlarının ortalaması Mean $\pm$ SEM olarak verildi.

Tablo 4.5. Kan glukoz değerleri

Grup	Mean $\pm$ SEM	*p
SK	80.50* $\pm$ 4.75	.000
DK	303.37# $\pm$ 21.95	
BC III	83.54* $\pm$ 3.11	
DM + BC I	369.59# $\pm$ 57.01	
DM + BC II	304.56# $\pm$ 42.22	
DM + BC III	348.01# $\pm$ 22.03	

Mean: Ortalama; SEM: Ortalamanın standart hatası; *p <0.05, önemli kabul edildi. Grupların ortalamaları arası farklar simge ile belirtildi. Aynı simge ile gösterilen grupların ortalama şeker düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmazken farklı simge ile gösterilen gruplar arasında fark önemli bulundu. SK: sağlıklı kontrol grubu; DK: diyabetli kontrol grubu; BC III: su III. doz kontrol grubu; DM+BC I: su I. doz grubu; DM+BC II: su II. doz grubu; DM+BC III: su III. doz grubu

4.4. HbA1c ile İlgili Bulgular

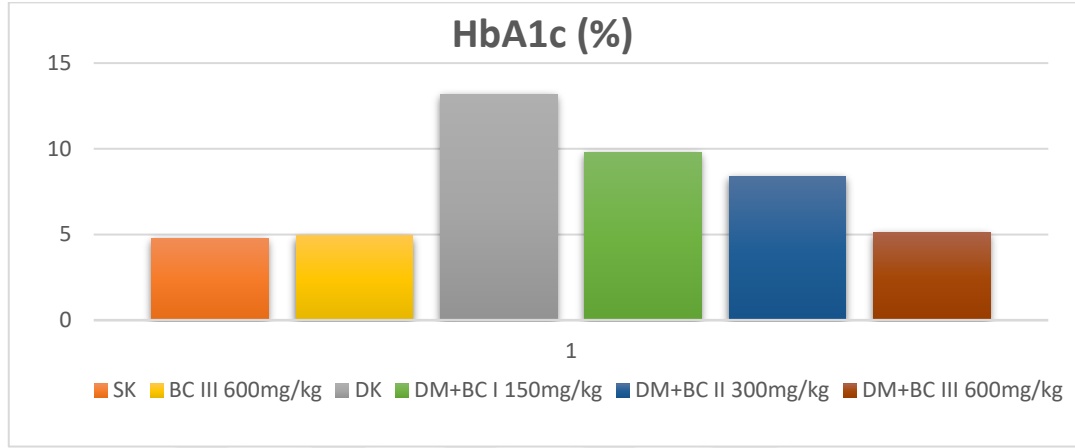
Rat grupları ile ilgili HbA1c tam kanda HPLC metodu kullanılarak Perkin Elmer cihazında ölçüldü. Elde edilen bulgular tablo 4.6’da verildi. Tablolarda ki değerler grafiklerle şekil 4.5’da verildi.

Tablo 4.6 incelendiğinde, biyokimyasal analiz sonucunda grupların HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.000$). HbA1c değerleri kontrol grubuna göre, DK, BC III, DM+BC I, DM+BC II, DM+BC III gruplarında anlamlı olarak değişti. Su ekstresinin 150 mg/kg dozunu içeren DM+BC I ve su ekstresinin 2.dozunu içeren DM+BC II tedavi grupları, diyabetli kontrol (DK) grubuna yakın değerler göstermektedir. Su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren BC III kontrol grubu ve DM+BC III tedavi gruplarının HbA1c değerleri diyabetli kontrol (DK) grubundan daha düşük seviyededir. Tedavi gruplarından özellikle su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren DM+BC III grubu, sağlıklı kontrol (SK) grubu ile kıyaslandığında daha etkili olduğu görülmektedir. Hazırlanan bitkinin su ekstresinin yüksek dozunu içeren grupların HbA1c değerleri, sağlıklı kontrol (SK) grubunun aktivitesine daha yakın olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6. HbA1c değerleri (%)

Grup	Ortalama	St D	Median (IQR)	*p
SK	4.78 ^a	.09	4.75 (4.65 - 4.90)	.000
DK	13.19 ^d	.26	13.15 (12.64 - 13.80)	
BC III	4.93 ^a	.05	4.95 (4.85 - 5.00)	
DM + BC I	9.79 ^c	.21	9.88 (9.53 - 10.05)	
DM + BC II	8.39 ^b	.04	8.38 (8.33 - 8.45)	
DM + BC III	5.13 ^a	.03	5.12 (5.09 - 5.17)	

St D: Standart sapma; IQR: Çeyreklikler; *p <0.05 önemli kabul edildi. Gruplar arası anlamlı farklar küçük harfler ile simgelendi. Aynı küçük harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulunmazken, farklı harfler ile simgelenen gruplar arasında fark önemli bulundu. SK: sağlıklı kontrol grubu; DK: diyabetli kontrol grubu; BC III: su III. doz kontrol grubu; DM+BC I: su I. Doz grubu; DM+BC II: su II. Doz; DM+BC III: su III. doz grubu.

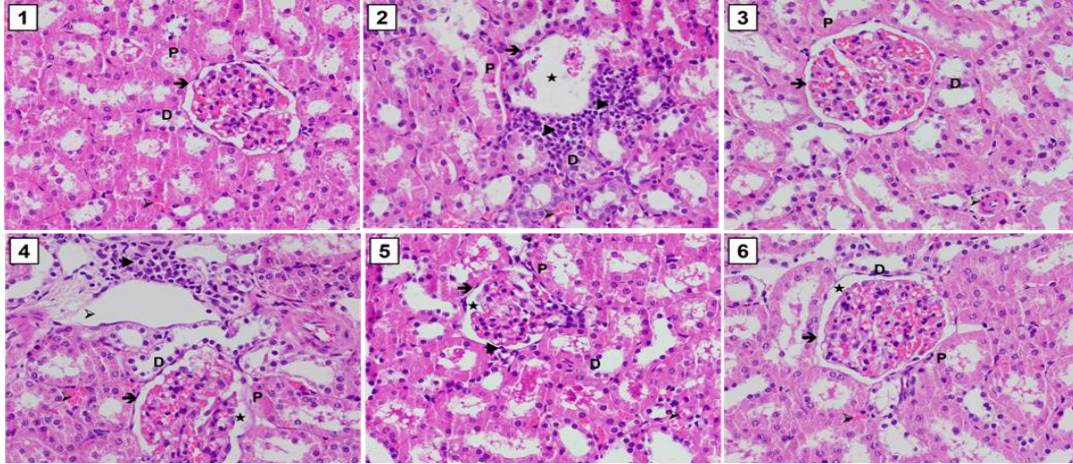


Şekil 4.5. Grupların HbA1c değerleri (%)

4.5. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik çalışma sonucunda elde edilen böbrek dokusuna ait bulgular Şekil 4.6’da, karaciğer dokusu bulguları ise Şekil 4.7’de verilmiştir. Böbrek dokusunda yapılan incelemelerde; kontrol grubunda glomerül, proksimal ve distal tübüllerin yapı ve morfolojisinin normal olduğu görüldü (Şekil 4.6-1). Grup 2’de glomerül deatrofi, glomerüler dilatasyon, tübül lümen epitelinde dejeneratif değişiklikler, vasküler dilatasyon ve konjesyon gibi bariz böbrek hasarı tespit edildi. Glomerül proksimal tübülü takiben oldukça genişlemiş ve ayrıca distal tübülde dejenerasyon, tübüller arasında yoğun polimorfonükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Doku boyunca kan damarlarında aşırı tıkanıklık dikkat çekmektedir (Şekil 4.6-2). Grup 3’de histolojik yapı kontrol grubuna benzerlik göstermektedir (Şekil 4.6-3).

Grup 4 ve grup 5'de histolojik dejeneratif değişiklikler grup 2'ye yakındır (Şekil 4.6-4, 5). Grup 6'da böbrek dokusunun hem glomerüllerde hem de tübüllerde belirgin bir iyileşme olduğu, kan damarlarının normal olduğu ve ayrıca glomerüllerin dilatasyonunun azaldığı görüldü (Şekil 4.6-6).

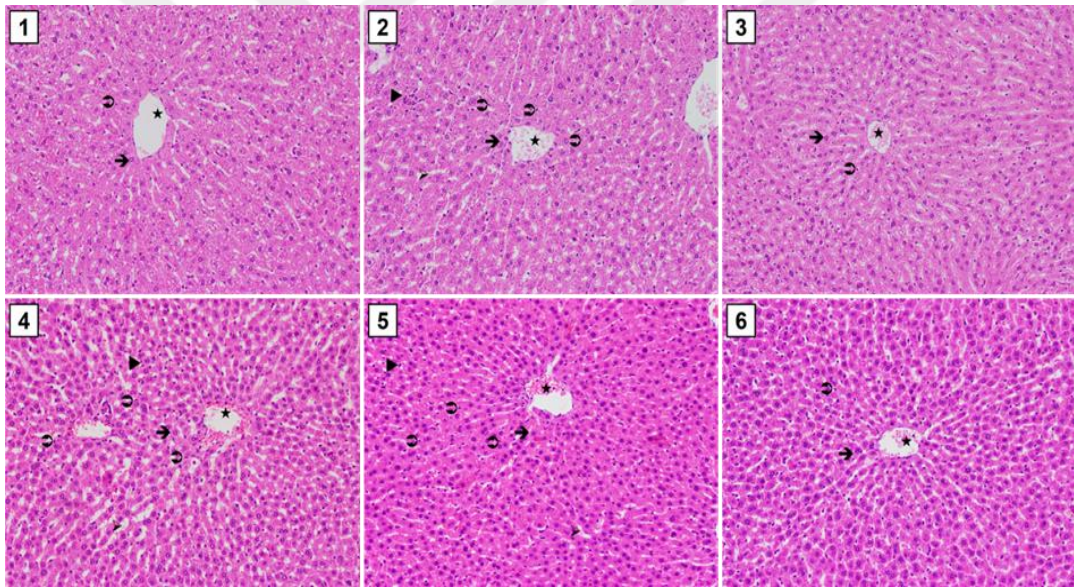


Şekil 4.6. Böbrek dokusunda hematoksilin-eozin boyanması (H & E x 200).

- (1) Grup 1: ➔: glomerulus, **P**: proksimal tübül, **D**: distal tübül, ➤: kan damarı, (2) Grup 2: ➔: atrofik glomerulus, **P**: dejeneratif proksimal tübül, **D**: dejenere distal tübül, ➤: kan damarlarında tıkanıklık ve genişleme, ★: glomerüllerde genişleme, ►: yoğun polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, (3) Grup 3: ➔: glomerulus, **P**: proksimal tübül, **D**: distal tübül, ➤: kan damarı, (4) Grup 4: ➔: atrofik glomerulus, **P**: dejeneratif proksimal tübül, **D**: dejenere distal tübül, ➤: kan damarlarında yoğun genişleme ve tıkanıklık, ★: glomerüllerde genişleme, ►: yoğun polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, (5) Grup 5: ➔: normal glomerulus, **P**: dejenere proksimal tübül, **D**: dejenere distal tübül, ➤: kan damarlarında hafif genişleme, ★: glomerüllerde genişleme, ►: polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, (6) Grup 6: ➔: normal glomerulus, **P**: proksimal tübül, **D**: distal tübül, ➤: kan damarı

Karaciğer dokusunda yapılan histolojik inceleme sonucunda; hepatositlerin hücre kordonları, hepatosit kordonları arasına dağılmış Kupffer hücreleri ve vasküler oluşum kontrol grubunda normal histolojik yapı gösterdi (Şekil 4.7-1). Grup 2'de hepatositlerde dejenerasyon, vakuolizasyon ve lipid birikintileri, fagositik Kupffer hücrelerinin popülasyonunda artış gözlemlendi. Karaciğer kordları düzensiz olduğu, bunun hepatic lobül görünümünde bozulmaya yol açtığı tespit edildi. Santral

damarlar ve sinüzoidal kılcal damarlarda tıkanıklık ve genişleme görüldü. Diğer yandan polimorfonükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekicidir (Şekil 4.7-2). Grup 3'de, grup 1 ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir histolojik farklılık gözlenmedi (Şekil 4.7-3). Grup 4 ve 5 değerlendirildiğinde, histopatolojik değişiklikler daha az şiddetli olmakla birlikte grup 2'ye benzer olduğu görüldü (Şekil 4.7- 4, 5). Grup 6'da hepatik kordların şeklinin normal olduğu ve hepatositlerdeki dejenerasyon önemli ölçüde azaldığı görüldü. Bununla birlikte santral venlerde ve sinüsoidal kapillerlerde hafif konjesyon ve dilatasyon mevcut, ayrıca genel histolojik mimarinin normal olduğu görüldü (Şekil 4.7-6).



Şekil 4.7. Karaciğer dokusunda hematoksilin-eozin boyaması (H & E x 200).

(1) Grup 1: ➔: hepatosit, ☹: kupffer hücresi, ★: merkezi damar, (2) Grup 2: ➔: dejenere ve vakuolize hepatosit, ☹: Kupffer hücresini artırmak, ►: polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, ➤: genişlemiş sinüsoidal kılcal damar, ★: genişlemiş ve tıkanmış merkezi damar, (3) Grup 3: ➔: hepatosit, ☹: kupffer hücresi, ★: merkezi damar, (4-5) Grup 4 ve 5: ➔: hafif dejenere ve vakuolize hepatosit, ☹: Kupffer hücresini artırmak, ►: polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, ➤: genişlemiş sinüsoidal kılcal damar, ★: genişlemiş ve tıkanmış merkezi damar, (6) Grup 6: ➔: normal hepatosit, ☹: kupffer hücresi, ★: hafif genişlemiş ve tıkanmış merkezi damar.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus; insülin hormonunun yetersizliği veya etkili bir şekilde kullanılamaması durumunda gelişen ve çeşitli komplikasyonlara sebep olan metabolik bir hastalıktır. Diyabetin kronik etkileri böbrek, göz, dolaşım ve sinir sistemlerinde fonksiyon bozuklukları, uzun süreli hasar ve yetmezliklerle ilgilidir. Diyabetin oluşmasında birden fazla patojenik süreç etkili olmaktadır. Bu etkilerle insüline karşı direnç, pankreas β -hücrelerinde meydana gelen otoimmün yıkım ve bunun sonucunda insülin yetmezliğine kadar uzanan bir dizi anormallikler ortaya çıkmaktadır. Diyabet hastalarında meydana gelen protein, karbohidrat ve yağ metabolizması anormalliklerinin temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki etkisinin yetersiz olmasına dayanır. Eksik insülin, vücuttaki hormonların etkilerinin bir ya da daha fazla noktada insüline karşı azalan doku tepkisi veya insülin sekresyonundaki yetersizlikten oluşmaktadır. Bu anormallikler genellikle aynı kişide bulunurken, hangi anormalliğin hiperglisemi oluşumunda etkili olduğu belirsizdir (160). Diyabet Dünya nüfusunun yaklaşık %5'ini etkilemekte ve görülme sıklığı özellikle yaşlı bireylerde hızlı bir artış göstermektedir. Tüm diyabetli bireylerin %80'den fazlasını T2DM oluşturmaktadır. Bu oran T2DM salgını anlamına gelmektedir. Diyabet hiperglisemiye özgü mikrovasküler komplikasyon ile ilgilidir. Makrovasküler komplikasyonlar özellikle koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve felç T2DM hastalarında iki ila dört kat daha fazladır. Diyabetli kişilerdeki uzun vadeli en önemli komplikasyon ve en büyük ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıktır. Aslında T2DM hastalarının %50'den fazlasının ölüm sebebi koroner arter hastalığıdır (161).

Diyabetin tedavisi için günümüzde araştırmalar hala devam etmekte, yapılan araştırmalara bağlı olarak da farklı tedavi yöntemleri ve ilaçlar geliştirilmektedir. Kimyasal ilaçların yan etkilerinin fazla olması ve ekonomik olarak pahalı olmalarından dolayı, günümüzdeki adıyla tamamlayıcı tıp (complementary medicine) veya alternatif tedavi olarak da bilinen tedavi yöntemlerine karşı ilgi gittikçe artmaktadır. Bundan dolayı araştırmacılar fitoterapik ve etnofarmakolojik çalışmalara yönelerek bitkisel ilaçlar elde etme üzerinde yoğunlaşmışlardır (162). *Berberis crataegina* (*B. crataegina*) ekstrelerinin ve bu bitkiden izole edilen berberin (BBR) alkaloidi güçlü antidiyabetik ve antifungal aktivitelere sahip olduğu, özellikle de diyabet tedavisi amacıyla kullanıldığı belirtilmektedir (112,163).

Charehsaz ve ark. (2015), *B. crataegina*'nın iyileştirici etkilerini ve muhtemel risklerini tespit etmek amacıyla meyve ekstraktının toplam antioksidan kapasitesini ve flavonoid, fenolik, proantosiyanidin içeriklerini araştırmışlardır. Ayrıca bu bitkinin ekstrelerinin genotoksik ve sitotoksik etkilerinin hem insan periferik kan lenfositlerinde hem de rahim ağzı kanseri hücre hattında (HeLa) değerlendirmesini yapmışlardır. Araştırmalarının sonucunda *B. crataegina* ekstraktının ferrik kaynaklı oksidatif strese karşı koruyucu etkilere sahip olduğunu ve oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Lenfositlerde ortaya çıkan H₂O₂ kaynaklı DNA hasarı üzerine olumlu etkileri olduğunu ve hasarı iyileştirdiğini, lipid peroksidasyonuna karşıda iyi bir aktiviteye sahip olduğunu ifade etmektedirler (164).

Karabulut, *B. crataegina* ve *B. vulgaris* (*Berberis vulgaris*) meyveleri ile ilgili 2018 yılında yaptığı yüksek lisans tez çalışmasında *B. crataegina* meyvesinin

antioksidan miktarı ve fenolik madde miktarının *B. vulgaris*'e göre daha yüksek olduğunu ifade etmektedir (165).

Kohen ve Nyska (2002), Apel ve Hirt (2004) yaptıkları araştırmalarında reaktif nitrojen ve reaktif oksijen türlerinin, endojen veya eksojen olarak oluşan birçok hastalığın karsinogenez, patogenez ve mutasyon gibi biyolojik olaylarda etkisinin olduğunu göstermişlerdir (166,167).

Sun ve ark. (2011), Celep ve ark. (2013) *Berberis* türlerinin antioksidan aktivitesinde, özellikle de serbest radikal temizleme aktivitesinde, gerekli olan fenolik bileşenler için fitokimyasalların önemli bir kaynak oluşturduğunu bildirmişlerdir (168,169).

Končićve ark. (2010), *Berberis* türlerinin dal, yaprak ve köklerinin fenolik bileřiklerin etkisiyle ilgili olarak bazı radikal süpürme aktivitelerine sahip olduğunu bildirilmiřlerdir (170).

Hotamisligil ve ark. (1993), Uysal ve ark. (1997) yaptıkları araştırmalarda *Berberis* türlerinde bulunan berberin (BBR) maddesinin diyabetik ratlarda dolaşımdaki serbest yağ asitleri miktarını azaltarak glukoz dengesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu belirtmişlerdir (171,172). BBR insülin salgılanmasını artırarak, insülin direncini ve dislipidemiye iyileştirerek antidiyabetik etki gösterdiği belirtilmektedir (115-117).

Lin ve ark. (2011), Chueh ve ark. (2011) yaptıkları araştırmalarda BBR'in, güçlü anti-inflamasyon etkisiyle pankreas adacıklarının apoptozunu inhibe ettiğini ve korunan pankreatik adacık β -hücrelerinin obez olmayan diyabetik farelerde yeterli

seviyede insülin üreterek glukoz metabolizmasını düzenlediğini bildirmişlerdir (173-175).

Zhang ve ark. (2008), Zhou ve ark. (2009), Singh ve ark. (2009) diyabetli ratlarda BBR tedavisi ile ilgili yapmış oldukları araştırmalarda BBR'nin insülin duyarlılığı ve oksidatif stres üzerinde iyileştirici etkileri olduğunu belirtmişlerdir (176–178).

Hanley ve ark. (2004), diyabetik olmayan bireylerde insülin duyarlılığı, obezite oranları, glukoz ve lipid düzeyleri ve çeşitli karaciğer hasarı belirteçleri gibi metabolik sendrom değişkenleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, karaciğer enzimlerinin konsantrasyonlarının T2DM riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada karaciğer belirteçlerinin diyabet riski ile ilişkisinin glukoz tolerans durumu veya insülin duyarlılığı, cinsiyet, vücut kitle endeksi, etnik köken gibi durumlardan etkilenmediğini ifade etmektedir (179).

Sepici ve ark. (2004), normal ve alloxanla diyabet yapılmış tavşanlara *Myrtus communis* L.'nin yapraklarından elde ettikleri uçucu yağın tekli ve çoklu dozlarının ALT, AST ve GGT enzim aktivitelerinin etkilerini araştırmışlardır. Alloxan-diyabet grubunda ALT, AST ve GGT enzim aktivitelerinde artış görüldüğü, diyabeti karakterize eden metabolik lezyonlar gösterdiğini tespit etmişlerdir (180).

Sarıoğlu (1978), köpeklerde yaptığı bir araştırmada *B. crataegina* köklerinden hazırladığı dekoksionun yükseltilmiş kan şekeri ve açlık kan şekeri seviyelerini düşürdüğünü bildirmektedir (181).

Abbasi ve ark. (2012), yaptıkları bir çalışmada glukoz ve serum ürik asit verilerini içeren klinik modelin üzerinde karaciğer fonksiyon testlerinin bir

kombinasyonunun T2DM risk tahminini orta derecede öngörülebileceğini belirtmişlerdir. HbA1c içeren modelde ise bu karaciğer fonksiyon testlerinin çok az bir prediktif değere sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (182).

Lan ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada yedi alt grup oluşturmuşlardır. Bu grupların değerlendirme sonucundan yola çıkarak T2DM tedavisinde yaşam tarzı müdahaleli berberinin APG, HbA1c ve PPG seviyesini düşürme eğiliminde olduğunu bulmuşlardır (183).

Dong ve ark. (2010), yaptıkları bir çalışmada berberinin kan glukoz ve HbA1c seviyelerinde normalleşme veya bariz bir azalma sağladığını bildirmişlerdir. Antidiyabetik ajanlarla berberin kombine edildiğinde ise hipoglisemik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda berberinin geleneksel oral hipoglisemikler kadar potansiyel bir hipoglisemik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (184).

Bizim yaptığımız bu tez çalışmasında da Sepici ve ark. yaptıkları araştırma sonuçlarına benzer olarak alloksan ile diyabet yapılan ratlarda enzim aktivitesi üzerinde olumsuz etkiler gözlemlenmiştir. *Berberis crataegina* DC. kökünden su ile elde ettiğimiz ekstreleri uyguladığımız gruplarda kan glukozu ile karaciğer enzimlerinden ALP, AST ve ALT değerlerinde diyabetli kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklar ($p<0.05$) görüldü. Yüksek dozlu ekstre uyguladığımız 3.ve 6. gruplarda değerler sağlıklı kontrol grubunun değerlerine yakın bir değer çıktığı tespit edildi (Tablo 4.1, 4.2, 4.3, 4.5 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3).

ELISA yöntemi ile yapılan serum insülin değerleri de gruplar arasında anlamlı olarak ($p<0.05$) farklı çıktı. Serum insülin bu değerleri DM+BC I grubu sağlıklı

kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.05$) farklı bulundu. *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresinin 150 mg/kg dozunu içeren DM+BC I (4.grup) ve 300 mg/kg dozunu içeren DM+BC II (5.grup) tedavi grupları, diyabetli kontrol (DK) grubuna yakın değerler gösterdi. *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresi 600 mg/kg dozunu içeren BC III kontrol grubu (3.grup) ve DM+BC III (6.grup) tedavi grubunun serum insülin değerleri diyabetli kontrol (DK) grubundan daha düşük seviyede olduğunu tespit ettik. *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresinin 600 mg/kg dozunu uyguladığımız grupların serum insülin değerleri sağlıklı kontrol (SK) grubuna daha yakın olduğu tespit edildi (Tablo 4.4 ve Şekil 4.4).

Yaptığımız biyokimyasal analizler sonucunda grupların HbA1c değerleri arasında anlamlı farklar bulundu. HbA1c değerleri kontrol grubuna göre, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.05$) değiştiği görüldü. *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresinin 150 mg/kg dozunu içeren DM+BC I (Grup-IV) ve 300 mg/kg dozunu içeren DM+BC II (Grup-V) tedavi gruplarında, diyabetli kontrol (DK) grubuna yakın değerler bulundu. *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren BC III kontrol grubu (Grup-III) ve DM+BC III (Grup-VI.) tedavi gruplarının HbA1c değerleri diyabetli kontrol (DK) grubundan daha düşük çıktı. Tedavi gruplarından özellikle su ekstresinin 600 mg/kg dozunu içeren DM+BC III grubu (Grup-VI) sağlıklı kontrol (SK) grubu ile kıyaslandığında iyileştirici olduğu görülmektedir. Hazırladığımız *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresinin yüksek dozuolan 600 mg/kg içeren grupların HbA1c değerleri SK grubunun değerlerine daha yakındır (Tablo 4.6 ve Şekil 4.5).

Böbrek ve karaciğer histopatoloji görüntüleri incelendiğinde *Berberis crataegina* DC. kök su ekstraktlarının bu sonucu destekleyici yönde diyabetin olumsuz etkilerine karşı iyileştirici etkisinin olduğu görülmektedir. 600 mg/kg içeren yüksek dozda *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresi uyguladığımız 6. grubun böbrek ve karaciğer dokularında iyileşme görüldü. 600 mg/kg *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresi uyguladığımız sağlıklı grupta (Grup-III) ise sağlıklı kontrol grubu olan 1. gruba benzer değerler çıktı (Tablo 4.6 ve 4.7).

Sonuç olarak; tüm biyokimyasal ve histopatolojik parametreler incelendiğinde, *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresi uygulanan (özellikle de yüksek doz uygulanan) gruplarda istatistiksel olarak ($p<0.05$) iyileştirici etkilerin olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alloksan ile diyabet oluşturulan ratlara *B.crataegina* DC. kök su ekstresi uygulandığında kan glukoz düzeyinin önemli ölçüde azaldığı tespit edildi. Diyabetli ratlarda glukozun kandaki miktarının azalmasıyla karaciğerde meydana gelebilecek nekrozu önleyerek karaciğer aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimleri ile alkalen fosfataz (ALP) enzim aktiviteleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. *Berberis crataegina* DC. kök su ekstresinin antidiyabetik etkisini araştırdığımız bu tez çalışmasında bitki ekstresinin artan dozuna bağlı olarak antihiperglisemik etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Antihiperglisemik etkinin 600 mg/kg dozunu uyguladığımız grupta en belirgin olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak; *B.crataegina* DC. kökü su ekstresinin diyabet ve diyabetin meydana getirdiği komplikasyonların sebep olduğu hasarlar üzerine olumlu etkisinin olmasından dolayı daha düşük maliyetli ve klinik olarak faydalı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu çalışmanın imkân kısıtlılığı olduğu için daha geniş imkânlar doğrultusunda *B.crataegina* DC.'nin karaciğer üzerindeki etkileri göz önüne alınarak siroz tedavisi ve DM'nin meydana getirdiği diyabetik yaralar üzerinde ne gibi etkileri olduğu ile ilgili çalışmalar yapılabilir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçların, yapılacak ileri düzey çalışmalarla desteklenmesi halinde bu bitkinin yeni sentezlenecek antidiyabetikler için kaynak olabileceği ve bitki ekstrelerinin antidiyabetik ilaç geliştirilmesine katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34 Suppl 1(Suppl 1), S62–S69.
2. Wang, Y., Yan, A., Li, S., Liu, B., Li, H. ve Yan, Y. (2019). Efficacy and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes with insulin resistance: Protocol for a systematic review. *Medicine*, 98(35).
3. Belwal, T., Bisht, A., Devkota, H. P., Ullah, H., Khan, H., Pandey, A., Echeverría, J. (2020). Phytopharmacology and clinical up dates of Berberis species against diabetes and other metabolic diseases. *Fron Tiers in Pharmacology*, 11, 41.
4. Dong, H., Wang, N., Zhao, L., & Lu, F. (2012). Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
5. Elifoğlu, İ. (2021). *Tip 1 diabetes tanılı çocuklarda kardiyak repolarizasyon değişikliklerinin elektrokardiyografik olarak incelenmesi*. Uzmanlık Tezi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya.
6. Baz, H. (2014). *Streptozotocinle İndüklenen Diyabetli Ratlar Üzerinde Myrtus communis L.Yaprağı Su Ekstresi Etkilerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum.
7. Li, Z., Geng, Y. N., Jiang, J. D. ve Kong, W. J. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2014, 289264.

8. Yin, J., Xing, H. and Ye, J. (2008). Efficacy of Berberine in Patients with Type 2 Diabetes.
9. Pang, B., Zhao, L.H., Zhou, Q., Zhao, T.Y., Wang, H., Gu, C.J. and Tong, X.L. (2015). Application of Berberine on Treating Type 2 Diabetes Mellitus.
10. Derosa, G., Maffioli, P., & Cicero, A. F. (2012). Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expertopinion on Biological Therapy*, 12(8), 1113–1124.
11. Vuddanda, P. R., Chakraborty, S. ve Singh, S. (2010). Berberine: a potential phytochemical with multi spectrum the rapeutic activities. *Expertopinion on investigational drugs*, 19(10), 1297–1307.
12. Zhang, Q., Xiao, X., Feng, K., Wang, T., Li, W., Yuan, T., Sun, X., Sun, Q., Xiang, H. ve Wang, H. (2011). Berberine Moderates Glucose and Lipid Metabolism through Multipathway Mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2011, 924851.
13. Eroğlu, A.Y. (2019). *Yabani Kızamık (Berberis vulgaris L.) ve Karamuk (Berberis crataegina DC.) Meyvelerinin Bazı Fizikokimyasal Özellikleri ile Antioksidan ve Antimikrobiyal Kapasitesinin Tespit Edilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Bayburt Üniversitesi Gıda Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Bayburt.
14. Can, S. (2000-2001). Geriatrik Toplulukta Yüksek Diyabet Prevelansı. *Türk Diyabet Yıllığı*, 16: 103-106.
15. Aydoğan, A. (2006). Hemşirelerin diyabet ile ilgili bilgi düzeylerinin tespiti. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyon.

16. Çaparuşığı Neşe A., Ovayolu N. (2010). Diyabetik ayak ve bakımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 89-97.
17. Çubuk, G. ve İnce, S. (2015). Oral antidiyabetik ilaçlar. *Kocatepe Veterinary Journal*, 8(1), 95-102.
18. Boyle, JP., Honeycutt, AA., Narayan, KV., Hoerger, TJ., Geiss, LS., Chen, H. ve Thompson, TJ. (2001). Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care*, 24(11), 1936-1940.
19. Organization WH. Prevelance of Diabetes. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/. 18 Ağustos 2010.
20. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., King, H. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9), 1551-1556.
21. Ustaalioğlu, S., Tan, M. (2015). *Tip 2 Diyabetli Hastaların Bakım ve Tedaviye Yönelik Tutum ve Davranışlarının İncelenmesi* (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum).
22. Becker, DJ. (1996). Complications of insülin dependent diabetes mellitus in child hood and adolescence. *Pediatric Endocrinology*, 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz Fed) Marcel Deckerinc, 1996: 583- 598.
23. Özalp, İ. (1997). Tuncer M. *Çocuklarda diyabetes mellitus. Katkı Pediatri Dergisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını*, 18, 1-48.

24. Arslanian, S., Drash, A. L. (1994). Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 5, 380-384.
25. Federation, I. D. (2019). IDF diabetes atlas ninth. *Dunia: IDF*.
26. Hu, F. B. (2011). Globalization of diabetes: the role of diet, life style, and genes. *Diabetes Care*, 34(6), 1249-1257.
27. Lebovitz, H. E. ve Banerji, M. A. (2004). Treatment of insülin resistance in diabetes mellitus. *European Journal of Pharmacology*, 490 (1-3), 135-146.
28. American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1(Suppl 1), S81–S90.
29. Federation, I. D. (2017). IDF diabetes atlas 8th edition. *International Diabetes Federation*, 905-911.
30. Risch, N. E. I. L. (1987). Assessing the role of HLA-linked and unlinked Determinants of Disease. *American Journal of Human Genetics*, 40(1), 1.
31. Gedik, V. T., Çetinkalp, Ş., Kabalak, T., Yılmaz, M. T., İmamoğlu, Ş., Çorakçı, A., Tüzün, M., Yeşil, S. (2008). Diabetes Mellitus. (Erol. Ç, editör). İç Hastalıkları, 1 Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: 3797-3822.
32. Azal, Ö., Başkal, N., Çorakçı, A., Salman, S., Deyneli, O., Dinççağ, N. ve Gürlek, Ö. (2018). TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018.
33. Garber, A. J. (1987). Diabetes Mellitus In Internal Medicine. 2 Baskı. Boston ve Toronto.

34. Cavanagh, K. (2013). Kirk and Bistner's Hand book of Veterinary Procedures and Emergency Treatment. *The Canadian Veterinary Journal*, 54(5), 478.
35. Belfiore, F., Galton, D.J., Reaven, G.M. (1984). Etiopatogenesis and Metabolic Aspects. (Karger, A.G. editör). *Frontiers in Diabetes*, Switzerland: 1- 168.
36. Schnatz, J. D., Formaniak, J. M. ve Chlouverakis, C. (1972). The origin of hypertriglyceridemia in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia*, 8(2), 125-130.
37. Teko, F.Ş. (1992). Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Sofra Tuzunun Plazma Glukoz ve İnsülin Seviyelerine Etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul.
38. Mellitus, D. (2005). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 28(S37), S5-S10.
39. Metin, A., & Göksun, A. (2003). Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. *İç Hastalıkları*, 2, 2279-2331.
40. Bevier, W. C., Jovanovic-Peterson, L. ve Peterson, C. M. (1995). Pancreatic disorders of pregnancy: diagnosis, management, and out come of gestational diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 24(1), 103-138.
41. Acker, K., Alepguist, T. ve Bakker, K. (1999). Diyabetik Ayağın Epidemiyolojisi. *Diyabetik Ayakta Uluslararası Konsensüs. İstanbul: Medikal Yayıncılık*, 20-27.

42. American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*, 42 (Supplement 1), S13-S28.
43. Huysal, K. (1999). Tip II Diabetlilerde Eritrosit Glutasyon Redüktaz, Glutasyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz, Katalaz Aktiviteleri, Hemoglobin Glukozilasyonu ve Lipid Peroksidasyonunun İncelenmesi. *Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi*.
44. Wong, E., Backholer, K., Gearon, E., Harding, J., Freak-Poli, R., Stevenson, C. ve Peeters, A. (2013). Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes and Endocrinology*, 1(2), 106-114.
45. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010, 33: 62-69.
46. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. ve King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047-1053.
47. Mellitus, D. I. A. B. E. T. E. S. (2006). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29, S43.
48. Gönen, M. S., Kısakol, G., Dikbaş, O., Güngör, K., Koruk, İ., Hidayetoğlu, T. ve Kaya, A. (2004). Konya metropolünde'ki alışveriş merkezlerinde diabet ve ilgili risk faktörlerinin toplum tabanlı taranması. *Endokrinolojide Yönelişler*, 13(3), 93-97.

49. Arslan, P. (2002). Diyabetin kronik komplikasyonlarında ve önlenmesinde tıbbi beslenme tedavisi. *Türk Diyabet Yıllığı*, 2003, 89-91.
50. Behrman, RE ve Vaughan III, VC (1983). *Nelson text book of pediatrics* (No. Ed. 12). WB Saunders company.
51. Baynes, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab*, 6(5), 1-9.
52. Zheng, Y., Ley, S. H. ve Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88-98.
53. American Diabetes Association. Physicalactivity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27: 58-62.
54. Gleeson-Kreig, J. M. (2006). Self-monitoring of physicalactivity. *The Diabetes Educator*, 32(1), 69-77.
55. Menon, R. K. ve Sperling, M. A. (1988). Child Diabetes. *Med. Clinical North Am*, 15, 65-70.
56. Güler, Ö., Teker, Z. (2001). Tıp-I diyabetli hastalarda ve diyabetik olmayan kardeşlerinde serum leptin düzeyinin kan glukozu, HbA1c, C-peptid ve diğer parametrelerle ilişkisi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.
57. Basu, A., Dalla Man, C., Basu, R., Toffolo, G., Cobelli, C. ve Rizza, R. A. (2009). Effects of type 2 diabetes on insülin secretion, insülin action, glucose effectiveness and postprandial glucose metabolism. *Diabetes Care*, 32(5), 866-872.

58. Grant, S. F., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J., Stefansson, K. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 38(3), 320-323.
59. Bonetti, S., Trombetta, M., Malerba, G., Boselli, L., Trabetti, E., Muggeo, M. ve Bonadonna, R. C. (2011). Variants and haplo types of TCF7L2 areas sociated with β -cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2), E389-E393.
60. Shao, W., Wang, D., Chiang, Y. T., Ip, W., Zhu, L., Xu, F. ve Jin, T. (2013). The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 controls gut and brain proglucagon gene expression and glucose homeostasis. *Diabetes*, 62(3), 789-800.
61. Boj, S. F., van Es, J. H., Huch, M., Li, V. S., José, A., Hatzis, P., Clevers, H. (2012). Diabetes risk gene and Wnt effector Tcf7l2/TCF4 control she paticres ponseto perinatal and adult metabolic demand. *Cell*, 151(7), 1595-1607.
62. Lyssenko, V., Lupi, R., Marchetti, P., Del Guerra, S., Orho-Melandar, M., Almgren, P., Groop, L. (2007). Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(8), 2155-2163.
63. Redondo, M. J., Muniz, J., Rodriguez, L. M., Iyer, D., Vaziri-Sani, F., Haymond, M. W. ve Balasubramanyam, A. (2014). Association of TCF7L2 variation with single isletau to antibody expression in children with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2(1), e000008.

64. Kerner, W. ve Brückel, J. (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 122(07), 384-386.
65. Yeğin, A. ve Tomris, Ö. (1996). Nonenzimatik glikasyon reaksiyonları. *Biyokimya Dergisi*, 21, 59-72.
66. De Vegt, F., Dekker, J.M., Stehouwer, C. D., Nijpels, G., Bouter, L. M. ve Heine, R. J. (1998). The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care*, 21(10), 1686-1690.
67. Care, D. (2010). Jan: 33 Suppl. 1: S62-S69.“. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.*” *American Diabetes Association*.
68. Fowler, M. J. (2008). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77-82.
69. Reaven, G. M. (1988). Role of insülin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
70. Kitabchi, A.E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M. ve Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335-1343.
71. International Hypoglycaemia Study Group. (2015). Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 38(8), 1583-1591.
72. Olgun, N. (2002). Hipoglisemi ve Hiperglisemi. (Erdoğan, S. editör). Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, İstanbul: Tavaslı Matbaacılık, 2002: 105-106.

73. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. ve Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e* (Vol. 1, No. 2). Mcgraw-hill.
74. Beaser, R. S., Richardson, D. L., Holleroth, H. J. (1994). Education in treatment of diabetes. (Kahn, C. R., Weir, G. C. editörler). Joslin' s Diabetes Mellitus, 13 Baskı. Philadelphia, A Waverly Company, 1994: 404-412.
75. Federation, I. D. (1994). Diabetes education. The International Diabetes Federation Bulletin, 39: 26-27
76. Gündoğdu, S. ve Açbay, Ö. (1996). Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi*, 8, 557-559.
77. Özer, E. (1997). Diyabetik Hastada Güncel Diyet Planlaması. *Galenos Tıp Dergisi*, 1, 74-79.
78. Behrman, RE ve Vaughan III, VC (1983). *Nelson Textbook of Pediatrics* (No. Ed. 12). WB Saunders company.
79. Gleeson-Kreig, J. M. (2006). Self-monitoring of physical activity. *The Diabetes Educator*, 32(1), 69-77.
80. Coşkun, M. (2001). Diyet, Yaşam Tarzı ve Kadınlarda Tip 2 Diyabet Riski. *Literatür*, 35, 822-828.
81. Kim, C. J., Hwang, A. R. ve Yoo, J. S. (2004). The impact of a stage-matched intervention to promote exercise behavior in participants with type 2 diabetes. *International Journal of Nursing Studies*, 41(8), 833-841.
82. Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boulé, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M. ve Jaffey, J. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both

- on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147(6), 357-369.
- 83.** Tuğrul, A. (2003). Tip 2 Diabetes mellitus ve tedavisi. *Galenos Tıp Dergisi*, 7, 38-45.
- 84.** Talaz, A. (2007). *Diyabetik ayak gelişen ve gelişmeyen hastalarda kan şekeri kontrolünün ve psikososyal uyumun değerlendirilmesi* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- 85.** Holt, R. I., Cockram, C., Flyvbjerg, A. ve Goldstein, B. J. (Eds.). (2017). *Textbook of Diabetes*. John Wiley & Sons.
- 86.** Bohannon, N. J. (2002). Treating dual defects in diabetes: insülin resistance and insülin secretion. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59 (suppl_9), S9-S13.
- 87.** Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Heine, R. J., Holman, R. R., Sherwin, R. ve Zinman, B. (2006). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 29(8), 1963-1972.
- 88.** Campbell, P. J. ve Carlson, M. G. (1993). Impact of obesity on insulinaction in NIDDM. *Diabetes*, 42(3), 405-410.
- 89.** Larner, J. O. S. E. P. H. ve Haynes Jr, R. C. (1985). Insulin and oral hypoglycemic drugs; glucagon. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1497-1523.
- 90.** İmamoğlu, Ş., Ersoy, C. Ö. (2009). Pankreasın anatomisi ve fizyolojisi (İmamoğlu, Ş., Ersoy, C.Ö(eds)). İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık.

91. Onat, T., Emerk, K., &Sözmen, E. Y. (2002). İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık. Ankara, 711s.
92. Yenigün, M. (2001). Diabetes mellitus' ta hormonal homeostasis. *Yenigün M, Altuntaş Y (Editörler). Her Yönüyle Diabetes Mellitus' da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*, 13-40.
93. Oşar, Z. (2007). İnsülin tedavisi (Yazıcı, H., Hamuryudan, V., Sonsuz, A (eds)). İstanbul: Medikal Yayıncılık.
94. Granner, D. K. (1993). (Çeviri) Ersöz, B., Pankreas ve GI traktus hormonları, In: Murray, R. K., Mayes, P. A., Granner, D. K., Rodwell, V. W., (Çeviri) Menteş, G., Ersöz, B. İstanbul: Barış Kitabevi, 52, 666-685
95. Groner, P. K. (1996). Hormones of the Pancreas & Gastrointestinal Tarect. Harper's Biochemistry 581-598.
96. Dinççağ, N. İnsülin tedavisi.
97. https://www.researchgate.net/figure/Post-translational-processing-of-preproinsulin-molecule-to-generate-the-mature-insulin_fig1_33429318
98. Simonson, D. C. (1990). Effects of glyburide on in vivo insulin-mediated glucose disposal. *The American Journal of Medicine*, 89(2), S44-S50.
99. Cronquist, A. (1968). The evolution and classification of flowering plants. *The Evolution and Classification of Flowering Plants*.
100. Kafi, M., Balandary, A., Rashed-Mohasel, M. H., Koochaki, A. ve Molafilabi, A. (2002). Berberis: production and processing. *Zabanvaadab Press, Iran*, 1-209.

- 101.** Rounsaville, T. J. ve Ranney, T. G. (2010). Ploidy levels and genomesizes of *Berberis* L. And *Mahonia* Nutt. species, hybrids, and cultivars. *Hort Science*, 45(7), 1029-1033.
- 102.** Koşar, M. (1999). Türkiye’de Yetişen *Berberis* L. Türlerinin Alkaloidleri. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Eskişehir.
- 103.** Greathouse, G. A. ve Rigler, N. E. (1940). Isolation of the Alkaloids, Berberine and Berbamine, from *Mahonia Swaseyi*. *Plant Physiology*, 15(3), 563–564.
- 104.** Greathouse, G. A. ve Watkins, G. M. (1938). Berberine as a factor in the resistance of *Mahonia trifoliolata* and *M. Swaseyi* to *Phytophthora* root rot. *American Journal of Botany*, 743-748.
- 105.** Končić, M. Z., Kremer, D., Karlović, K. ve Kosalec, I. (2010). Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. And *Berberis croatica* Horvat. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2176-2180.
- 106.** Kim, M. I. A., Cho, K. H., Shin, M. S., Lee, J. M., Cho, H. S., Kim, C. J. ve Yang, H. J. (2014). Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Medicine*, 33(4), 870-878.
- 107.** Neag, M. A., Mocan, A., Echeverría, J., Pop, R. M., Bocsan, C. I., Crişan, G. ve Buzoianu, A. D. (2018). Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 557.

108. Anşın, R. ve Özkan, Z. C. (1993). Tohumlu bitkiler (spermatophyta) odunsu taksonlar. (1. Baskı). Trabzon: KTÜ Orman Fakültesi Yayınları.
109. Davis, P. H. (1970). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3.*
110. Baytop, T. (1999). *Türkiye'de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün.* Nobel Tıp Kitabevleri.
111. Gedikli, F. (2006). *Ceviz (Juglans regia), karadut (Morus nigra), karamuk (Berberis crataegina), kök boya (Rubiatinc torum) ve kızılağaç (Alnus glutinosa)nın protein elektroforez jellerinin boyanmasında kullanılabilirliğinin araştırılması* (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).
112. Toroğlu, S. ve Çenet, M. (2006). Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), 12-19.
113. Ni Y. X. (1988). *Zhong xi yijie he zazhi = Chinese journal of modern developments in traditional medicine*, 8(12), 711–707.
114. Leng, S. H., Lu, F. E. ve Xu, L. J. (2004). Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insülin secretion. *Actapharmacologica Sinica*, 25(4), 496–502.
115. Zhang, Q., Xiao, X., Feng, K., Wang, T., Li, W., Yuan, T., Sun, X., Sun, Q., Xiang, H. ve Wang, H. (2011). Berberine Moderates Glucose and Lipid Metabolism through Multipathway Mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2011, 924851.

- 116.** Xie, W. ve Du, L. (2011). Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 13(4), 289–301.
- 117.** Zhou, L., Yang, Y., Wang, X., Liu, S., Shang, W., Yuan, G. ve Chen, J. (2007). Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin. *Metabolism*, 56(3), 405-412.
- 118.** Yin, J., Gao, Z., Liu, D., Liu, Z. ve Ye, J. (2008). Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 294(1), E148–E156.
- 119.** Yin, J., Ye, J. ve Jia, W. (2012). Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(4), 327-334.
- 120.** Dong, H., Wang, N., Zhao, L. ve Lu, F. (2012). Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2012, 591654.
- 121.** Zhang, H., Wei, J., Xue, R., Wu, J. D., Zhao, W., Wang, Z. Z., Wang, S. K., Zhou, Z. X., Song, D. Q., Wang, Y. M., Pan, H. N., Kong, W. J. ve Jiang, J. D. (2010). Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59(2), 285–292.
- 122.** Cordell, G. A. (1981). *Introduction to alkaloids: A biogenetic approach*. John Wiley and Sons.
- 123.** Craker, L. E. ve Simon, J. E. (1992). Herbs, spices and medicinal plants: recent advances in botany, horticulture and pharmacology.

124. Martindale, W. (1993). The extra pharmacopoeia 30th Ed (editor: Reynolds, JEF and Parfitt, K.) Pharmaceutica IPress.
125. Shamma, M. (2012). *The isoquinoline alkaloids chemistry and pharmacology* (Vol. 25). Elsevier.
126. Phillipson, J. D., Roberts, M.F. and Zenk, M. H. (1985). The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo.
127. McCommis, K. S., Chen, Z., Fu, X., McDonald, W. G., Colca, J. R., Kletzien, R. F. ve Finck, B. N. (2015). Loss of mitochondrial pyruvate carrier 2 in the liver leads to defects in gluconeogenesis and compensation via pyruvate-alanine cycling. *Cell Metabolism*, 22(4), 682-694.
128. Ruhl, C. E. ve Everhart, J. E. (2003). Relation of elevated serum alanine aminotransferase activity with iron and antioxidant levels in the United States. *Gastroenterology*, 124(7), 1821-1829.
129. Lozano, M., Cid, J., Bedini, J. L., Mazzara, R., Gimenez, N., Mas, E., Ballesta, A. ve Ordinas, A. (1998). Study of serum alanine-aminotransferase levels in blood donors in Spain. *Haematologica*, 83(3), 237–239.
130. Johnston D. E. (1999). Special considerations in interpreting liver function tests. *American Family Physician*, 59(8), 2223–2230.
131. Saxena, S., Korula, J. ve Shulman, I. A. (1989). A review of donor alanine aminotransferase testing. Implications for the blood donor and practitioner. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 113(7), 767–771.

132. Giboney, P. T. (2005). Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *American Family Physician*, 71(6), 1105-1110.
133. Chen, C. H., Huang, M. H., Yang, J. C., Nien, C. K., Yang, C. C., Yeh, Y. H. ve Yueh, S. K. (2007). Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(9), 1482-1489.
134. Clark, J. M., Brancati, F. L. ve Diehl, A. M. (2003). The prevalence and etiology of elevated amino transferase levels in the United States. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(5), 960-967.
135. Kelley, D. E., McKolanis, T. M., Hegazi, R. A., Kuller, L. H. ve Kalhan, S. C. (2003). Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 285(4), E906-E916.
136. Hanley, A. J., Wagenknecht, L. E., Festa, A., D'Agostino, R. B., Jr, ve Haffner, S. M. (2007). Alanine aminotransferase and directly measured insulin sensitivity in a multiethnic cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 30(7), 1819-1827.
137. Vozarova, B., Stefan, N., Lindsay, R. S., Saremi, A., Pratley, R. E., Bogardus, C. ve Tataranni, P. A. (2002). High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(6), 1889-1895.
138. Botros, M. ve Sikaris, K. A. (2013). The de Ritis ratio: the test of time. *The Clinical biochemist. Reviews*, 34(3), 117-130.

139. Uyanık, Ş. K., Baş, H., Bulut, Z. ve Nizamlioğlu, M. Determination of hemoglobin A1c (HbA1c), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), superoxide dismutase (SOD) values and lipid profiles in rats fed with cornsyrup and trans oil addeddiets.
140. Sigma Aldrich Co. (2003). *Aldrich hand book of fine chemicals and laboratory equipment*. Sigma-Aldrich.
141. Lenzen, S. ve Panten, U. (1988). Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia*, 31(6), 337-342.
142. Eizirik, D. L., Pipeleers, D. G., Ling, Z., Welsh, N., Hellerström, C. ve Andersson, A. (1994). Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta-cell injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(20), 9253-9256.
143. Gruppuso, P. A., Boylan, J. M., Posner, B. I., Faure, R. ve Brautigan, D. L. (1990). Hepatic protein phosphotyrosine phosphatase. Dephosphorylation of insulin and epidermal growth factor receptors in normal and alloxan diabetic rats. *The Journal of Clinical Investigation*, 85(6), 1754-1760.
144. Boylan, J. M., Brautigan, D. L., Madden, J., Raven, T., Ellis, L. ve Gruppuso, P. A. (1992). Differential regulation of multiple hepatic protein tyrosine phosphatases in alloxan diabetic rats. *The Journal of Clinical Investigation*, 90(1), 174-179.
145. Katsumata, K. ve Katsumata, Y. (1992). Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan-or streptozotocin-induced diabetes in rats. *Hormone and Metabolic Research*, 24(11), 508-510.

146. Katsumata, K., Katsumata, Y. ve Ozawa, T. (1993). Potentiating effects of combined usage of three sulfonylurea drugs on the occurrence of alloxan diabetes in rats. *Hormone and Metabolic Research*, 25(02), 125-126.
147. Jaouhari, J. T., Lazrek, H. B. ve Jana, M. (2000). The hypoglycemic activity of *Zygophyllum gaetulum* extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 69(1), 17-20.
148. Lenzen, S., Tiedge, M., Jörns, A. ve Munday, R. (1996). Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. In *Lessons from Animal Diabetes VI* (pp. 113-122). Birkhäuser Boston.
149. Federiuk, I. F., Casey, H. M., Quinn, M. J., Wood, M. D. ve Ward, K. W. (2004). Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls and insulin treatment. *Comparative Medicine*, 54(3), 252-257.
150. Gorus, F. K., Malaisse, W. J. ve Pipeleers, D. G. (1982). Selective uptake of alloxan by pancreatic B-cells. *Biochemical Journal*, 208(2), 513.
151. Kurçer, Z. ve Karaoğlu, D. (2012). Deneysel Diyabet Modellerinde Alloxan ve Streptozotosin Kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 16(2).
152. Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.
153. Lenzen, S. ve Mirzaie-Petri, M. A. R. I. T. T. A. (1991). Inhibition of glucokinase and hexokinase from pancreatic B-cells and liver by alloxan,

- alloxantin, dialuricacid and t-butyl hydroperoxide. *Biomedical Research*, 12(5), 297-307.
154. BellJr, R. H. ve Hye, R. J. (1983). Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. *Journal of Surgical Research*, 35(5), 433-460.
155. Munday, R. (1988). Dial uricacidaut oxidation: effects of transitionmetals on the reaction rate and on the generation of “active oxygen” species. *Biochemical Pharmacology*, 37(3), 409-413.
156. King, A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877-894.
157. Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocinaction in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537-546.
158. <https://freestylediabetes.co.uk/health-care-professionals/hcp-our-products/hcp-other-meters/hcp-freestyle-optium-neo-h>
159. Yeğın, S. Ç. ve Nihat, M. (2013). Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Hba1c, Mda, Gsh-Px ve Sod Miktarlarının Tayini. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(2), 51-54.
160. American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35 Suppl 1(Suppl 1), S64–S71.
161. Laakso, M. (2011). Heart in diabetes: a microvascular disease. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2 (Suppl 2), S145–S149.
162. Cımbız, A., Özyurt, M. S., Dayıoğlu, H., Helvacı, M. R. ve Yılmaz, H. Bitki Özütlerinin Stres, Hiperglisemi, Hiperlipidemi ve Hiperkolesterolemi Seviyeleri

- Üzerine Olan Etkileri. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, (009), 1-14.
- 163.** Savran, A., Bağcı, Y. ve Kargioğlu, M. (2009). Gemerek (Sivas) ve çevresindeki bazı bitkilerin yerel adları ve etnobotanik özellikleri. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 8(1), 313-321.
- 164.** Charehsaz, M., Sipahi, H., Celep, E., Üstündağ, A., Ülker, Ö. C., Duydu, Y. ve Yesilada, E. (2015). The fruit extract of *Berberis crataegina* DC: exerts potent antioxidant activity and protects DNA integrity. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 1-7.
- 165.** Karabulut, A. (2018). Bayburt ilinde doğal olarak bulunan *Berberis vulgaris* L. Ve *Berberis crataegina* DC. yabani meyvelerinin biyokimyasal karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Bayburt Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Bayburt.
- 166.** Kohen, R. ve Nyska, A. (2002). Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for the quantification. *Toxicologic Pathology*, 30(6), 620-650.
- 167.** Apel, K. and Hirt, H. (2004). Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress and signal transduction. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 55, 373-399.
- 168.** Sun, L., Zhang, J., Lu, X., Zhang, L. and Zhang, Y. (2011). Evaluation to the antioxidant activity of total flavonoids extract from persimmon (*Diospyros kaki* L.) leaves. *Food and Chemical Toxicology*, 49(10), 2689-2696.

169. Celep, E., Aydın, A., Kırmızıbekmez, H. ve Yesilada, E. (2013). Appraisal of in vitro and in vivo antioxidant activity potential of cornelian cherry leaves. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 448-455.
170. Končić, M. Z., Kremer, D., Karlović, K. ve Kosalec, I. (2010). Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. And *Berberis croatica* Horvat. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2176-2180.
171. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. ve Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
172. Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W. ve Hotamisligil, G. S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 389(6651), 610-614.
173. Lin, W. C. ve Lin, J. Y. (2011). Five bitter compounds display different anti-inflammatory effects through modulating cytokine secretion using mouse primary splenocytes in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(1), 184-192.
174. Chueh, W. H. ve Lin, J. Y. (2011). Berberine, an isoquinoline alkaloid in herbal plants, protects pancreatic islets and serum lipids in non obese diabetic mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(14), 8021-8027.
175. Lin, W. C. ve Lin, J. Y. (2011). Berberine down-regulates the Th1/Th2 cytokine gene expression ratio in Mouse primary splenocytes in the absence or presence of lipopolysaccharide in a preventive manner. *International Immunopharmacology*, 11(12), 1984-1990.

176. Zhang, M., Lv, X. Y., Li, J., Xu, Z. G. ve Chen, L. (2008). The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Experimental Diabetes Research*, 2008.
177. Zhou, J., Zhou, S., Tang, J., Zhang, K., Guang, L., Huang, Y., Li, D. (2009). Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin and high-carbohydrate/high-fat diet induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 606(1-3), 262-268.
178. Singh, J. ve Kakkar, P. (2009). Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(1), 22-26.
179. Hanley, A. J., Williams, K., Festa, A., Wagenknecht, L. E., D'Agostino, R. B., Jr, Kempf, J., Zinman, B., Haffner, S. M. İnsülin resistancea the rosclerosis study (2004). Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insülin resistance at herosclerosis study. *Diabetes*, 53(10), 2623–2632.
180. Sepici, A., Gürbüz, I., Çevik, C. ve Yesilada, E. (2004). Hypoglycaemic effects of myrtleoil in normal and alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 93(2-3), 311-318.
181. Sarioğlu, Y. (1978). *Berberis crataegina* DC Köklerinden Hazırlanan Dekoksiyonun Köpekte Kan Şekeri Üzerine Akut Etkisi. *HÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bilim Uzmanlığı Tezi*.
182. Abbasi, A., Bakker, S. J., Corpeleijn, E., van der A, D. L., Gansevoort, R. T., Gans, R. O., Peelen, L. M., van der Schouw, Y. T., Stolk, R. P., Navis, G., Spijkerman, A. M. ve Beulens, J. W. (2012). Liver function tests and risk

prediction of incident type 2 diabetes: evaluation in two independent cohorts. *Plo Sone*, 7(12), e51496.

183. Lan, J., Zhao, Y., Dong, F., Yan, Z., Zheng, W., Fan, J. ve Sun, G. (2015). Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 69–81.

184. Zhang, H., Wei, J., Xue, R., Wu, J. D., Zhao, W., Wang, Z. Z. ve Jiang, J. D. (2010). Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients throughin creasing insulin recept or expression. *Metabolism*, 59(2), 285-292.

EKLER

EK 1: Etik Kurulu Onay Sayfası

TOPLANTI TARİHİ : 29.12.2020

TOPLANTI SAYISI : 14

KARAR N0 197: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğü, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Mehmet AKTAŞ'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan “**Alloxan ve İndüklenen Diyabetli Ratlar Üzerine Karamuk (*Berberis Crataegina DC.*) Etkisinin Araştırılması**” isimli araştırma çalışması ile ilgili 21.12.2020 tarihli ve 77040475-641.04-E.2000316369 sayılı Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü, Hukuk Müşavirliğinin yazısı ekindeki Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğü, Genel Sekreterliğinin 17.12.2020 tarihli ve E-88012460-050.99-48608 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.