

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARBONHİDRAT SİNDİRİCİ ENZİMLER ÜZERİNE BAZI
PİNUS TÜRLEERİNDEN ELDE EDİLEN EKSTRAKTLARIN
İNHİBİTÖR ETKİLERİ VE TİP-2 DİYABETİN
İYİLEŞTİRİLMESİNDE KULLANILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Halise SARIGÜL
(112110102)

Anabilim Dalı: Biyoloji
Programı: Zooloji
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

TEMMUZ-2014

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBONHİDRAT SİNDİRİCİ ENZİMLER ÜZERİNE BAZI PİNUS
TÜRLERİNDEN ELDE EDİLEN EKSTRAKTLARIN İNHİBİTÖR ETKİLERİ VE
TİP-2 DİYABETİN İYİLEŞTİRİLMESİNDE KULLANILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
HALİSE SARIGÜL
(112110102)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 1 Temmuz 2014
Tezin Savunulduğu Tarih : 17 Temmuz 2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ (F.Ü)

Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Ahmet CANSIZ (F.Ü)

Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU (F.Ü)

TEMMUZ-2014

ÖNSÖZ

Diyabet, kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. Diyabet tedavisinde medikal tedavinin yanında, alternatif tedavi yöntemleri önemli bir kaynak teşkil etmektedir. Yapılan medikal tedavinin hasta yaşam kalitesini istenilen düzeye çıkaramaması, hasta ve araştırmacıları farklı alternatifler aramaya yönlendirmiştir. Bu çalışmada bazı Pinus türleri ekstraktlarının deneysel olarak oluşturulan hiperglisemi üzerine etkisi araştırılarak, hedef dokulardaki bazı moleküler parametreler üzerine etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, Pinus türlerinden elde edilen ekstraktların özellikle Tip-II diyabet tedavisinde kullanılabileceği, fakat bu sonuçların daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini öngörmekteyiz.

Tez çalışmamın bütün aşamalarında, desteğini, bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan ve her konuda destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ'a, eğitimim boyunca katkılarından dolayı en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Orhan ERMAN ve deneysel çalışmamda büyük yardımlarını gördüğüm Dr. Ersin DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca FF.13.17 nolu tez çalışmamda katkılarını esirgemeyen FÜBAP'a teşekkür ederim. Manevi olarak beni yalnız bırakmayan değerli arkadaşlarım Dr. Zehra GÖKÇE, Seda BEYAZ, Seda Esma TUĞ, Sümeyra Zeynep ET'e ve hayatım boyunca sonsuz sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, büyük bir özveri ile her zaman ve her konuda bana destek olan, güvenen ve inanan, ilgi ve fedakârlıkları ile bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan Biyoloji Öğretmeni Babam Yasin SARIGÜL'e ve değerli aileme en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Halise SARIGÜL

ELAZIĞ-2014

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
SEMBOLLER LİSTESİ	X
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Genel Bilgiler	6
1.1.1. Diabetes mellitus'un Tanımı.....	6
1.1.2. Diabetes mellitus'un Tarihçesi	7
1.2. Glukoz	8
1.3. İnsülin	9
1.3.1. Pankreasta İnsülin Salgılanması.....	12
1.3.2. İnsülin Direnci.....	13
1.3.3. İnsülinin Kas Üzerine Etkileri	14
1.3.4. İnsülinin Yağ Dokusu Üzerine Etkileri	15
1.3.5. İnsülinin Karaciğer Üzerine Etkileri	15
1.3.6. İnsülinin Protein Sentezi Üzerindeki Etkisi.....	16
1.3.7. İnsülinin Glukoz Metabolizmasındaki Rolü	16
1.4. Diyabet Tipleri	16
1.4.1. Tip I Diyabet	17
1.4.2. Tip II Diyabet.....	18
1.4.3. Deneysel Diyabet	19
1.5. Çam	20
1.5.1. Türkiye'deki Çam Türleri.....	22
2. MATERYAL ve METOT	25
2.1. Hayvan Materyali.....	25
2.2. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler	25
2.3. Araştırma Grupları	25
2.4. Deneysel Gruplar.....	26

2.5.	Serum ve Eritrositde Lipit peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi	28
2.5.1.	Eritrositlerdeki Redükte Glutasyon Miktarının Ölçülmesi	29
2.5.2.	Glutasyon Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması	30
2.5.3.	Serum ve Eritrositlerde Protein Miktarının Ölçülmesi.....	30
2.5.4.	Protein Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması	32
2.5.5.	Dokularda Lipit Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi	32
2.5.6.	Dokulardaki Glutasyon Miktarının Ölçülmesi	32
2.5.7.	Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi	33
2.5.8.	Dokulardan Lipitlerin Ekstraksiyonu	33
2.5.9	Dokulardan Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması	34
2.6.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi.....	34
2.7.	Dokularda ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi	35
2.8.	Glikojenin Yapısı ve İzolasyonu	37
2.9.	İstatistik Analizi	35
3.	BULGULAR.....	38
4.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	64
	KAYNAKLAR	71
	ÖZGEÇMİŞ.....	82

ÖZET

Bu çalışmada, streptozotocin (STZ) ile Tip-2 diyabet oluşturulan Sprague Dawley ratlarda hipergliseminin kontrolü için çam ağacının çıra kısımlarından elde edilen sulu ekstraktlar kullanıldı. Çalışmada 50 adet 2,5 aylık erkek rat kullanıldı. Ratlar; kontrol, diyabet, diyabet+çam çırası olmak üzere gruplara ayrıldı. Çalışma başlangıcında bütün grupların ağırlıkları ve açlık kan şekeri (AKS) değerleri ölçüldü. Bütün grupların AKS değerleri 85-95 mg/dL düzeyinde olduğu belirlendi. Kontrol grubu dışındaki sıçanlara 45 mg/kg düzeyinde intraperitoneal olarak STZ verilerek Tip-2 diyabet oluşturuldu. Diyabet oluşumundan sonra sıçanların içme sularına ortalama 400 g/L çam çırası eklenerek içmeleri sağlandı. Deney süresince bütün gruplar *ad libitum* olarak beslendi. Çalışma süresince haftalık kan şekeri değerleri ölçüldü.

Bütün ölçümlerde kontrol grubu kan şekeri değerinin 82-112 mg/dL arasında olduğu belirlendi. Diyabet grubunun kan şekeri değerleri 172-259 mg/dL arasında değiştiği gözlemlendi. Diyabet oluşturulmuş ve çam çırası suyu verilen gruplardaki kan şekeri değişiminin diyabet grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Haftalık olarak ölçülen kan şekeri değerlerinin, çam çıra ekstraktı verilen diyabet gruplarında ortalama % 65-85'inin kontrol grubu değerlerine yakın olduğu tespit edildi.

In vitro ortamda yapılan çalışmalarda, sığır, domuz pankreası, mantar ve bakterilerden elde edilen amilaz enzimlerinin aktivitesi üzerine çam ekstraktının inhibitör etki yapmadığı gözlemlendi. Ayrıca disakkaritleri hidroliz eden α -glukozidaz enzimi üzerine de çam çırasının inhibitör etkiye sahip olmadığı saptandı.

Ratlar üzerinde yaptığımız çalışmada, diyabet gruplarında kan şekerinin azalması ve kontrol grubu değerlerine yakın olması, kan dolaşımındaki glukozun hücrelere alınmasını artırarak etkili olduğu sonucuna varıldı. Tip-2 diyabetli bireylerin diyetlerine dikkat etmeleri durumunda, çamdan elde edilen sulu ekstraktı kullandıkları zaman hipergliseminin önlenmesinde önemli bir doğal ürün olduğu söylenebilir. Ancak, kullanılmadan önce toksik etkisinin olup olmadığı ve içeriğindeki ağır metallerin bilinmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Tip-2 diyabet, Sprague Dawley ratlar, Hiperglisemi, Nişasta, disakkaritler, Amilaz ve glukozidaz enzimleri.

SUMMARY

THE INHIBITOR EFFECTS OF SOME PINUS SPECIES ON THE ENZYMES OF DIGESTING CARBOHYDRATES AND USING THE IMPROVEMENT OF TYPE 2 DIABETES

In this study, it was used for the control of hyperglycemia that the extracts from the obtained kindling wood of pine trees in Sprague Dawley rats by the streptozotocin (STZ) induced Type-2 diabetes. 2.5 months old 50 male rats were used in this study, Rats were assigned to groups including control, diabetes, and diabetes+pine kindling. In the beginning of study, weights of all the groups and fasting blood glucose (FBG) levels were measured. The values (FBG) of all groups were determined between 85-95 mg / dl. Except for the control group rats, intraperitoneally 45 mg / kg given streptozotocin were formed type-2 diabetes. After formation of diabetes in drinking water of animals average 400 g / L was added pine kindling. Throughout the experiment for all groups were fed *ad libitum*.

During the study, blood glucose levels were weekly measured. In all measurements, the blood sugar value of control group was determined between 82 to 112 mg / dl. Blood sugar values of the diabetes group were observed to be between 172 and 259 mg / dl. Diabetes formed and given pine kindling water in the group of the change in blood glucose was found to be lower compared to diabetes. Blood glucose values were weekly measured, and average of % 65-85 of the diabetes group which given extract of pine kindling was determined to be close to control group values.

In vitro studies, bovine, porcine pancreas, fungi and bacteria derived from amylase on enzyme activity of the pine extracts haven't been observed the inhibitory effect. Also disaccharides α -glucosidase enzyme that hydrolyzes on kindling of the pine was found to not have an inhibitory effect. It is showed that in our study on rats, reduction of blood glucose in diabetic rats and to be similar to control group value, the glucose in the blood stream are taken effectively by the cells in tissues. It can be said a natural product in preventing of hyperglycemia that as type 2 diabetic individuals pay attention to diet and when they use the pine water extract, However, before being used or not and of toxic effects and it must be known their heavy metals contents.

Keywords: Type-2 diabetes, male Sprague Dawley rats, hyperglycemia, starch, disaccharide, amylase and glucosidase enzymes.

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Proinsülinin Yapısı.....	9
Şekil 2. İnsülinin Başlıca Görevleri.....	11
Şekil 3. Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması(URL-1).....	13
Şekil 4. Streptozotosinin moleküler yapısı.....	19
Şekil 5. Çam ağacı	23
Şekil 6. MDA-TBA kalibrasyon eğrisi	29
Şekil 7. Glutatyon kalibrasyon eğrisi.....	31
Şekil 8. Protein kalibrasyon eğrisi	33

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Şeker hastalığında tanı kriterleri	20
Tablo 2. Deney hayvanlarına verilen standart yemin bileşimi	25
Tablo 3. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 50 g/L) (mL))	38
Tablo 4. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 100 g/L) (mL))	38
Tablo 5. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 200 g/L).....	39
Tablo 6. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 400 g/L).....	39
Tablo 7. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enzimlerinin lügol ve benedict reaktiflerine sonuç vermesi	39
Tablo8. Kontrol grubu sıçanların ağırlık değişimi (g)	40
Tablo 9. Diyabet grubu sıçanların ağırlık değişimi (g)	41
Tablo 10. Diyabet + ÇÇ+B1 grubu sıçanların ağırlık değişimi (g)	42
Tablo 11. Diyabet+ÇÇ+B2 Grubu Sıçanların Ağırlık değişimi (g).....	44
Tablo 12. Diyabet+ÇÇ Grubu Sıçanların ağırlık değişimi (g)	45
Tablo 13. Kontrol Grubu (Erkek Sprague DawleyRatlar) (Kan Şekeri değişimi mg/dL) ..	47
Tablo 14. Diyabet Grubu (Erkek Sprague Dawley Ratlar) (Kan Şekeri değişimi mg/dL) .	48
Tablo 15. Diyabet + B1 Grubu (Erkek Sprague Dawley Ratlar) (Kan Şekeri değişimi mg/dL).....	50
Tablo 16. Diyabet+B2 Grubu (Erkek Sprague DawleyRatlar) (Kan Şekeri değişimi mg/dL)	52
Tablo 17. Diyabet+DÇ Grubu (Erkek Sprague DawleyRatlar) (Kan Şekeri değişimi mg/dL).....	54

- Tablo 18.** *Pinus* sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Sprague Dawley ratların Karaciğer dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi.56
- Tablo 19.** *Pinus* sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Sprague Dawley ratların Testis dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi.....58
- Tablo 20.** *Pinus* sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Sprague Dawley ratların Böbrek dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi60
- Tablo 21.** *Pinus* sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Sprague Dawley ratların serum örneklerinde biyokimyasal değerler üzerine etkisi.....61

SEMBOLLER LİSTESİ

°C	: Santigrad Derece
ACN	: Asetonitril
AKS	: Açlıkkan şekeri
BHT	: Butilhidroksitoluen
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EPA	:Eikosapentaenoik asit
g	: Gram
GC	: Gaz kromatografisi
GSH	: Redükte Glutasyon
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HUFA	:Çoklu doymamış yağ asitleri
IU	:İnternasyonal ünite
K	: Kontrol Grubu
kDa	: Kilo Dalton
Kg	: Kilogram
KH₂PO₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
KHCO₃	: Potasyum Bikarbonat
KOH	: Potasyum Hidroksit
MDA	: Malondialdehit
mg/g	: Miligram/gram
mg	: Miligram
MUFA	: Toplam Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NaCl	: Sodyum Klorür
NADPH	: Nikotinamit Adenin Dinüklotid Fosfat
NaH₂PO₄	: Sodyum Dihidrojen Fosfat
nm	:Nanometre
nmol/g	: Nanomol/gram
PUFA	: Toplam Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
SFA	: Doymuş Yağ Asitleri

STZ	: Streptozotosin
USFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
µg/g	: Mikrogram/gram
µg	: Mikrogram
µM	: Mikromolar
µL	: Mikrolitre
CuSO₄ 5H₂O	: Bakır Sülfat
DTNB	: 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
16:0	: Palmitik asit
18:0	: Stearik asit
18:1, n-9	: Oleik asit
18:2, n-6	: Linoleik asit
18:3, n-3	: Alfa linolenik asit
20:4, n-6	: Araşidonik asit
22:6, n-3	: Dokosaheksaenoik asit
dk	:Dakika

1. GİRİŞ

Karbohidratlar, yeryüzünde en yaygın olarak bulunan, yapıları karbon (C), hidrojen (H) ve oksijen (O)'den oluşan organik moleküllerdir. Tüm canlılar için büyük önem taşır. Karbohidratlar memelilerin kanında ve karaciğerinde bulunması gereken ana moleküllerin başında gelir. Beyin dokusu, beslenmesi ve enerji elde etmesi için karbohidratları kullanır (Mathew ve Von-Holde, 1990; Voet,1999; Nelson ve Cox, 2000).

Karbohidratların bazı molekülleri bitkinin destek kısmını oluştururken, bazı çeşitleri de büyüme için enerji kaynağı olarak kullanılır. Enerji, moleküllerin kimyasal bağlarında kimyasal enerji olarak depolanır. Moleküller parçalanınca, bağlar ayrılır. Bağlardaki gizli kimyasal enerji serbest duruma geçer (ChristavanTelling, 2001).

Karbohidratlar besin moleküllerinde enerji sağlayan bileşenler olmalarının yanı sıra, tatlılık başta olmak üzere duyuşal özellikleri ve teknolojik kaliteyi belirlemede büyük önemleri vardır. Gıdalardaki kullanımları miktar ve uygulama yöntemleri önemlidir. Besin maddelerinde kullanımları tatlandırıcı, jel oluşturucu, kıvam verici, stabilizör, kalori azaltıcı gibi özelliklerinden dolayıdır. Ayrıca aroma ve renk maddesi olarak da kullanılmaktadır (Mathew ve Von-Holde, 1990; Voet, 1999).

Karbohidratlar canlı sistemde doğal olarak, monosakkaritler, disakkaritler, oligosakkaritler ve polisakkaritler gibi moleküler gruplar halinde mevcuttur. Glukoz ve fruktoz gibi monosakkaritler bitkilerin yenilebilir kısımlarında serbest olarak bulunurlar ve meyve şekeri olarak adlandırılırlar. Disakkaritlerden sakkaroz bitkisel organizmalarda, laktoz ise hayvansal organizmalarda serbest olarak bulunmaktadır. Maltoz nişata ve sellobiyoz ise selüloz'un sindirimiyle oluşmaktadır. Trehaloz ise bazı bitkilerde ve omurgasızlarda yer alan disakkaritlerdir. Polisakkaritlerden nişasta bitkisel besinlerde, glikojen ise hayvansal dokularda bulunan depo polisakkaritidir (Mathew ve Von-Holde, 1990; Voet,1999; Nelson ve Cox, 2000; Christavan Telling, 2001).

Yüksek yapıli organizmalarda karbohidratların sindirimi ağızda başlamasına rağmen, sindirim olayı çok az sürer ve midede karbohidrat sindirici enzimler bulunmadığından ve pH düzeyi uygun olmadığından dolayı sindirim olayı gerçekleşmez. Besin içeriğı ince bağırsak ortamına geldikten sonra, pankreas sıvısı içinde yer alan α -amilaz enzimi kompleks yapıli nişasta ve glikojen moleküllerini oligosakkaritler, trisakkaritler ve disakkaritlere kadar hidroliz eder. Besinlerle alınan karbohidratların kana geçebilmesi için serbest glukoz moleküllerine hidroliz edilmesi gerekir. Son olarak tri ve disakkarit haline

dönüştürülen yapılar ince bağırsağın fırçası hücre yüzeylerinden salgılanan α -glukozidaz enzimi tarafından serbest glukoz moleküllerine hidroliz edilerek sindirim kanalından kan dolaşımına geçmelerine hazır hale getirilir (Mathew ve Von-Holde, 1990; Voet,1999; Nelson ve Cox, 2000, ChristavanTelling, 2001; Verma vd., 2012).

Karbohidrat sindiriminde son ürün olan glukoz, sindirim kanalından kan dolaşımına hem difüzyon hem de aktif taşıma ile alınır. Yemek sonrasında kandaki şeker miktarı artar ve sağlıklı kişilerde pankreas dokusundan insülin salınmasıyla karaciğer dokusundaki glukokinaz enziminin (EC. 2.7.1.2) sentezinin uyarılması ile artan kan glukozu 140 mg/dL seviyesini geçmeden kısa bir süre içinde kan dolaşımından karaciğer dokusuna alınarak metabolize olmasını sağlar.

Glukokinaz Km değeri büyük olduğu için yemek sonrası transkribe edilen ve kan glukozu belirli bir seviyenin altına düştüğü zaman tekrar yıkıma uğrayarak amino asitlere dönüştürülür. Heksokinaz (EC. 2.7.1.1) ise bütün dokularda mevcut olan bir enzimdir. Glukokinaz enzimiyle izozim olan heksokinaz, Km değerinin küçük olmasından dolayı yemek sonrasında kan glukozunu kontrol altına alamaz. Glukoza karşı affinitesi yüksek olmasına rağmen, Km değerinin küçük olmasından dolayı kendi ürünü olan glukoz 6 fosfat tarafından aktivitesi inhibe edilir. Normal süreç içinde bu enzimin her an bütün dokularda transkribe edilmesi gerekir. Aksi halde dokular kan dolaşımından glukoz molekülünü alamaz ve ihtiyaç duyduğu enerjiyi üretemez ve sonuçta dokularda hasar meydana gelir (Härndahl vd., 2005).

Karbonhidrat metabolizmasında anormalliklerin meydana gelmesi sonucu diyabet adı verilen şeker hastalığı oluşur. Şeker hastalığı çok eski yıllardan günümüze, dokularda en fazla hasara neden olan metabolizma hastalıklarının başında gelir. Diyabetin genel olarak iki farklı şekli vardır. Bunlardan Tip 1 diyabet doğumdan kısa bir süre sonra ya da küçük yaşlarda ortaya çıkan ve pankreas dokusundan insülin salınımının olmadığı hastalık şeklidir. Günümüzde bu hastalığın tek çaresi dışarıdan düzenli olarak kullanılmasıyla mümkündür. İnsülin hormonu yanında bazı antioksidan moleküllerinde alınması oksidatif stresin düşürülmesi üzerinde etkili olmaktadır (Hassan, 2013).

Tip 2 diyabet ise 40 yaşlarından sonra başlıca olarak beslenme ve stres ile bazı faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan en tipik karbohidrat metabolizması bozukluğudur. Bu hastalık tipinde pankreas dokusu yeterli insülin üretebilir, ancak karaciğer, kas ve yağ dokusu, insülin reseptörlerinin yeterli veya hiç sentezlenmediği durumlarda insüline karşı direnç gösterebilir. Başka bir şekilde pankreas dokusundan salınan insülin hormonu

yetersiz düzeydedir ve hedef dokular gerekli uyarıtıyı almayabilir. Bu bireylerde her iki durumda da yemek sonrası (postprandial) ve açlık kan şekeri düzeyi yüksek düzeyde seyrederek (Hassan, 2013).

Bütün diyabetik modellerde kan şekeri kontrol altına alınmadığı zaman, gözlerde kornea, retina ve lensin zarar gördüğü retinopati, periferik sinir dokularında sorbitol birikmesi sonucu duyarsızlıkla ortaya çıkan nöropati ve böbrek tübular hücrelerinin hasara uğradığı nefropati olaylarının meydana gelmesi kaçınılmaz bir sonuçtur. Ayrıca yüksek kan şekeriyle ilgili olarak hemoglobinin molekülünün β zincirlerine glukozun bağlanmasıyla HbA1c formu oluşur. Hemoglobinin bu formu normal hemoglobinden farklıdır ve oksijen bağlama kabiliyeti azalır. Yani diyabetik bireylerde kan şekerinin kontrol altına alınmamasından dolayı oluşan HbA1c miktarının artmasıyla solunum sorunu da yaşarlar (Altan vd., 2006).

Günümüzde Tip 2 diyabet insanlar arasında obezite ve yaşlanmaya bağlı olarak hızla artan en ciddi ve kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir. Özellikle Tip 2 diyabetliler için çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar geliştirilmiştir. Buna rağmen Tip 2 diyabetin tedavisi için en uygun yöntemin tokluk kan şekerini kontrol altında tutarak egzersiz programı ve besin kısıtlamasıyla birlikte önerilen ilaçların kullanılması olduğu ileri sürülmüştür (Kim vd., 2004, 2005)

Tokluk kan şekerini azaltmak için tedavi yöntemlerinden biri, sindirim sisteminde α -amilaz ve α -glukozidaz gibi karbohidrat sindirici enzimlerin aktivitesini engelleyerek glukozun kana geçmesini geciktirmek veya az ve düzenli olarak kana geçişlerini sağlamaktır. Mikroorganizmalardan elde edilen akarboz ve vogliboz, bitkilerden elde edilen nojirimisin ile 1-deokynojirimisin besin alınmasından sonra kan glukozu üzerinde etkisi olan α -glukozidaz enzimlerinin inhibitörleri olarak belirtilmiştir (Taylor ve Agius, 1988; Kim vd., 2004, 2005).

Son yıllarda, hastalıklar üzerinde bitkisel ilaçlar ile yapılan çalışmalar kabul edilebilir düzeyde geliştirildi ve sağlığın korunmasında ve hastalıkların tedavisinde önemli bir konuma gelmiştir. Diyabet hastalığının bütün dünyada hızla artmasından dolayı, bütün dünyada fitoterapistlerin dikkatini çekmiş ve hem doğu hem de batı ülkelerinde çok uzun süreden beri antidiyabetik ve hipoglisemik etkiye sahip olan bitkiler üzerinde araştırmalar yapılmıştır (Zein ve Kreydiyyeh, 2011).

Diyabetin tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. İlaç tedavisine ek olarak halk arasında sıkça kullanılan antidiyabetik etkileri olan bitkiler üzerinde günümüzde oldukça

fazla araştırma yapılmaktadır. Bitkiler eskiden beri ilaçların temel kaynağıdır ve günümüz ilaçlarının bir çoğu doğrudan veya dolaylı yoldan bitkilerden elde edilmektedir. Bitki kaynaklı farklı kimyasal bileşik gruplarından elde edilen bir çok aktif madde diyabet tedavisinde kullanılabilmektedir (Witters, 2001).

Yapılan çalışmalarda çam kabuğu ekstresi diyabetin iyileştirmesinde ve tedavisinde potansiyel bir ilaç ve çare olarak ortaya çıkmıştır. Bu ekstraktın başlıca olarak fenolik asitler ve prosiyanidin ihtiva eden biflavonidler bakımında zengin ve hipoglisemik etkiye sahip olduğu, hastalığın istenmeyen birçok komplikasyonlarını azalttığı rapor edilmiştir (Zein ve Kreydiyyeh, 2011). Tip 2 diyabetler ile yapılan placebo kontrollü çalışmada bu ekstraktın doza bağımlı olarak açlık kan şekeri ile tokluk kan şekeri düzeyini azalttığı ve HbA1c düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir.

Bu antidiyabetik etki Kim ve arkadaşları (2005) ile Schäfer ve Högger (2007) tarafından, ince bağırsakta karbohidrat sindirimi yapan enzimlerden glukozun serbest kalmasını sağlayan α -glukozidaz enziminin inhibisyonuyla; Pinent ve arkadaşları (2004) tarafından ise insülin hormonunun etkisinin taklit edilmesiyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan hipoglisemik ajanlar genellikle aşağıdaki yöntemlerden en azından birisiyle etki edebilirler.

- ✓ İnsülin sinyalizasyon yolunun uyarılmasıyla (Vijayakumar vd., 2005),
- ✓ İnsülin salınımı ve insülin kullanımının artırılması (Hoa vd., 2004),
- ✓ Kortikosteroid konsantrasyonunun inhibisyonu (Gholap ve Kar, 2004),
- ✓ Endojen glukoz sentezini (glukoneogenesis) azaltarak (Eddouks vd., 2003),
- ✓ Peroxisomproliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)'nin aktivasyonu ile (Huang, 2005),
- ✓ α -glukosidaz enzim aktivitesinin inhibisyonu (Kim vd., 2005),
- ✓ Glukozun absorbe edilmesinin veya glukoz taşıyıcıların inhibisyonu (Kobayashi vd., 2000).

Kim ve arkadaşları (2004) α -amilaz enzimi üzerinde etkili olan Kore'deki bitki örtüsünden 1400'den fazla bitkinin etanol ekstraktını araştırmıştır. Bu çalışmada çam ekstraktının α -amilazı da içine alan birkaç karbohidrat hidrolize edici enzimlere karşı en yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdiğini saptamışlardır. Bu inhibisyon aktivitesi Kore'deki farklı çam türleri temel alınarak daha ileri düzeyde araştırılmıştır.

Pinus densi flora adlı çam türünün iğne uçlu yapraklardan ve kabuktan elde edilen ekstraktların tükürükteki α -amilaz enzimine karşı yüksek aktivite göstermiş, fakat *Pinus thunbergi*'den elde edilen kabuk ekstraktının yaprak ekstraktından daha az inhibisyon gösterdiği ortaya çıkmıştır. *Pinus koraiensis* adlı çam türünün ise kabuk ekstraktlarının yaprak ekstraktlarından daha iyi sonuç verdiği saptanmıştır. *Pinus rigida* ve *Taxus cuspidate*'den elde edilen ekstraktları α -amilaz enzimine karşı daha etki gösterdiği belirlenmiştir.

Kim ve arkadaşları (2004)'nın yaptığı çalışmada çam kabuğu etanol ekstraktında, akarboz ve voglibose'un insan tükürüğündeki α -amilaza karşı mammalian orjinli olduğu için domuz pankreasından, bitkisel bir türün örneği olarak arpadan, mikrobiyal orjinli olmalarından dolayı *Bacillus sp.* ve *Aspergillus oryzae*'den elde edilen α -amilazı araştırmışlardır. Hem çam kabuğu ekstraktının hem de akarboz'un mammalian kaynaklı α -amilaza karşı benzer inhibitör etki gösterdiği halde, *Aspergillus oryzae*'den elde edilen α -amilaza karşı inhibitör etki göstermemiştir.

Çam kabuğu ekstraktının α -glukozidaz üzerindeki inhibitör etkisini araştırmak için *S. cerevisiae*, bakteri orjinli *Bacillus tearother mophilus*, mammalian orjinli bir enzim olan domuz ince barsağındaki α -glukozidaz enzimleri kullanılmıştır. Domuz barsağından izole edilen enzimin kullanıldığı deneyde çam kabuğu ekstraktının α -glukozidaz üzerinde hem akarboz ve hem de voglibosedan daha az inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte mikroorganizmalardan elde edilen α -glukozidaz üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Çam kabuğu ekstraktı ile karşılaştırıldığında *S. cerevisiae*'den elde edilen α -glukozidaz üzerinde çam ekstraktının çok yüksek inhibitör etki göstermesine rağmen, hem akarboz ve hem de voglibose'un çok düşük aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Kim ve arkadaşları (2010) maya hücresinden alınan α -glukozidaz enzimi ve porkine bağırsağından alınan α -amilaz enzimleri üzerine *Rubi fructus*'un sulu ekstraktını incelemişler ve 27, 35 ve 45 °C'de yapılan 24 saatlik inkübasyon sonucunda önemli inhibisyona neden olduğunu bulmuşlardır.

Kirana ve arkadaşları (2008) *Trichosanthes cucumerina*'dan elde edilen sulu ekstraktı Tip 2 diyabetik ratlar üzerinde denemişler, uygulama sonunda kontrol diyabetik hayvanlarda kan glukozu 45 dakika içinde yüksek seviyelere ulaşmış ve 2 saat süreyle aynı düzeyde seyretmiştir. *T. Cucumeria* ekstraktı verilen diyabet grubunda ise 35 dakika kan glukozu en üst seviyeye çıkmış daha sonra 2 saatlik süre içinde azaldığı saptanmıştır.

Diyabetik ratlar ile sulu ekstrakt verilen diyabetik grup karşılaştırıldığında periferel dokularda insülin direnci azalarak karaciğer ve kas dokularında glikojen miktarının arttığı ileri sürülmüştür.

Pitchai ve Manikkam (2012) *Cassia fistula*'dan izole edilen katesin'in stz ile diyabet oluşturulmuş Wistar ratlar üzerinde etkisini incelemişler. Elde edilen deney sonuçlarından kan glukoz seviyesinin azaldığı, karaciğer ve renal dokular üzerinde koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmüştür.

Premanath ve arkadaşları (2012) *Trigonella foenum graecum* bitkisinin yapraklarından elde edilen etanol ekstraktını stz ile diyabet oluşturulmuş ratlara 250 mg ve 500 mg/kg düzeyinde vermiş ve deney sonucunda serumda kan glukozu, kreatinin ve üre düzeyinin azaldığını, antioksidan enzim aktivitelerinin arttığını ve pankreas dokusundaki hücreleri restore edildiğini ileri sürmüşlerdir. Sonuçların glibenklamid adlı antidiyabetik ilaçla karşılaştırıldığında çok önemli olduğunu belirtmişlerdir.

1.1.Genel Bilgiler

1.1.1.Diabetesmellitus'un Tanımı

Diabetes eski Yunanca'da sifon anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatan bir terimdir.Mellitus ise yine eski Yunanca'da “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden türetilmiştir(Sodeman,1992).

Diabetes mellitus insulinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak ilerleyen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize edilen bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç, diabetes mellitus gelişimine neden olmakta ve karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasını da etkilemektedir (Hasselbaink vd., 2003; Abou-Seif ve Youssef, 2004).

Diyabet son yıllarda hem dünyada hem de toplumumuzda artan sıklıkla görülen yaygın bir endokrin-metabolik hastalıktır. Diabetes mellitus, vücudun hiç insülin üretmemesi, yeterli düzeyde insülin üretememesi veya insülini tam anlamıyla kullanamamasından kaynaklanan, hiperglisemiye neden olan, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizma bozukluğu ile karakterize edilen kronik metabolik bir hastalıktır (Öntürk, 2007; Robertson ve Harmon,2006).

Pek çok bilinen ve bazı bilinmeyen nedenler olmasına karşın, diabetes mellitusu başlatan esas neden, insülin salınımının azalması ya da tamamen sona ermesidir. Ancak diabetes mellitus' un gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak pankreas dışındaki faktörlerin etkisi de olabilmektedir. Nörolojik bozukluklar, örselenmeler, zorlanımlar, sağlıksız beslenme, yağlılık, kalıtsal faktörler, karaciğer, enfeksiyon, böbrek üstübezleri, tiroit ve hipofizdeki patolojik değişimler bu hastalığın nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca, kortikosteroidlerin doğal olarak yüksek düzeyde bulunması ya da dışarıdan uzun süre kortikosteroid verilmesi şeker hastalığını başlatabilir. Akut şeker hastalığına çok az rastlanılır. Uygun bir tedavi uygulanmadığında birkaç hafta içerisinde ölümle sonuçlanabilir (Yılmaz, 1999).

Diabetes mellitus glukoz ve diğer enerji veren moleküllerin bozulmuş metabolizması ile uzun süreçte vasküler ve nöropatik komplikasyonların oluşumuyla karakterize olan kronik bir hastalıktır. Diyabet, ortak tetikleyici faktörün hiperglisemi olduğu değişik patolojik mekanizmalarla oluşan bir grup bozukluğun birleşimiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalık insülin eksikliği olarak isimlendirilen hormonal bozukluk ile ilişkili olmakla birlikte insülin eksikliği total, parsiyel veya birlikte bulunan insülin rezistansı açısından bakıldığında, göreceli olarak bulunabilir (Coldman ve Ausiello, 2006).

Diyabet; kan glukoz düzeyinin anormal derecede yüksek seviyeleri ile ilişkili bir tıbbi durumdur. Toplumun yaklaşık %10'unu etkileyen bir hastalıktır (Sharma vd., 2007).

1.1.2.Diabetesmellitus'un Tarihçesi

DM ile ilgili en eski kayıtlar Mısır uygarlığında, M.Ö. 1500 yılına ait Eberspapyruslarına dayanır. Eski Hint Uygarlığında, "Charaksamhira" adlı tıp kitabında, M.Ö. 600 yılında diyabetin yeri üriner hastalıklar arasında yer almaktaydı.. M.Ö. 400 yılında Hintli bir hekim olan Dhanvantari, bu hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüşüğünü görerek idrarın tatlı olduğundan şüphelenmiş ve bu hastalığa tatlı idrar anlamına gelen "madhumeh" adını vermiştir (Yılmaz, 1997; Hatemi, 1996).

Bu hastalığın isim babasının Yunan-Roma dünyasının ünlü hekimi Kapadokyalı Areteus olduğu da söylenmektedir. M.Ö. 150 yıl önce, Areteus, ilk defa Yunanca'da "aradan geçen" anlamına gelen "diabetes" adını kullanmıştır (Yılmaz, 1997; Hatemi, 1996). M.S. 9. yy.'da İslam hekimi Razi ve 10-11. y.y. İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. y.y.'da

William Cullen “Diabetes” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen “Mellitus” u ilave etti. 1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “glukoz” olduğunu açıklamıştır. 19. yy’da Claude-Bernard glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiştir. Alman bilim adamı Paul Langerhans 1869 yılında verdiği doktora tezinde pankreas bezi için günümüzde “Langerhans Adacıkları” olarak bilinen küçük hücre topluluklarını tanımlamıştır (Hatemi vd., 1996; Karasu ve Ari, 2005).

19. yy’ın son kısmında Kussmaul komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve “asidoz” terimini yerleştirmiştir. 1889’da Oscar Minkowski ve Josef Von Mering Strasburg’da pankreas bezinin hayati önemini değerlendirmek için bir köpeğin pankreas bezini çıkartmışlar ve köpekte ameliyat sonrasında şeker hastalığının tipik belirtileri olan susama, çok su içme, çok idrara çıkma ve kilo kaybı gelişimini gözlemişlerdir. İlk kez bu araştırma ile DM’den sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtlamışlardır. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfetmişlerdir. 1936’da Kimmelstiel ve Wilson’un “interkapiller glomerulos klorozu” tarif etmeleriyle albüminüri, hipertansiyon ve retinopatiji bir araya getiren “Diyabetik nefropati” tablosu tanınmış oldu. Böylece bu çalışma ile pankreas ve şeker hastalığı arasında var olan doğrudan bir ilişkiyi ortaya koymuşlardır (Erdoğan vd.,1997; Bruni vd.,1989,1990).

1955’de diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar (tolbutamid) kullanıma girmiştir. 1973’te Danimarka’da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikör oluşturmeyen insülin tiplerini geliştirmişlerdir. 1978 yılında “Recombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir ve insülinle tedavide yepyeni bir dönem başlamıştır (Erdoğan vd.,1997; Watkins, 1996).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) bozulmuş glikoz toleransı ve DM tanı kriterlerini 1980 yılında tanımlamıştır. Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) 1997’de bu kriterleri yeniden gözden geçirmiş ve yeni DM tanı kriterlerini yayınlamıştır (Erdoğan,1997).

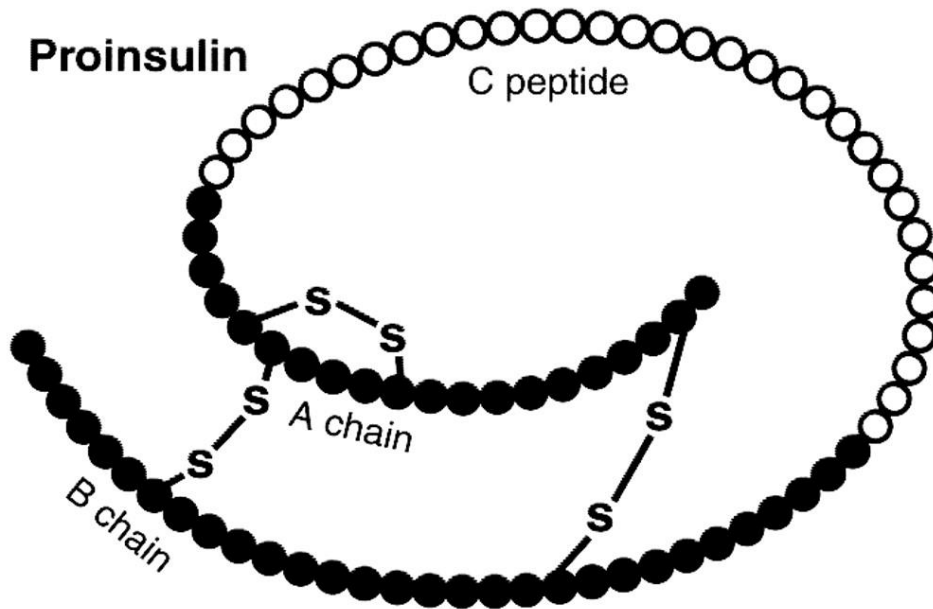
1.2. Glukoz

Glukoz karbohidrat sindiriminin en önemli ürünüdür. Glukoz veya karbohidrat bakımından zengin bir beslenmeden sonra kan glukoz düzeyi artar bu durum insülin salgılanması için bir uyarı teşkil eder (Büyükblebici, 2009).

İnsülin salgılanmasının en önemli uyararı glukozdur. Vücudun glukoza en duyarlı hücreleri langerhans adacığında bulunan beta hücreleridir. Glukozun önemli bir kısmı glikojene dönüştürülerek karaciğer ve kaslarda depo edilir. Glikojenin depolandığı dokulardan hücrelere, hücrelerden glikojenin depolandığı dokulara yönelen bu akışı düzenleyen bir hormon sistemi vardır. Karbohidrat metabolizmasını insülin ve glukagon hormonları düzenlemektedir (Büyükalebici, 2009; Champe ve Harvey, 2007).

1.3. İnsülin

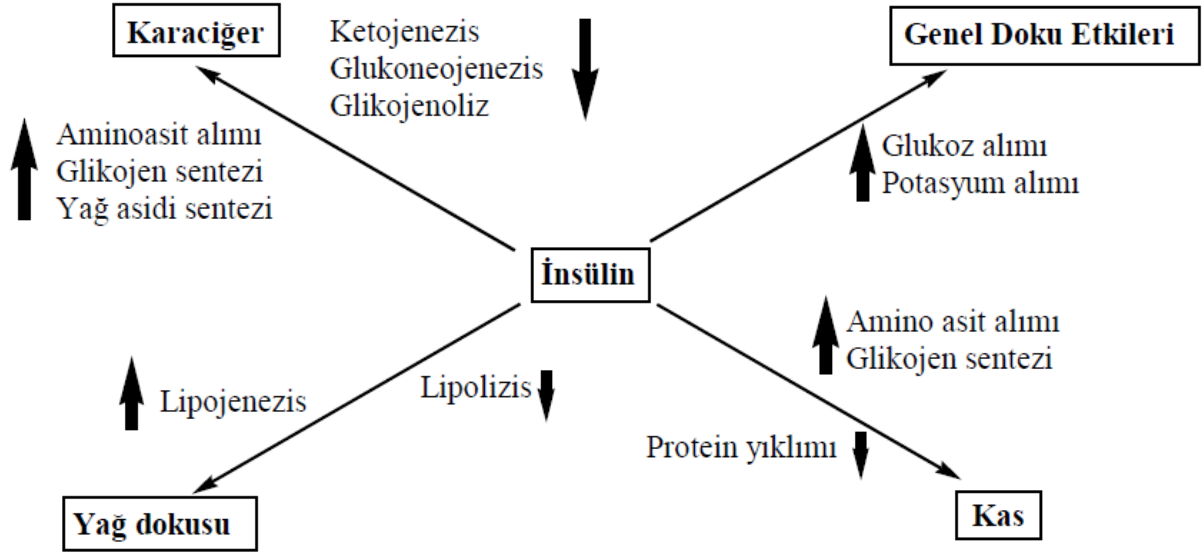
İnsülin başlıca hipoglisemik bir hormondur. İnsülinin etkisini antogonize eden ve glikojenik etkiye sahip olan diğer hormonlar ise glukagon, büyüme hormonu, kortizol ve adrenalın karşı düzenleyici hormonlardır. İnsülin, 51 amino asitli, üç adet disülfid köprüsü ile bağlanmış iki zincirden oluşan peptit yapıda bir hormondur. Aktif hormon A zinciri 21 ve B zinciri 30 amino asitten meydana gelir. Başlangıçta bir ön-prohormon olarak, daha sonra bir peptidin atılması ile proinsüline dönüştürülerek pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde sentez edilir (Onat vd., 2002). Şekil 1 de proinsülinin yapısı görülmektedir.



Şekil 1. Proinsülinin Yapısı

Bir peptit ile bağı olan iki insülin zincirinden oluşan bu proinsülin daha sonra eşit molar miktarlarda aktif insülin ve C-peptide bölünür. Bunlar ekzositozis ile salgılanmak üzere hücre granüllerinde depolanırlar. Ağızdan alınan damardan alınana göre fazla olmak üzere, glukoz insülin salgılanmasını uyarır. Bunun sebebi yemek sonrası salgılanan gastrointestinal hormonların, özellikle gastrik inhibitör peptidin (GIP, glukoz bağımlı insülinotropik peptit) glukozun etkisini potansiyalize etmesinden ileri gelir. Glukagon ve amino asitlerden, özellikle arginin ve lösin de, insülin salgılanmasını uyarır. Vagal uyarılma insülin salgılanmasını arttırırken, sempatik uyarılma ve somastatin azaltır. İnsülin bir yandan kas ve yağ dokusunda glukoz alınmasını uyarırken diğer yandan da protein ve glikojen sentezi ile lipojenezisi arttıran anabolik bir hormondur. Ayrıca ketojenezis, glikojenezis ve glikojenolizi ise inhibe eder (Laker, 1996; Wang vd., 2010). Şekil 2 de İnsülinin başlıca görevleri görülmektedir.

Glukagon, pankreasın α hücrelerinde sentez edilir. Salgılanması hipoglisemi ve glikoneojenik amino asitlerce uyarılırken; glukoz, insülin ve somastatin tarafından azaltılır. Glukagon glikojenoliz ve glikoneojenezisi uyararak kan glukoz seviyesini yükseltir. Büyüme hormonu, hipoglisemi sonucu uyarılır ve karaciğerin glukoz üretiminde artma ve bazı dokuların glukoz alımında azalmaya yol açar. Doku glukoz alımında azalma artmış lipolizis sonucu plazma serbest yağ asitlerinin seviyesinin yükselmesinden dolayı olabilir. Bazı dokular glukoz yerine serbest yağ asitlerini kullanmayı tercih eder. Adrenalin, hipoglisemi tarafından uyarılır. Katekolaminler glikojenolize yol açarken adrenalin insülin salgılanmasını inhibe eder, böylece kan glukoz seviyesini yükseltirler. Bununla birlikte, adrenalin yağ dokuda lipolizisi uyararak serbest yağ asitleri üretimini arttırır. Kortizol, hepatik glikojenolizi inhibe ederken glikoneojenezisi uyarır (Moff ve Peterson, 2002).



Şekil 2.İnsülinin Başlıca Görevleri

Yağ dokusunda lipolizisi ve böylece serbest yağ asitlerinin salıverilmesini artırır (Laker, 1996). Diabetes mellitusta, pirüvat kinaz aktivitesinde azalma muhtemelen pirüvat kinaz sentezindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, kontrol edilmeyen diabetes mellitusta insülin yokluğunun veya insülin sentezindeki anormalliklerin de pirüvatkinaz aktivitesi ile bağlantılı olduğunu ileri sürülmüştür (Saxena vd.,1992). Açlıkta ve diabetes mellitusta insülinin düzeyinin düşmesi, karaciğerde pirüvat kinaz miktarında bir azalmaya sebep olmaktadır. Enzim miktarındaki değişikliğin, primerolarak gen transkripsiyon düzeyindeki düşüşe de bağlı olduğu düşünülmektedir. Buenzimin düşük aktivitesi, diabetes mellitusta glukozun pirüvata dönüşme eğilimini azaltmaktadır (Valera vd., 1993).

DM tedavisinde kullanılan insülinin önemli bir kısmı, mezbahalarda yan ürün olarak elde edilen domuz veya sığır pankreaslarından elde edilmekteydi. Domuz insülini, sığır insüline göre insanlarda daha az allerji yaptığı için tercih edilmistir, ancak son yıllarda insan insülini yapmak için iki farklı metod kullanılmaktadır:

1- Domuz insulinindeki bazı amino asitleri değiştirmek suretiyle insan insulini yapılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen insuline yarı sentetik insan insulini veya enzimmodifiye insan insulini adı verilmektedir.

2- Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak insan insulini elde edilmektedir. Biyoteknolojik olarak üretildiğinde, E. coli, A ve B zincirlerinin sentezini yapar. Sonra bu

iki zincir, kimyasal yolla birbirine bağlanarak rekombinant insan insulini elde edilir (Kayaalp, 1993; Luxton, 1999).

1.3.1. Pankreasta İnsülin Salgılanması

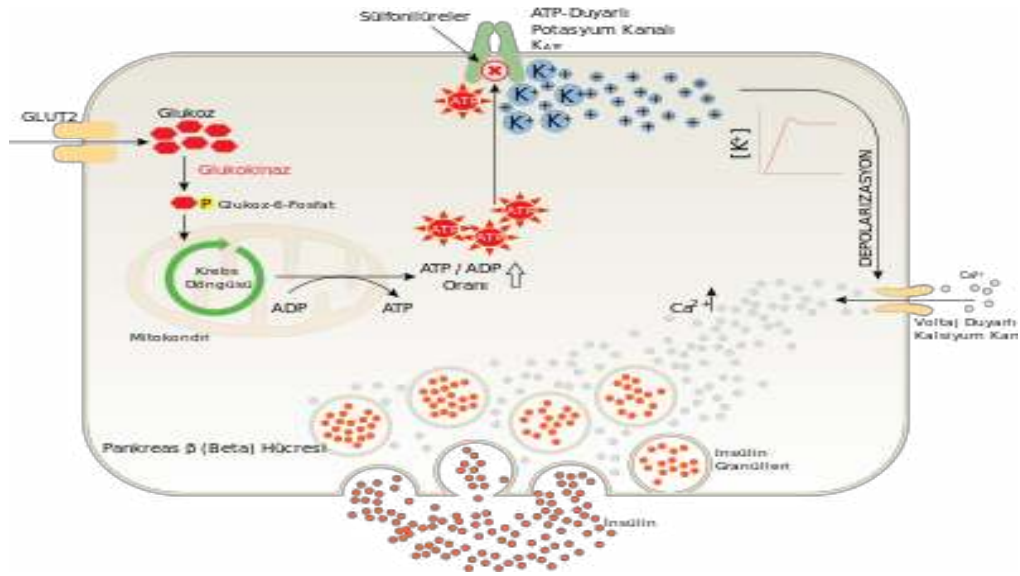
İnsülin salgılanmasının iki fazı vardır. Birinci faz, glukozla uyarılan pankreasın beta hücrelerinden ilk 3-10 dakika içindeki salgılanan insülin miktarıdır. Erken fazda denilen bu fazdaki insülin salgısı, pankreasta depolanmış olan insülin miktarını gösterir. İkinci faz veya geç faz salgılanması, 5. dakikadan başlayarak glukoz uyarısının devamı boyunca süren insülin salgılanma değeridir (Ward vd., 1984).

İnsanlarda pankreasta depo edilmiş insülinin miktarı yaklaşık olarak 10 mg kadardır. Pankreasta depo edilmiş insülinin, salgılanma kinetiği açısından, erken salgılanan küçük bir havuz ve daha geç salgılanan büyük bir havuz halinde depolandığı öngörülmektedir. Pankreasta bir uyarı olmadan, 1 ünite/saat (yaklaşık 40 µg) insülin salgılanır. İnsülinin % 50'si karaciğerden ilk geçişte metabolize edilirken kalan kısmı böbrek, çizgili kas ve diğer hedef dokularda metabolize edilir. Pankreasta günde yaklaşık olarak 2 mg (50 IU) kadar insülin salgılanır. İnsülinin plazmada ortalama yarı ömrü 5-6 dakikadır, karaciğer, böbrek ve çizgili kas dokusunda bulunan hedef hücreleri tarafından alınmış insülinin yarı ömrü 3 saate kadar uzayabilir (Sütpak, 2007).

Karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olan insülin salgılanması, langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerine glukozun girişi ile başlar. GLUT-2 aracılığıyla beta-hücrelerine giren glukoz, glukokinaz enzimi ile yıkılır ve hücre içinde ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP-bağımlı K^+ (potasyum) kanallarını kapatarak depolarizasyona sebebiyet verir. Depolarizasyon membrandaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını açarak, dışarıdan içeriye giren Ca^{++} (kalsiyum) aracılığıyla insülin salgılanması artar (Champe ve Harvey, 2007). Kana geçen insülin, karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi bir çok dokunun hücre membranında bulunan yüksek afiniteye sahip spesifik reseptörlere bağlanır. İnsülin bu spesifik reseptörlerine bağlanarak aktivite gösterir. İnsülin, hücre yüzeyinde bulunan insülin reseptörünün α alt birimine bağlanarak konformasyonel değişikliklere sebep olur. Oluşan bu değişiklikler beta alt birimine iletilir ve her beta alt biriminde bulunan özgün tirozin birimlerinin hızlı bir şekilde otofosforilasyonuna yol açarak ve tirozin kinazı aktive eder. Otofosforilasyon insülin reseptör substrat proteinleri (IRS) denen protein ailesinin de katıldığı fosforilasyon işlemi bir hücre sinyali başlatır.

Bu sinyalle insülin reseptörü, bir tirozin kinaz olan insülin reseptör substrat-1'i (IRS1) fosforile eder.

Fosforile edilmiş IRS-1, diğer protein kinaz ve fosforilazların aktivasyonunu tetikler. Glukoz taşıyıcı proteinler, insülin etkisiyle hücre içine glukoz alınımasını artırır (Quinn, 2002; Champe ve Harvey, 2007; Nelson ve Cox, 2000; Yılmaz, 2007). Bu taşıyıcıların, glukoz bağlayan bölgesi hücre dışına yönelmiştir. Glukoz buraya bağlanınca, oluşan yapısal değişikliğe bağlı olarak, glukoz bağlayan bölgenin yönü sitoplazmaya doğru döner ve glukoz taşıyıcıdan ayrılıp hücre içine girer. Kısaca, insülinin glukoz taşınımındaki görevi, hem glukoz taşıyıcıların yön değiştirmesi hem de glukoz taşıyıcıların sayısının artmasını sağlamasıdır (Champe ve Harvey, 2007; Murray vd., 1996; Quinn, 2002).



Şekil 3. Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması (URL-1)

Pankreasta insülin kan glukoz seviyesinden bağımsız olarak sabit bir hızda sentezlenir. Sentezlenen insülin egzositoz yoluyla salgılanmak üzere granüller içerisinde saklanır. İnsülinin salgılanması esas olarak besinlere ve besinlerde bulunan glukoz miktarına bağlıdır. Kandaki glukoz oranının artması insülinin salgılanması için esas nedendir (Newgard ve Mc Garry, 1995).

1.3.2. İnsülin Direnci

İnsülinin; biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas β hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi

ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insulin; internalize edilecek ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptörolayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, sonuçta organizmanın insüline subnormalyanıt vermesiyle son bulacaktır (Shephert ve Khan, 1999).

İnsülin direnci, normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin konsantrasyonu gerekmesi veya normal insülin konsantrasyonunun normal metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanabilir (Bugianesi vd., 2005).

İnsülin direnci, iskelet adalesi, kas ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir. Böylece kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Bunun sonucunda hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. İnsülin ile uyarılan glukozun karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç, birçok önemli hastalığın patofizyolojik temelini oluşturur (Bray, 1998).

İnsülin bir büyüme faktörüdür ve karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasına, büyümeye, diferansiyasyona, DNA sentezine, gen transkripsiyonu üzerine etki eder. İnsülin karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Glikojen sentezini ve glikolizi artırır. Kas dokusunda ise glukoz transportunu artırır, glikojen sentetaz aktivitesini artırır, glikojen fosforilazseviyesini azaltır. Tigliserid, VLDL ve LDL kolesterol sentezini artırır. Yağ dokusunda lipoprotein lipazı aktive eder, serbest yağ asitlerinin adipoz dokuya absorpsiyonunu artırır, lipolizi inhibe eder. Protein sentezini ve aminoasit transportunu artırır. Ketogenezisi azaltır. İnsülinin diğer etkileri ise; kaslarda potasyum transportunu, adipositlerde hücrel farklılaşma sağlanmasını, overlerden androjen üretiminin uyarılmasını ve renal sodyum retansiyonunu içerir (Garvey ve Birnbaum, 1993).

1.3.3. İnsülinin Kas Üzerine Etkileri

İnsülin kas hücresinde glukoz, amino asit, potasyum, fosfor ve ketonların hücre içine taşınmasını arttırarak hücrede glikolizi, glikojenezi ve protein sentezini uyarır,

protein katabolizması ve aminoasit salınımını baskılar (Dimitriadis vd., 1997; Gürdöl ve Ademoğlu, 2006).

1.3.4. İnsülinin Yağ Dokusu zerine Etkileri

İnsülin, lipolizin inhibisyonunu ve lipogenezin uyarılmasını sağlar. İnsülinin etkisi ile glukozun hücre içine girişi uyarılır ve hücre içindeki glukozun, glikoliz ve pentoz fosfat yolu ile kullanımı artar. Glikolizdeki artış, α -gliserofosfat ve asetil-KoA konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. Pentoz fosfat yolundan elde edilen NADPH'n hücre içi düzeyinin yükselmesi ile de lipogenez hızlanır. İnsülin ayrıca trigliseritlerin periferel dokularda parçalanmasını ve oluşan serbest yağ asitlerinin hücre tarafından alınmasını uyarır (Gedik, 1997). İnsülin verilmesinden dakikalar sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında anlamlı bir azalmanın olduğu belirlenmiştir. İnsülin yağ dokusunda lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asidi düzeyini azaltır. İnsülin glukozun yağ hücrelerine taşınımını ve metabolize edilmesini arttırır (Champe ve Harvey, 2007). İnsülinin yağ metabolizması üzerinde ikincil önemdeki etkisi endotele bağlı lipoprotein lipazın sentezini arttırmasıdır (Davis, 2006; Nolte ve Karam, 2001).

Sonuç olarak, sebebi ne olursa olsun insülin direnci ve artmış insülin seviyesi, yağ kitlesinde, lipolizde, serbest yağ asidi seviyelerinde artışa, böylece doza bağımlı olarak insülin sinyalizasyonunda bozulmaya ve hepatik glukoz ve lipid üretiminde artışa (lipotoksiste) yol açar (Shinner vd., 2005; Jarvis ve Khan, 2000).

1.3.5. İnsülinin Karaciğer zerine Etkileri

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe eder ve glukoz üretimini baskılar. Karaciğerde insüline direnç varsa, karaciğerde glukoneogenez ve glukojenolizin inhibe olamamasına bağlı, karaciğer glukoz atılımında artış oluşur (Korugan, 2005).

Karaciğerde glukozun hücre içine girmesine insülinin direkt etkisi yoktur; sadece kan glukoz düzeyi belirgin derecede yükseldiği zaman, insülin glukozun hücre içine girişini uyarır. Hücre içi glukoz düzeyinin yükselmesi, insülin etkisi ile glikojen sentaz aktivitesinin artmasına neden olur. Bu da glikojen yapımını arttırır (Demir, 2013).

İnsülin ayrıca bazı glikolitik enzimleri (fosfofruktokinaz, pirüvat kinaz, pirüvat dehidrogenaz) uyarır; bazı önemli glikojenik enzimleri de (pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksilaz, fruktoz 1,6 difosfataz, glukoz-6-fosfataz) baskılar. Diğer taraftan, insülin etkisi ile karaciğer hücresi tarafından amino asitlerin tutulmasındaki azalma glukoneogenez için önemli bir kaynağın kısıtlanmasına neden olur. Ayrıca insülin, fosforilaz enziminin aktivitesini inhibe ederek glukozun dolaşıma salınımını önler. Karaciğerde insülinin etkisi ile iki lipojenik enzim olan asetil KoA karboksilaz, yağ asidi sentetaz ve pentoz fosfat yolu enzimleri de aktive olur. Bu değişiklikler karaciğerde lipogenezi hızlanmasına sebep olur (Gedik, 1997).

1.3.6. İnsülinin Protein Sentezi Üzerindeki Etkisi

İnsülin birçok dokuda amino asitlerin hücre içine alınması ile protein sentezini uyarır. Protein yıkımını ise baskılar (Davis, 2006; Nolte ve Karam, 2001; Gürdöl ve Ademoğlu, 2006).

1.3.7. İnsülinin Glukoz Metabolizmasındaki Rolü

İnsülin temel olarak hücrelerde glukoz kullanımını arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Glukozun hücrelere girişi kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Bu olayda insülinin genel anlamda iki önemli görevi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının (GLUT) sayısını arttırmak, bir diğeri ise hücre içindeki glukozun fosforilasyonu ile hücre içi serbest glukoz miktarını azaltarak, hücre dışı ile hücre içi arasında glukoz konsantrasyon gradiyenti oluşturmaktır (Sütpak, 2007).

1.4. Diyabet Tipleri

Diyabet Tip I ve Tip II olmak üzere iki alt birimde sınıflandırılmaktadır. Tip 1 diabetes mellitus, insülin salgılayan pankreatik β hücrelerinin azalmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Tip I diyabette ciddi oranda insülin yetmezliği mevcuttur. Tip 2 diabetes mellitusta ise glukoz yüklemesine karşın nisbi insülin yetmezliği ve bununla birlikte periferik dokularda insüline cevap yetersizliği vardır (Öztürk vd., 2005).

1.4.1. Tip I Diyabet

Genellikle çocuklarda görülen, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'luk dilimini teşkil eden diyabet tipidir. Bu tip diyabette langerhans adacıklarındaki β hücreleri zarara uğradığından sayıları azalır ve insülin sentez salınımı ya düşüşe geçer ya da durma eğilimi gösterir (Hatemi vd., 1983, Bishop vd., 2000). Adacık hücre hasarından birbirine bağlı önemli üç faktör sorumludur: genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler. Bu tip diyabette, insülin dışında tedavi edici herhangi bir ilaç bulunamamıştır. Glisemiye kontrol altına almak, ketozu engellemek ve hastanın hayatına devam etmesini sağlamak için dışarıdan insülin verilerek eksiklik yok edilebilir (Foulis ve Clark, 1994; Ozata ve Yonem, 2006).

Tip 1 diyabet, olguların çoğunda 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline bağımlılık olmaktadır. Günümüzde genel popülasyondaki % 0,5-1 görülme oranı ile halen çocukluk döneminde astım ve mental retardasyondan sonra 3. sırada gelen en önemli ciddi kronik hastalıklardan biridir. Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun azalmasıdır (Altan vd., 2006; Karam vd., 1991).

Tip 1 DM poligenetik bir eğilim gösterir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-15 yaşları arasında tetiklenen bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikorlar (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranda (% 65-85) tespit edilir. Otoantikorların çoğu IgG tipindedir. Bu hastalarda islet hücrelerine karşı otoantikorlardan başka daha az sıklıkla insülin, proinsülin, glukagon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), mikrobakteriyal ısı şoku proteini -65, 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı da otoantikorlar saptanmıştır. Pankreas beta hücre kitlesinin hasarlanması ve % 80-90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi yetersiz hale geçmekte ve hepatik glukoz üretimi dengelenememektedir (Fajans, 1996; Karam vd., 1991).

Klinik semptomatik hipergliseminin başlangıcında dolaşımdaki insülin seviyesi düşüktür. Bu dönemde yüksek doz ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Çünkü bu hastalarda sadece insülin eksikliği değil insülin rezistansı da vardır. Hipergliseminin düzeltilmesi ile

metabolik asidoz, ketozis geçmekte ve endojen insülin sekresyonu yeniden olmaktadır. Bu esnada eksojen insülin gereksinimi gitgide azalmaktadır. Bu dönem 1 yıl ve daha fazla sürebilmekte ancak klinik başlangıçtan 10 yıl sonra bütün beta hücrelerinin hasarı ile mutlak insülin eksikliği kendini göstermektedir (Erdoğan, 2005).

1.4.2. Tip II Diyabet

Tip-2 diyabet, pankreatik β -hücre fonksiyonunun bozukluğu ve insülin direnci ile ilişkilidir (Iwamoto, 1995). Tip-2 diyabette pankreas, beta hücre kapasitesini korur, bu nedenle insülin düzeyi, normalin altından normalin üstüne kadar değişik düzeylerde bulunabilir. Burada hipergliseminin önlenmesi için yeterli insülin sekresyonu yapılamamaktadır (Champe ve Harvey, 2007). Kronik hiperglisemi insülin biyosentezinin ve salgılanmasının bozulması ile meydana gelir (Kaneto vd., 2005). Hiperglisemi görüldüğü zaman β -hücre fonksiyonu dereceli olarak bozulur (Kaneto vd., 1999, 2005) ve insülin direnci şiddetlenir (Kaneto vd., 2005). İnsülin direnci, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi hedef dokuların normal dolaşımdaki insülin konsantrasyonuna yanıt verme yeteneğinin azalması olarak tanımlanmaktadır.

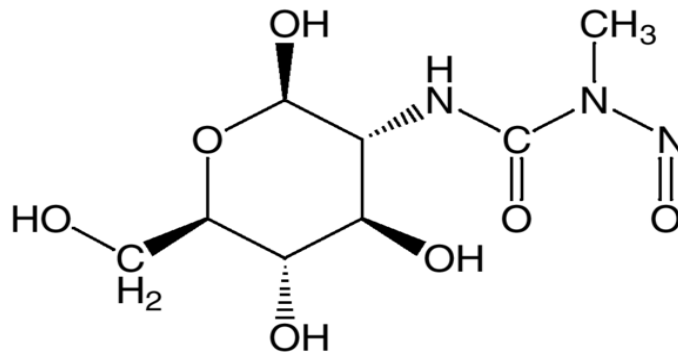
Tip-2 diyabet heterojen bir hastalıktır. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip-2 DM, genellikle 30 yaşından sonra görülmekteyse de her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların çoğunu obez hastalar oluşturmaktadır (% 80-90). Tek yumurta ikizlerinde görülme oranı % 90'nın üzerindedir. Tip 2 DM'nin alt grubu olarak kabul edilen MODY "Maturity onset Diabetes of the Young" tipi diyabette otozomal geçiş belirlenmiştir. Genellikle 25 yaş öncesinde görülen monogenik, beta hücre fonksiyon defekti sonucunda oluşan bu tip diyabette gençlerde hafif hiperglisemiyle seyretmekte ve ketozise dirençli görülmektedir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Diyabetik ketoasidoz koması şiddetli infeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez.

Bu hastalarda sıklıkla görülen koma türü, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır. Tip 2 diyabetin doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin rezistansının olmasına rağmen henüz plazma

glukozu normaldir. Bu dönemde rezistansının olmasına rağmen henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin rezistansı dahada ilerlemiştir ve insülin ve insülin seviyesi yüksektir ancak postprandial hiperglisemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise açlık hiperglisemisi ileaşık DM meydana gelmektedir (Erdoğan, 2005).

1.4.3.Deneysel Diyabet

Tarihsel süreçte denenmiş toksinlerden günümüzde en çok tercih edilenleri streptozotosin (STZ) ve alloksandır. Dunn ve arkadaşları tarafından 1943'te ilk kez alloksanın tavşanlarda pankreasın beta hücrelerini tahrip etmek suretiyle kalıcı diyabet oluşturduğu bulunmuştur. STZ'nin benzer etkileri ise 1963'te Rakieten ve arkadaşları tarafından sıçan ve köpeklerde kalıcı diyabet oluşturmasıyla gösterilmiştir. STZ'nin alloksana göre beta hücreleri dışındaki yapılara daha az zarar verdiği bildirilmiştir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Bundan sonraki dönemlerde deneysel diyabet çalışmalarında streptozotosin (STZ) yaygın olarak kullanılmaya başlandı (Rerup, 1970).



Şekil 4.Streptozotosinin moleküler yapısı

STZ pankreasın beta hücrelerinde geri dönüşümsüz hasar oluşturma özelliği olan bir toksindir ve sonuçta insülin düzeyinde azalma ile hiperglisemiye neden olur (Gu vd., 1997). STZ, glukoz ve N-asetil glukozamin ile benzer bir yapıya sahiptir ve GLUT-2 taşıyıcı protein vasıtası ile pankreasın beta hücrelerine taşınarak burada DNA ile etkileşime girmesi sonucu hücre ölümüne sebep olmaktadır (Ventura-Sobrevilla vd., 2011).

Sıçanlara STZ verilmesinitakiben beta hücre hasarı oluşmakta, hızlı bir şekilde kanda insülin düzeyi azalmakta ve kan glukoz düzeyi artmaktadır (Ugarte vd., 2012).

Tablo1. Şeker hastalığında tanıkriterleri

Tanımlama	Plazma Açlık Değeri
Normal	< 110 mg/Dl
Bozulmuş açlık glukozu	110-125 mg/dL
Diabet	> 126 mg/dL
OGG T (2. saat) Bozulmuş glukoz Toleransı	< 140 mg/dL
Rasgele değer (Diabet semptomları ile birlikte)	140-199 mg/dL
Diabet	>200 mg/dL

1997’de Amerikan Diabet Birliği’nin (ADA) ve 1999’da da Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) kriterlerine göre, 8 saatlik açlıktan sonra plazma glukoz düzeyi 110-126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanır. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 140-200 mg/dl glukoz intoleransı, olarak tanımlanır. Günün herhangi bir saatinde ölçülen kan sekeri =200 mg/dl ise diabet tanısı konur (Moff vePeterson, 2002).

1.5. Çam

Çam ağacı, Pinaceae (çamgiller) familyasından *Pinus* cinsinden orman ağaçlarını içeren iğne yapraklı türlere verilen addır. Çam Türkiye’nin hemen hemen her bölgesinde yetişir. Türlerin çoğunda gövde kabuğu kalın, pürüzlü ve çatlaklıdır. Çam ağaçları kuraklığa dayanıklı olmakla birlikte, iyi gelişip çoğalabilmeleri için temiz hava ve bol ışık gerekir. Çok çeşitli yüksekliklerde yetişen 10-20 metre yüksekliğinde, kışın yapraklarını dökmeyen, genellikle ormanlar teşkil eden iğne yapraklı ağaçlardır. Açık tohumlu bitkilerin kozalaklılar sınıfındandır. Çam ağaçlarının 90 kadar türü vardır. Genellikle Kuzey Yarım Kürenin ılıman bölgelerinden tropik bölgelerin yüksek dağlarına kadar çok geniş bir yayılma alanı gösterdiklerinden, çok çeşitlilik gösterirler. Çam türlerinin kurak yetişme yerlerinde de yetişmelerinin ve kurak toprakların ağacı olmalarının sebebi, iğne yapraklarının sert ve kalın epidermis tabakasından meydana gelmesi, uzun kök sistemleri

ile derin toprak katlarının neminden faydalanmalarıdır. amların toprak yönünden istekleri azdır. Onun için diğ r aēaların yetiřmediēi topraklarda kolaylıkla yetişebilirler. Fakat kurak, kumlu, çakıllı topraklarda yetişen pek çok am türleri olduēu gibi, asitli topraklarda ve hatta bataklıklarda yetişenler de vardır. Kabuk ve odun kısmında reçine bulunur. Yapraklar iēnemsî, uzun veya kısa, sert ve koyu yeşil renklidir. Ülkemizde beş am aēacı türü tabi  olarak bulunmaktadır: Kızılçam (*Pinus brutia*), halepamı (*P. halepensis*), karaçam (*P. nigra*), fıstıkçamı (*P. pinea*), sarıçam, (*P. silvestris*) (Kızılaslan ve Sevgi, 2013).

1.5.1. Türkiye’deki am Türleri

- **Kızılçam (*P. brutia*):** Yayılma alanı yalnız Güney İtalya, Balkan Yarımadası, Batı ve Güney Anadolu kıyı bölgeleridir. Toroslarda geniş ormanlar meydana getirirler. Ülkemizde terebentin veya ham reçine istihsalı, diğr türlerde de bulunmakla beraber, daha elverişli ve randımanlı olmasıyla bu türden elde edilir.
- **Halepamı (*P. halepensis*):** Akdeniz evresi ülkelerinde, kıyı bölgelerinde, özellikle kumsal yerlerde yetişir.
- **Karaçam (*P. nigra*):** İspanya’dan itibaren bütün Akdeniz evresi ülkelerinde tabi olarak yetişen bu am türünün, doğu sınırı Anadolu’dur. Kuzey Anadolu ormanlarında sarı çamın alt basamağında 800-1300 metreler arasında yetişir. Güney Anadolu’da ise kızılçam ormanlarının üstünde, sedir ormanlarının altında yer alır.
- **Fıstıkçamı (*P. pinea*):** Bu am türü, şemsiyeye benzer bir büyüme gösterir. Bu tür de Akdeniz evresi ülkelerinde yetişir. Türkiye’de Antalya Aksu Irmağı-Manavgat arası ve Bergama Kozak nahiyesinde topluluklar meydana getirir. Vatani muhtemelen Doğu Akdeniz evresidir. Kozalakları ikişer ikişer ve karşılıklı olarak çıkar. Kozalaklardan elde edilen oldukça büyük tohumlarına “amfıstığı” denir. Besin olarak kullanılır. Bol miktarda yağ taşır. Ortalama olarak bir ağaçtan 120 kg kozalak ve bundan da 6-8 kg temiz i fıstık elde edilir.
- **Sarıçam (*P. silvestris*):** Avrupa’da ve Sibirya’da geniş bir yayılma alanı olan sarıçamın, Türkiye’de Türk-Rus sınırından itibaren batıya doğru uzanan ve 38. enlem dairesi dolaylarına kadar inen bir yayılma alanı vardır. Bu bölgelerde dağların yüksek yerlerinde ağaç sınırı 1800-2000 metreye kadar çıkabilen rakımlarında görülür. Gvdelerinden, yaralanması suretiyle reçine elde edilir (URL-2).



Şekil 5. Çam ağacı

Çam ile çam yağı balgam söktürücü, sakinleştirici, ağrı ve öksürük kesici, göğüs yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda solunum ve idrar yolları rahatsızlıkları ile cilt hastalıklarında kullanılabildiği, ayrıca bronşit, nezle sinüzit, grip ve astım tedavisinde de faydalı olduğu ifade edilmiştir (Dara, 2006; Maranki ve Maranki, 2008). Çam, Akdeniz ve İran-Turan bölgelerinin en yaygın tıbbi bitkilerinden biridir. Çam solunum sistemi ile idrar yolları rahatsızlıklarında antiseptik etkileri nedeni ile Türk halk tıbbında uzun yıllardan beridir kullanılmaktadır (Tuzlacı ve Erol, 1999). Türkiye’de çam türlerinde elde edilen drogların özellikle antiseptik, balgam sökücü, solunum ve üriner sistem hastalıkları, romatizma ağrıları ve cilt hastalıklarında kullanılmaktadır (Baytop, 2001; Kızılarıslan ve Sevgi, 2013). Yapılan bir çalışmada çam yapraklarında bulunan uçucu yağların yatıştırıcı, ağrı kesici, ateş düşürücü ve anti-enflamatuar etkileri bulunduğu (Li vd., 1991), başka bir çalışmada ise *Pinus pinaster*’ den elde edilen ekstrakta bulunan antosyaninlerin anti-enflamatuar etkilere sahip oldukları ortaya çıkmıştır (Blazso vd., 1997).

Bitkisel yağlar tohumlardan elde edilebilmektedir. Bu yağlar farklı presleme teknikleri, farklı çözücülerin kullanılması ya da her iki yöntemin birlikte kullanılması

neticesinde elde edilmektedir. Elde edilen ham yağlar bir dizi fiziksel ve kimyasal yöntemle tabi tutularak saflaştırılması sağlanmaktadır. Çeşitli kaynaklardan elde edilen çok sayıda bitkisel yağlar bulunmakta ve bu yağların en önemli kısmını yağlı tohumlardan elde edilenleri oluşturmaktadır (Bennion, 1995). Elde edilen yağlar çeşitli amaçlar için, örneğin besin, ilaç ve kozmetik endüstrisinde ham madde olarak kullanılmaktadır.

2. MATERİYAL ve METOT

2.1. Hayvan Materyali

Deneysel uygulamalar, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yürütüldü (Karar no: 09.05.2013/67). Deneylerde kullanılan Sprague Dawley albino cinsi sıçanlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edildi. Sıçanlar, $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, $\%55 \pm 5$ nisbi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi.

2.2. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler

Streptozotolin, Sodyum Sitrat, Oleik Asit (18:1, N 9), Linoleik Asit (18:2, N 6), Linolenik Asit (18:3, N 3), Trisbase ve Hidroklorik, Metanol, Asetonitril, n-Hekzan, n-Heptan, İzopropanol, Aseton, Na_2HPO_4 , Butilhidroksitoluen (BHT), n-Butanol, Dimetil Sülfoksit (DMSO), 2-Thiobarbiturik Asit (TBA), Etil Alkol, Sodyum Klorür, Potasyum Bikarbonat, Yağ Asidi Metil Esteri (Doymuş ve Doymamış yağ asidi türleri), Kolesterol, α -Tokoferol, α -Tokoferol Asetat, Vitamin Standartları, Fitosterol Standartları, Sülfürik Asit, Hidroklorik Asit, Fosfat Tamponu, EDTA (Etilendiamintetraasetikasit Disodyum Dihidrat), Glutasyon (GSH), Trikloroasetik Asit (TCA), 5,5'-ditiyobis 2-Nitrobenzoik Asit (DTNB), Sodyum Sitrat, Bakır Sülfat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), Sodyum Potasyum Tartarat, Sodyum Hidroksil, Sodyum Karbonat, Folin, Albumin ve Serum fizyolojik kullanıldı.

2.3. Araştırma Grupları

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının bulundukları ortamın sıcaklığı $22-25^{\circ}\text{C}$ arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saatte karanlıkta takip edildi. Deneysel çalışmalarda ağırlıkları 364-473 g olan, 8-10 haftalık,

toplam 50 adet Sprague Dawley albino ırkı erkek sıçanlar kullanıldı. Bu sıçanlar Tip 2 diyabet grubu olmak üzere kendi içinde rastgele iki gruba ayrıldı.

Tablo 2.Deney hayvanlarına verilen standart yemin bileşimi (%)

Maddeler	Bileşimleri
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik Unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**MineralKarması	1

* Vitamin Karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

** Mineral Karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

2.4. Deneyisel Gruplar

1. Kontrol grubu (K, n=5): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* beslenerek normal içme suyu almaları sağlandı.

2. Diyabet grubu (D2, n=11): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* beslenerek normal içme suyu almaları sağlandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 45 mg/kg STZ verilerek deneyel Tip-2 diyabet oluşturuldu ve deney süresince normal beslenmeleri sağlandı.

3. Diyabet+Çam Çırası+Bitki Grubu (D2+ÇÇ+B1 n=11): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* beslenerek normal içme suyu almaları sağlandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 45 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-2 diyabet oluşturuldu. Diyabet oluşumundan 1 hafta sonra içme sularına çam çırası ile 100 g/ L çam çırası katılarak deney süresince bu suyu içmeleri sağlandı.

4. Diyabet+Çam Çırası+Bitki Grubu (D2+ÇÇ+B2 n=11): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* beslenerek normal içme suyu almaları sağlandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 45 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-2 diyabet oluşturuldu. Diyabet oluşumundan 1 hafta sonra içme sularına çam çırası ile 200 g/ L çam çırası katılarak deney süresince bu suyu içmeleri sağlandı.

5. Diyabet+Çam Çırası (D2+Ç, n=11): Bu gruptaki sıçanlar, deney süresince *ad libitum* beslenerek normal içme suyu almaları sağlandı. Bu gruptaki sıçanlara tek doz 45 mg/kg STZ verilerek deneysel Tip-2 diyabet oluşturuldu. Diyabet oluşumundan 1 hafta sonra içme sularına çam çırası ile 400 g/ L çam çırası katılarak deney süresince bu suyu içmeleri sağlandı.

Tip 2 diyabet oluşturmak için streptozotosin (STZ) 0.1 M fosfat-sitrat tamponunda (pH:4.5) çözünerek 45 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyonla kontrol grubu dışındaki sıçanlara tek doz olarak uygulandı (Punithavathi vd., 2011). STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra, bir gece önceden aç bırakılan sıçanların kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçümü sonucu açlık kan glukoz düzeyi 140-200 mg/dL arası olan sıçanlar Tip 2 diyabetli olarak kabul edildi (Kumar vd.,2010; Masiello vd., 1998).

Yukarıda belirtilen ölçütlere göre diyabet oldukları belirlenen diyabet grubundaki sıçanlar, bir hafta süreyle normal besin ve su ile beslenmeleri sağlandı. Bu sürenin sonunda ise 10 hafta boyunca içme sularına çam ağaçlarının çıra kısımları küçük parçalara ayrılarak belirli ölçülerde içme sularına katıldı ve bu gruplardaki sıçanların sulardan içmesi sağlandı.

Çalışma süresince her hafta tüm sıçanların kan glukoz düzeyi ile canlı ağırlık değişimleri kayıt altına alındı. Çalışma sonunda hayvanlar etik yönergelerle uygun biçimde dekapite edilerek daha ileri analizler yapılmak için dokuları alındı. Alınan bu dokular % 0,9 serum fizyolojik ile yıkandı ve biyokimyasal işlemler yapılncaya kadar -70 °C'de bekletildi. Kan örnekleri ise EDTA'lı tüplere alındı, sonra bu kan örnekleri 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum ve şekilli elementleri kısmı ayrıldı. Bu örnekler de biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -70 °C de bekletildi.

2.5. Serum ve Eritrositde Lipit peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi

Eritrosit ve serum örneklerinde, lipit peroksidasyon düzeyinin ölçümü Ohkawa ve arkadaşlarının tanımladığı metotta bazı değişiklikler yapılarak spektrofotometre ile ölçüldü.

Prensip: MDA, lipit peroksidasyonunun sekonder bir ürünü olup, lipitlere ait peroksidasyonunun belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir. MDA, aerobik şartlarda, pH 3.5'te tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95°C'de inkübasyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşmakta, oluşan bu kompleks 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmektedir (Ohkawa vd., 1979). Ayrıca, MDA herhangi bir derivatizasyon işlemi yapılmadan %10'luk HClO₄ kullanılarak HPLC cihazında ölçülebilir (Karataş vd., 2002)

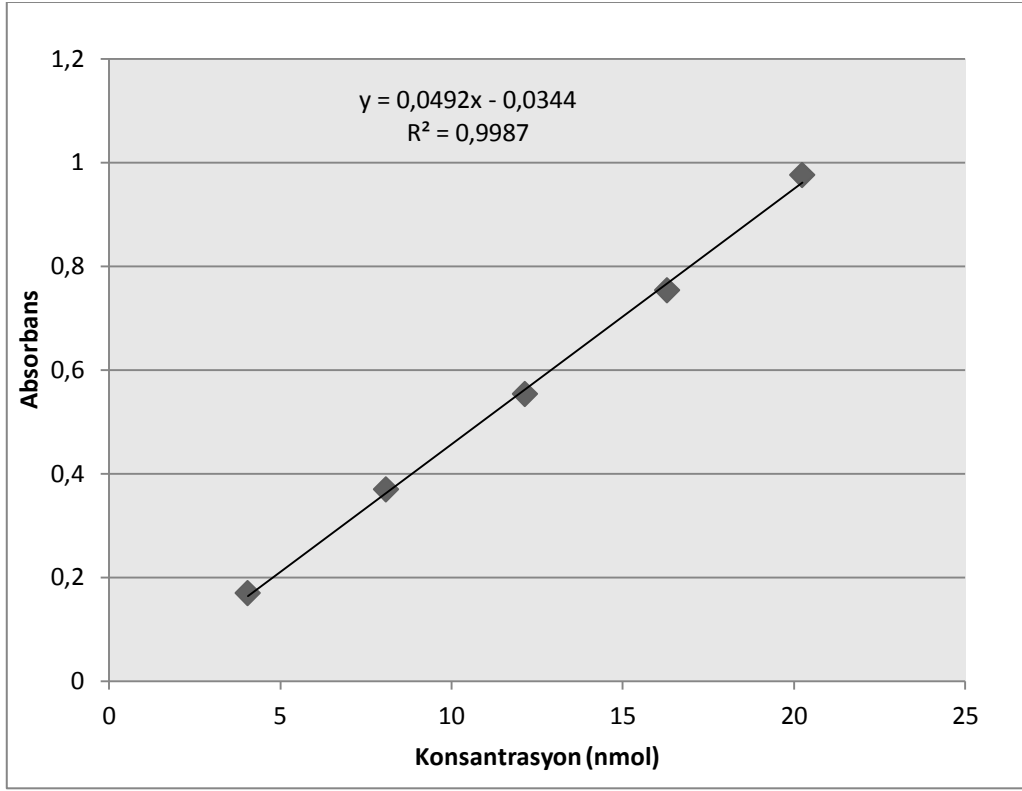
Ayırıcılar

- ✓ % 8.1 Sodyum dodesil sülfat (SDS)
- ✓ % 20 Glasiyal asetik asit (GAA) (pH 3.5)
- ✓ % 0.8 Tiyobarbitürik asit (TBA) (pH 3.5)
- ✓ n-Butanol-piridin çözeltisi (15/1)
- ✓ Stok standart: 1,1,3,3 tetrametoksipropan (yoğunluk: 0.99 g/mL)
- ✓ % 4 Butilat hidroksitoluen (BHT)
- ✓ % 10 Trikloroasetik Asit (TCA)

Yöntem: Bunun için, serumdan 200 µl numune alındı üzerine 0,5 ml % 8,1'lik SDS, 0,5 ml %0.8'lik TBA, 1ml % 10'luk TCA, 1ml % 20'lik glasiyel asetik asit ve 50 µl % 4'lük BHT eklendi ve bu karışım vortexlendi ve sonra 60 dk kaynar su banyosunda bekletildi. Bu süre sonunda soğuyan örnekler 4 ml n-Butanol-piridin ilave edildi ve santrifüj edildikten sonra supernatant spektrofotometre kuvvetlerine alınarak spektrofotometrede ölçüldü.

Eritrosit pelletinden 1g alındı, sonra bu pellet 6 ml Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7,4) tamponu ile homojenize edildikten sonra +4°C'de 9000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi ve elde edilen supernatanttan 2 ml alınarak, serumdaki LPO (lipid peroksidasyon) miktarının belirlenmesindeki işlem basamaklarının aynısı uygulanarak, eritrositlerdeki LPO miktarı ölçüldü. Serum ve eritrosit homojenatlarında MDA-TBA miktarının tayini,

Şekil 6’da verilen kalibrasyoneğrisindençıkan formüle göre hesaplandı. Standart olarak 1,1,3,3-Tetraethoxypropane kullanıldı ve sonuçlar nmol/g olarak belirtildi.



Şekil 6. MDA-TBAkalibrasyon eğrisi

2.5.1.Eritrositlerdeki Redükte Glutatyon Miktarının Ölçülmesi

Prensip: Bu yöntemle sülfidril grupları 5,5 dithiobis 2- nitrobenzoik asit reaktifi ile renkli bir bileşik meydana getirmekte ve oluşan bu sarı renkli bileşiğin 412 nm' de spektrofotometre ile ölçülmesi esasına dayanılmaktadır (Elman, 1959).

Ayırıcılar

- ✓ DTNB reaktifi
- ✓ %10 Trikloroasetik Asit (TCA)
- ✓ 0.3 M Na₂HPO₄ (Disodyum hidrojen fosfat)
- ✓ Glutatyon standartı

Yöntem: Derin dondurucuda tutulan eritrosit örnekleri 6 ml Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenize edildikten sonra örnekler, +4°C' de 9000 rpm'de 15dakika santrifüj edildi ve elde edilen supernatanttan 2 ml alındı. Alınan bu supernatantın üzerine 1 ml %10'luk trikloroasetik asit reaktifi ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Daha sonra 10 dk 5000 rpm'de santrifüj edilerek pellet çöktürüldü ve supernatant kısmı başka bir tüpe alındı. Supernatant kısım üzerine 1 ml % 0,03'lükDTNB ve 0,3 M Na₂HPO₄ çözeltisinden 2 ml ilave edildi, oluşan sarı renk 412 nm'de köre karşı okundu (Elman, 1959). Eritrosit homojenatlarında GSH tayini, şekil 6'da verilen kalibrasyon eğrisindençıkan formüle göre hesaplandı. Eritrosit pelletlerindeki GSH miktarı µg/g (Tip-2) hücre pelleti cinsinden ifade edildi. Ayrıca, GSH ve GSSG miktarları HPLC cihazı ile doğrudan ölçüldü (Yılmaz vd., 2009).

2.5.2. Glutasyon Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Örneklerdeki GSH düzeyi, saf GSH standardından (Merck) hazırlanan örneklerin kalibrasyon eğrisinden çıkan formüle göre hesaplandı. Bunun için; saf glutatyondan 10 ml için 0.002 g olacak şekilde hazırlandıktan sonra aşağıdaki şekilde gruplar oluşturuldu:

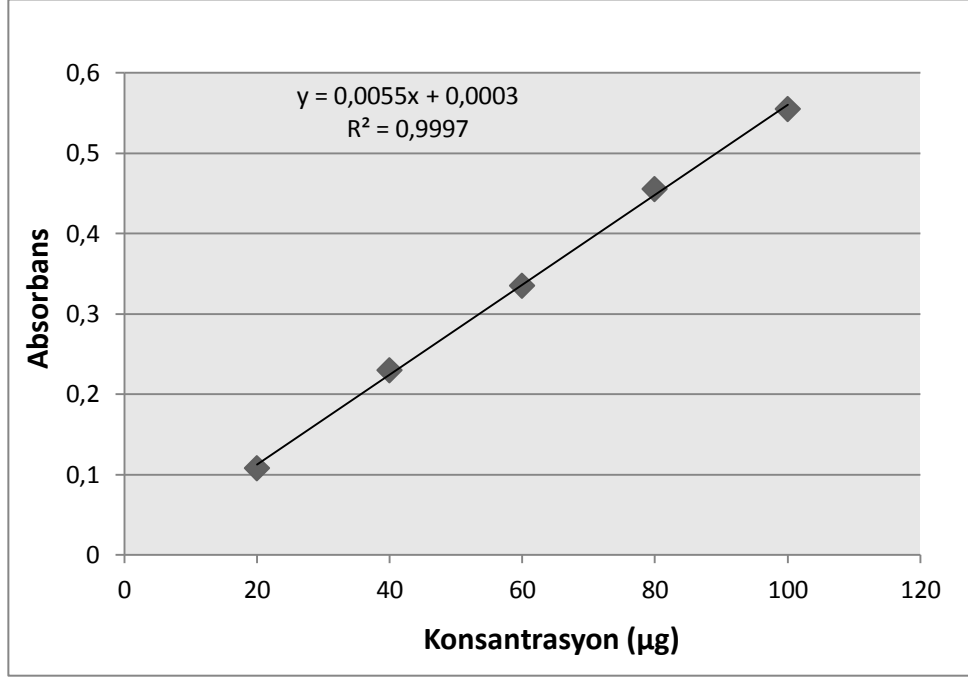
- ✓ S1→ 20 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✓ S2→ 40 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✓ S3→ 60 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✓ S4→ 80 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB
- ✓ S5→ 100 µl GSH + 2 ml Na₂HPO₄ + 1 ml DTNB

Gruplar stabil hale geldikten sonra 412 nm'de köre karşı okundu ve okunan değerlere göre Şekil23'deki kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerin GSH miktarları, elde edilen kalibrasyoneğrisindeki denklem vasıtasıyla hesaplandı. GSH miktarı,µg/gpellet miktarı cinsinden belirlendi.

2.5.3. Serum ve Eritrositlerde Protein Miktarının Ölçülmesi

Prensip: Aminoasitler serbest veya katlanmamış bir polipeptid zincirinde mavi renk oluşturmak üzere fosfotungustik molibdik asit ayıracını (Folin-Ciocalteau) indirgerler. Bu yöntemde proteinler ilk olarak bakır-peptid bağı-protein kompleksini oluşturmak için

alkali çözeltide Cu^{+2} ile reaksiyona girerler. Ortama Folin-Ciocalteu ayıracı eklendiğinde, indirgeme süreci içerisinde bakır-protein kompleksleri ile tirozin, triptofan kalıntıları birleşir. Renkli çözeltinin absorbansı 750 nm dalga boyunda ölçülür (Lowry vd. 1951) ve sonuçlar $\mu\text{g/g}$ olarak belirtildi.



Şekil 7. Glutasyon kalibrasyon eğrisi

Ayırıcılar

- ✓ A= %1 (w/v) Bakır sülfat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) çözeltisi
- ✓ B= %2 (w/v) Sodyum potasyum tartarat
- ✓ C= 0.2 M Sodyum hidroksit
- ✓ D= %4 (w/v) Sodyum karbonat

Yöntem: Total protein düzeyini ölçmek için 49 ml C reaktifi üzerine 49 ml D reaktifi ilave edilir, daha sonra 1 ml A ve 1 ml B reaktifinden de ilave edilir. Bu çözeltilerin karışımından hazırlanan çözeltiye E reaktifi adı verildi.

Serum örneklerinden 5 μl örnek, deney tüplerine alındı, örneklerin üzerine 4 ml E reaktifinden ilave edildi, karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Süre sonunda 500 μl Folin (10 ml Folin-Ciocalteu reaktifi üzerine 10 ml saf su ilave edilerek hazırlanır) karışımı eklenerek 30 dakika tekrar oda sıcaklığında bekletildi ve sonra 750 nm’de körekarşı spektrofotometrede okundu. Eritrositlerde protein ölçümü için GSH analizlerindeki ön işlemler yapılır. Bu işlemlerden sonra elde edilen supernatantan 10 μl

alındı ve serum için yapılan işlem basamakları eritrositler içinde uygulanarak total protein miktarı ölçüldü.

2.5.4. Protein Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Bu amaçla saf haldeki albuminden 10 ml için 0.003 g olacak şekilde hazırlandıktan sonra standart grupları aşağıdaki şekilde hazırlandı:

- ✓ S1 → 20 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- ✓ S2 → 40 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- ✓ S3 → 60 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- ✓ S4 → 80 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin
- ✓ S5 → 100 µl albumin + 4 ml E çözeltisi + 0.5 ml Folin

Gruplar 750 nm’de köre karşı okundu ve okunan değerlere göre Şekil 8’deki kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Örneklerin protein miktarları, elde edilen kalibrasyon eğrisindeki denklem vasıtasıyla hesaplandı. Sonuçlar µg/g olarak verildi.

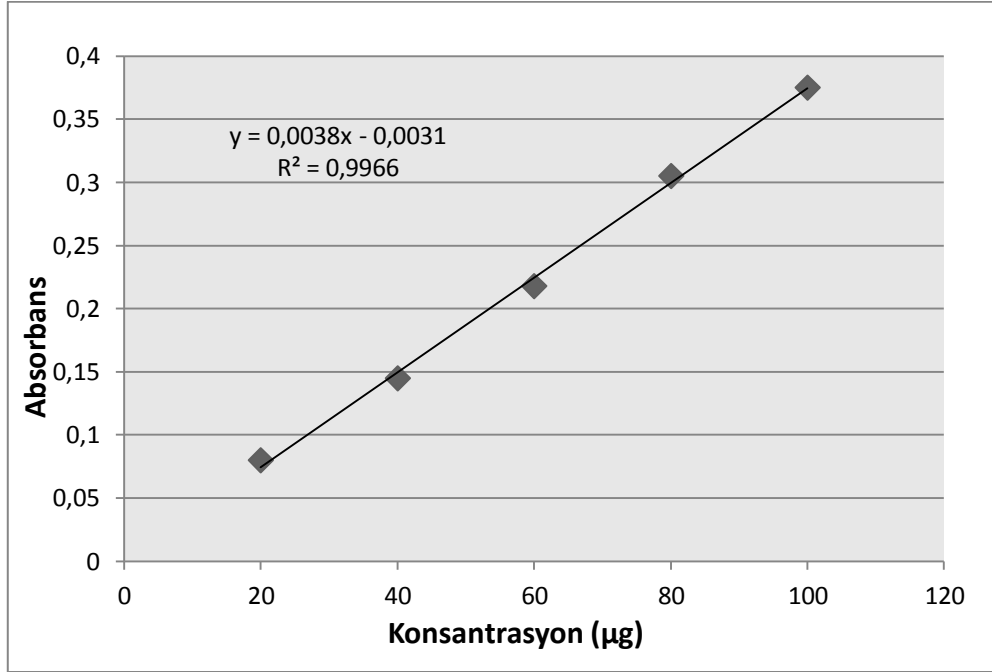
2.5.5. Dokularda Lipid Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi

Testis, karaciğer ve böbrek dokularından ayrı ayrı 1 gr doku alındı ve 10 ml Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenize edildikten sonra, +4°C’de 9000 rpm’de 25 dakika santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Elde edilen supernatantlardan lipid peroksidasyon için 1 ml örnek alındıktan sonra LPO düzeyi, serumdaki işlem basamaklarının aynısı uygulanarak spektrofotometre ile ölçüldü. Sonuçlar nmol/g olarak ifade edildi.

2.5.6. Dokulardaki Glutasyon Miktarının Ölçülmesi

Testis, karaciğer, böbrek doku örnekleri Tris-HCl, Trisbase ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenizasyondan sonra +4 °C’de 9000 rpm 25 dk süre ile santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Santrifüj sonunda supernatant kısımdan karaciğer ve böbrek için 0,5 ml, beyin ve kas için 1 ml homojenat alındı. Alınan bu homojenatların tümünün üzerine 1ml % 10’luk TCA çözeltisi ilave edildi. Bu şekilde proteinlerin çökmesi sağlandı. Karışım bu şekilde 10 dakika 5000 rpm’de santrifüj edilerek pellet çöktürüldü ve

supernatant başka bir tüpe alındı. Elde edilen supernatanta, eritrositlere uygulanan işlem basamaklarının aynısı uygulandı (Elman, 1959) ve elde edilen sonuçlar $\mu\text{mol/g}$ olarak ifade edildi.



Şekil 8. Protein kalibrasyon eğrisi

2.5.7. Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi

Deney hayvanlarından alınan testis, karaciğer ve böbrek doku örnekleri GSH analizinde anlatılan homojenizasyon basamakları uygulanarak supernatant elde edildi. Elde edilen supernatantan 10 μl alındı ve serum ile eritrositlere uygulanan işlem basamakları uygulanarak dokularda total protein ölçümü yapıldı (Lowry vd., 1951). Sonuçlar $\mu\text{g/g}$ olarak ifade edildi.

2.5.8. Dokulardan Lipitlerin Ekstraksiyonu

Hedef doku örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu Hara ve Radin (1978) tarafından tanımlanan metoda göre yapıldı. Doku örnekleri falkon tüplere alınarak üzerlerine 3:2 (v/v)

oranında hekzan-izopropanol karışımından 10 ml ile edilerek homojenize edildi. Daha sonra tüpler 9000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen supernatant deney tüplerine alındı.

2.5.9 Dokulardan Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Yağ asitlerinin gaz kromatografisinde analizlerinin yapılabilmesi için polar olmayan uçucu, kararlı yapıya sahip metil esteri gibi türevlere dönüştürülmesi gerekir. Yağ asitlerinin, metil esteri gibi türevlere dönüştürülmesinde değişik metotlar kullanılmasına rağmen, Christie (1990) tarafından ifade edilen, uygulanması kolay, verimi yüksek olan asit katalizli esterleştirme metodu kullanıldı. Bu metoda göre:

Bu tüplerdeki numunelerin üzerine % 2’lik metanolik sülfürik asitten 5 ml ilave edildi, vortex ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 55 °C’lik etüvde 15 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. 15 saatlik süre sonunda, tüpler etüvden çıkarıldı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml % 5 lik sodyum klorür ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstre edildi ve hekzan fazı üstün pipetle alınarak 5 ml %2’lik KHCO₃ ile muamele edildi ve fazların ayrılması için 4 saat bekletildi. Daha sonra metil esterini içeren karışımın, 45°C’de ve azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, 1 ml heptan ile çözülerek otosampler viallere alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

2.6. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için SPTM-2380 kapiller GC kolonu (L × I.D. 30 m × 0.25 mm, df 0.20 µm) (Supelco, Sigma, USA) kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 120–220 °C, enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 280 °C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 120 °C’den 220 °C’ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 200 °C’ye kadar 5 °C/dk ve 200 °C’den 220 °C’ye kadar 4 °C/dk olarak belirlendi. 220 °C’de 8 dakika tutuldu ve toplam süre 35 dakika olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı. Analiz sırasında örnekler ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemten sonra

gerekli programlamalar yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizleri yapıldı (Tvrzicka vd.,2002).

2.7. Dokularda ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi

Doku, serum ve eritrosit örneklerinden 5 ml supernatant tüplere alınarak üzerine % 5'lik KOH çözeltisi ilave edildi. Vortekslendikten sonra 85 °C 'de 15 dk bekletildi. Tüpler çıkartılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve üzerine 5ml saf su ilave edildi ve karıştırıldı. Sabunlaşmayan lipofilik moleküller 2x5 ml hekzan ile ekstrakte edildi. Hekzan fazı azot akımı ile uçuruldu. 1 ml (% 50+% 50, v/v) asetonitril/metanol karışımında çözülerek otosampler viallere alındı ve analiz edildi. Analiz, Shimadzu marka HPLC cihazı ile yapıldı. Cihazda pompa olarak LC-10 ADVP UV-visible dedektör olarak SPD-10AVP, kolon fırını olarak CTO-10ASVP, otosampler olarak SIL-10ADVP, degasser ünitesi olarak DGU-14A ve Class VP software (Shimadzu, Kyota Japan) ve mobil faz olarak asetonitril/metanol (%60+%40, v/v) karışımı kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1ml olarak belirlendi. Analiz için UV dedektör, kolon olarak da Süpelcosil LC 18 (15×4.6 cm, 5 µm; Sigma, USA) kullanıldı. A vitamini dedeksiyon dalga boyu 326 nm, E vitamini 202 nm, D ve K vitaminleride 265 nm'de ölçüldü (Sánchez-Machado vd., 2002; Lopez-Cervantes vd., 2006).

2.8. Glikojenin Yapısı ve İzolasyonu

Hayvansal dokularda, özellikle karaciğer ve kaslarda yaygın halde bulunan bir polisakkariddir. Son zamanlarda mayada, bazı mantarlarda, yosunlarda ve diğer bazı bitkilerde de glikojen bulunduğu saptanmıştır. Glikojen saf ve beyaz bir toz halindedir.

- 1- Yüksek sıcaklıkta bazlar ile muamele edildiği zaman moleküler yapısı bozulmaz.
- 2- Etil alkol ile muamele edildiği zaman çökelme meydana gelir.
- 3- İyotla, kırmızı kahverengi, kırmızı veya menekşe bir renk verir.
- 4- Polarize ışığı 196 - 197° sağı çevirir.
- 5- Hidroliz edilirse α-D-glukoz üniteleri verir.

Glikojen yapı itibariyle amilopektine benzer. Ancak amilopektine kıyasla çok daha dallı bir yapı gösterir. Örneğin amilopektinde yer alan her iki dallanma noktası arasında 25

glukoz ünitelik bir uzantı bulunmasına karşılık, glikojende bu uzantı 11 glukoz ünitesinden ibarettir. Dallanma glikojenden glikojene farklılık gösterebilir.

Glikojenin parçalanmasına gelince, α -amilaz glikojene etki yaparak maltoz ünitelerinin ve limit dekstrin denen daha sık dallı yüksek moleküllü bir santral kısmın meydana gelmesine yol açar. Bu suretle glikojen molekülünün % 47 kadarı maltoz halinde ayrılarak geriye % 53 oranında bir kitleye sahip limit dekstrin (residual dekstrin) kalır.

Daha önce de açıklandığı gibi parçalanmamış glikojende çevrede 11 glukoz ünitesi için bir uç grup mevcut olduğu halde limit dekstrin denen kısımda ortalama her 5.5 glukoz ünitesi için bir üç grup mevcut bulunmaktadır. Kısaca amilopektin ile glikojen molekülü arasındaki yapı farkı glikojende dallanma oranı 0.09 olduğu halde amilopektinde yarıdan daha az 0.04 diye açıklanabilir.

Glikojenin molekül ağırlığı konusunda geniş ölçüde araştırmalar yapılmıştır. Glikojen moleküllerinin metilasyon ve asetilasyonu sonucu hazırlanan solvanların osmotik basınçlarının ölçülmesi yolu ile yapılan tayinlerde molekül büyüklükleri 4 milyon veya büyük moleküllerde bunun birkaç katı daha fazla olan glikojenlerin mevcut olduğu saptanmıştır.

Deneyin yapılışı

Glikojen, bazlar ile dokulardan hızlı bir şekilde parçalanarak sıcak suda kaynatılması yolu ile bulanık bir solüsyon halinde elde edilebilir. İkinci basamakta etil alkol ile muamele edilerek çökmesi sağlanır ve santrifüj etmek suretiyle glikojenin ayrılması mümkündür

Ancak daha iyi bir sonuç almak için dokunun önce % 30 lık KOH içerisinde ısıtılması ve meydana gelen opalesan solüsyonun alkolle presipite edilmesi daha sonra sıra ile presipitatın önce alkollü KOH ile ve daha sonra etil alkol ile yıkanarak saf hale getirilmesi gereklidir.

Deneyi kısaca şu şekilde özetleyebiliriz.

- 1- Glikojen KOH ile muamele edilerek 30 dakika kaynar suda bekletilir.
- 2- Soğutulduktan sonra üzerine Doymuş Na_2SO_4 ve etil alkol ilave edilir.
- 3- 10 dakika santrifüj edilerek çökmesi sağlanır.
- 4- Üzerindeki süpernatant kısım dökülerek çökelen glikojen 5 mL % 10'luk TCA ile çözünür.

- 5- 10 dakika tekrar santrifüj edilerek, süpernatant kısım başka bir tüpe alınır ve üzerine tekrar etil alkol ile Na₂SO₄ ilave edilir.
- 6- Tekrar santrifüj edilerek glikojenin tamamen çökmesi sağlanır. Glikojen beyaz bir çökelek halinde tüp içinde çöker.
- 7- Glikojen % 0.9' luk NaCl ile çözünerek deneylerde kullanılır.

2.9. İstatistik Analizi

İstatistik analizi için, SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kontrol grubu ile deneysel gruplar arasındaki karşılaştırmada ANOVA (tek yönlü varyans analizi; one-way ANOVA) testi ve grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında ise LSD testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada STZ verilerek diyabet oluşturulmuş ratlarda çam çıra ekstraktının, karaciğer, testis, kan (serum ve eritrosit) ve böbrek dokusunda lipit peroksidasyon (MDA), indirgenmiş glutatyon (GSH), total protein, doku yağ asidi ile yağda çözünebilen vitaminler (ADEK) ve kolesterol düzeyleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek sonuçlar tablolar halinde verildi.

Tablo 3. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 50 g/L)

Amilaz enzimleri	Saf su (mL)	Nişasta çözeltisi (% 5) (mL)	Çam çırası ekstraktı (50 g/L) (mL)	Enzim (μL)
Kontrol	1	0,5	1	-
Sığır pankreas amilazı	1	0,5	1	100
Porcine pankreas amilazı	1	0,5	1	100
<i>Bacillus licheniformes</i> amilazı	1	0,5	1	100
<i>Aspergillus oryzae</i> amilazı	1	0,5	1	100

Tablo 4. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 100 g/L)

Amilaz enzimleri	Saf su (mL)	Nişasta çözeltisi (% 5) (mL)	Çam çırası ekstraktı (100 g/L) (mL)	Enzim (μL)
Kontrol	1	0,5	1	-
Sığır pankreas amilazı	1	0,5	1	100
Porcine pankreas amilazı	1	0,5	1	100
<i>Bacillus licheniformis</i> amilazı	1	0,5	1	100
<i>Aspergillus oryzae</i> amilazı	1	0,5	1	100

Tablo 5. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 200 g/L)

Amilaz enzimleri	Saf su (mL)	Nişasta çözeltisi (% 5) (mL)	Çam çırası ekstraktı (200 g/L) (mL)	Enzim (µL)
Kontrol	1	0,5	1	-
Sığır pankreas amilazı	1	0,5	1	100
Porcine pankreas amilazı	1	0,5	1	100
<i>Bacillus licheniformis</i> amilazı	1	0,5	1	100
<i>Aspergillus oryzae</i> amilazı	1	0,5	1	100

Tablo 6. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enziminin çam çıra ekstraktı bulunan ortamda zamana göre nişastayı hidroliz etmesinin incelenmesi (Çam çıra ekstraktı 400 g/L)

Amilaz enzimleri	Saf su (mL)	Nişasta çözeltisi (% 5) (mL)	Çam çırası ekstraktı (400 g/L) (mL)	Enzim (µL)
Kontrol	0,5	0,5	1	-
Sığır pankreas amilazı	0,5	0,5	1	100
Porcine pankreas amilazı	0,5	0,5	1	100
<i>Bacillus licheniformes</i> amilazı	0,5	0,5	1	100
<i>Aspergillus oryzae</i> amilazı	0,5	0,5	1	100

Tablo 7. Değişik kaynaklardan izole edilen amilaz enzimlerinin lügol ve benedict reaktiflerine sonuç vermesi

Enzimler	Lügol	Benedict
Kontrol	+	-
Sığır pankreas amilazı	-	+
Porcine pankreas amilazı	-	+
<i>Bacillus licheniformes</i> amilazı	-	+
<i>Aspergillus oryzae</i> amilazı	-	+

Tablo8. Kontrol grubu sıçanların ağırlık değişimi (g)

n = (5)	15.01.2013	02.02.2013	09.02.2013	16.02.2013
1	435	439	448	468
2	545	560	568	568
3	470	475	480	495
4	461	472	482	492
5	458	460	466	486
Ortalama	473,80	481,20	488,80	501,80
n = (5)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	475	490	496	495
2	572	578	545	530
3	501	498	497	500
4	525	540	550	550
5	496	503	505	514
Ortalama	513,80	521,80	518,60	517,80
n = (5)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	-
1	496	497	505	
2	536	524	526	
3	500	484	489	
4	559	555	567	
5	507	503	500	
Ortalama	519,60	512,60	517,40	

Tablo 9. Diyabet grubu sıçanların ağırlık değişimi (g)

n = (11)	15.01.2013	02.02.2013	09.02.2013	16.02.2013
1	465	455	445	435
2	408	400	390	380
3	390	390	385	375
4	406	400	399	390
5	381	381	370	361
6	382	382	372	370
7	481	470	461	462
8	471	471	465	461
9	453	440	433	434
10	416	410	411	409
11	428	420	422	418
Ortalama	425,55	419,90	413,91	406,82
n = (11)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	432	433	434	434
2	381	384	385	383
3	370	372	372	370
4	388	389	389	385
5	368	369	369	364
6	369	372	372	368
7	461	463	463	458
8	462	462	462	455
9	433	435	435	428
10	405	408	410	409
11	417	416	415	413
Ortalama	407,82	409,36	409,63	406,09

Tablo 9'un devamı;

n = (11)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	-
1	436	438	440	
2	383	384	382	
3	378	378	375	
4	395	397	394	
5	372	375	371	
6	374	376	373	
7	461	461	458	
8	463	464	462	
9	434	436	434	
10	405	407	408	
11	417	419	416	
Ortalama	410,73	412,27	410,27	

Tablo 10. Diyabet + ÇÇ+B1 grubu sıçanların ağırlık değişimi (g)

n = (11)	15.01.2013	02.02.2013	09.02.2013	16.02.2013
1	475	466	408	420
2	460	453	435	468
3	357	349	360	363
4	321	325	328	330
5	353	357	330	361
6	349	351	343	354
7	392	385	378	402
8	325	323	320	334
9	379	380	372	387
10	383	385	388	390
11	341	344	345	348
Ortalama	375,91	377,55	387,00	378,00

Tablo 10'nun devamı;

n = (11)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	395	400	401	395
2	470	484	475	463
3	420	423	427	420
4	442	457	460	450
5	400	424	459	495
6	385	382	373	363
7	388	384	374	377
8	413	410	416	425
9	380	379	354	338
10	399	403	394	396
11	398	394	395	407
Ortalama	408,18	412,72	411,64	411,73
n = (11)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	-
1	408	406	403	
2	452	438	422	
3	417	420	421	
4	451	458	459	
5	505	504	512	
6	367	363	361	
7	369	356	363	
8	428	433	438	
9	348	341	339	
10	405	400	405	
11	411	414	414	
Ortalama	414,64	412,09	403,36	

Tablo 11. Diyabet+ÇÇ+B2 Grubu Sıçanların Ağırlık değişimi (g)

n = (12)	15.01.2013	02.02.2013	09.02.2013	16.02.2013
1	328	325	322	322
2	384	381	366	376
3	319	305	301	311
4	296	292	290	290
5	317	304	305	310
6	373	362	368	368
7	393	381	385	385
8	439	425	415	425
9	331	330	326	326
10	408	407	401	401
11	376	372	371	371
12	415	413	401	411
Ortalama	364,92	358,09	354,25	358
n = (12)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	329	327	339	336
2	424	429	436	434
3	400	399	399	390
4	340	339	346	346
5	277	276	276	259
6	316	318	317	324
7	329	397	410	414
8	424	345	352	353
9	400	425	436	433
10	343	267	271	267
11	379	400	457	460
12	316	407	421	414
Ortalama	356,42	360,75	371,67	369,17

Tablo 11'in devamı;

n = (12)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	-
1	338	344	348	
2	Ex	Ex	Ex	
3	413	402	403	
4	352	356	366	
5	274	269	271	
6	329	327	343	
7	417	413	419	
8	351	341	338	
9	442	440	441	
10	264	250	259	
11	454	452	451	
12	419	413	414	
Ortalama	368.45	364,27	368.45	

Tablo 12. Diyabet+ÇÇ Grubu Sıçanların ağırlık değişimi (g)

n = (11)	15.01.2013	02.02.2013	09.02.2013	16.02.2013
1	408	410	405	386
2	415	417	407	420
3	346	347	337	350
4	404	405	390	384
5	388	387	377	389
6	394	395	385	400
7	382	381	376	398
8	401	402	389	408
9	346	348	342	377
10	410	411	400	417
11	320	321	311	313
Ortalama	383.09	384,00	374.45	385,63

Tablo 12'nin devamı;

n = (11)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	376	384	376	371
2	430	380	434	436
3	370	324	378	379
4	354	430	326	316
5	420	436	425	438
6	422	438	430	433
7	439	447	454	452
8	478	480	489	482
9	451	456	469	468
10	371	374	383	377
11	313	318	314	308
Ortalama	402.18	406.09	407.09	405.45
n = (11)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	-
1	379	379	379	
2	447	440	450	
3	384	385	396	
4	323	313	307	
5	445	445	449	
6	441	445	452	
7	456	449	449	
8	491	482	491	
9	477	479	478	
10	386	386	386	
11	309	304	304	
Ortalama	412.55	409.72	412.81	

Tablo 13. Kontrol Grubu (Erkek SpragueDawleyRatlar) (Kan Şekeri değışimi mg/dL)

n = (5)	15.01.2013	02.02.2013	09.02.2013	16.02.2013
	AKŞ	Tokluk kan şekeri		
1	95	122	86	65
2	84	114	92	95
3	83	107	98	98
4	77	122	74	109
5	92	94	67	93
Ortalama				
	86	112	82	92

n = (5)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	116	110	109	118
2	123	75	103	96
3	93	102	94	62
4	115	86	67	71
5	111	92	91	102
Ortalama				
	112	93	93	90

n = (5)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	12.04.2013
1	112	113	106	96
2	64	110	96	91
3	89	95	93	86
4	97	112	106	111
5	91	99	98	113
Ortalama				
	91	106	100	100

Tablo 14. Diyabet Grubu (Erkek Spraua Dawley Ratlar) (Kan Şekeri değışimi mg/dL)

n = (11)	15.01.2013 AKŞ	02.02.2013 Tokluk kan şekeri	09.02.2013	16.02.2013
1	92	433	184	377
2	77	207	107	97
3	74	318	101	129
4	83	102	137	273
5	68	268	115	136
6	89	311	103	126
7	89	350	121	179
8	95	399	87	228
9	96	302	133	391
10	78	361	79	229
11	87	278	107	391
Ortalama				
	85	302.36	116	232
		%91 (323 mg/dL9		% 64 (296 mg/dL)
		%9 (102 1 adet)		% 36 (122 mg/dL9
n = (11)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	583	331	367	452
2	113	105	118	280
3	126	105	116	123
4	351	276	175	357
5	172	112	291	206
6	118	88	122	138
7	190	140	121	121
8	401	100	124	240
9	362	353	310	387
10	142	80	178	106
11	285	195	167	358
Ortalama (mg/dL)				
	259	172	190	251
	%73 (311)	%45 (289)	%55 (248)	%64 (326)
	%27 (119)	%55 (98)	%45 (120)	% 36 (122)

Tablo 14'ün devamı

n = (11)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	12.04.2013 Tam tokluk kan şekeri
1	250	176	184	665
2	127	102	108	111
3	114	113	100	260
4	251	192	279	545
5	176	169	226	431
6	137	108	104	372
7	142	211	140	559
8	290	295	305	628
9	360	317	373	423
10	76	125	134	549
11	465	448	207	426
Ortalama (mg/dL)				
	217	205	196	452
	% 64 (276)	% 64 (258)	% 64 (245)	% 91 (486)
	% 36 114	% 36 (112)	% 36 (115)	% 9 (111, 1 adet)

Tablo 15. Diyabet + B1 Grubu (Erkek Spraua Dawley Ratlar) (Kan Şekeri değışimi mg/dL)

n = (11)	15.01.2013 AKŞ	02.02.2013 Tokluk kan şekeri	09.02.2013	16.02.2013
1	71	335	96	600
2	105	132	92	218
3	95	107	96	86
4	79	388	102	129
5	80	238	105	71
6	92	159	98	268
7	87	125	106	142
8	92	117	87	90
9	102	140	122	344
10	102	352	109	104
11	96	202	103	96
Ortalama (mg/dL)				
	91	208.64	101	195
		%45 (124)	% 100 (101)	%64 (103)
		%55 (279)		%34 (358)
n = (11)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	115	142	93	109
2	312	287	124	136
3	247	183	113	94
4	129	181	113	96
5	171	130	119	102
6	378	450	212	180
7	297	333	192	313
8	159	148	92	201
9	173	600	338	476
10	421	164	99	105
11	165	147	90	96
Ortalama (mg/dL)				
	233	251	144	174
	%55 (152)	% 64 (156)	% 73 (92)	%64 (106)
	%45 (331)	%34 (418)	%27 (247)	%36 (293)

Tablo 15'in devamı ;

n = (11)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	12.04.2013
1	96	125	96	126
2	137	251	105	491
3	91	260	93	229
4	122	110	151	131
5	115	287	119	159
6	288	314	187	567
7	287	399	370	508
8	161	93	90	185
9	394	480	352	473
10	365	136	124	170
11	166	109	105	141
Ortalama (mg/dL)				
	202	233	163	289
	%64 (127)	%45 (115)	%73 (110)	%64 (163)
	%36 (334)	%55 (332)	%27 (303)	%36 (510)

Tablo 16. Diyabet+B2 Grubu (Erkek SprauaDawleyRatlar) (Kan Şekeri değışimi mg/dL)

n = (12)	15.01.2013 AKŞ	02.02.2013 Tokluk kan şekeri	09.02.2013	16.02.2013
1	91	371	117	63
2	76	363	100	109
3	90	150	93	74
4	90	115	105	116
5	89	329	93	289
6	105	139	83	97
7	96	128	96	214
8	96	174	83	84
9	99	447	116	101
10	99	125	405	395
11	97	110	83	94
12	102	134	86	87
Ortalama				
	94	221	122	144
n = (12)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	154	140	103	106
2	125	136	103	97
3	169	114	56	123
4	102	109	112	155
5	315	324	243	187
6	125	127	94	91
7	147	105	73	99
8	353	130	104	77
9	180	133	57	99
10	451	322	499	476
11	141	91	67	86
12	225	143	93	90
Ortalama				
	207	156	134	141
	% 58 (138)	%83 (123)	%83 86	%75 (96)
	%42 (305)	%17 (323)	%17 (371)	%25 (273)

Tablo 16'nın devamı ;

n = (11)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	12.04.2013
1	313	136	113	314
2	Ex	Ex	Ex	Ex
3	124	135	101	289
4	262	147	197	157
5	411	590	240	429
6	158	155	112	161
7	108	98	106	119
8	81	143	145	451
9	194	98	87	104
10	260	593	590	538
11	85	113	81	99
12	101	87	86	132
Ortalama				
	191	208	169	254
	%55 (110)	%82 (124)	%73 (104)	%55 (129)
	%45 (295)	%18 (592)	%27 (342)	%45 (404)

Tablo 17.Diyabet+DÇ Grubu (Erkek SpraguaDawleyRatlar) (Kan Şekeri değışimi mg/dL)

n = (11)	15.01.2013 AKŞ	02.02.2013 Tokluk kan şekeri	09.02.2013	16.02.2013
1	88	134	87	70
2	93	152	84	94
3	99	136	100	111
4	98	179	477	555
5	96	296	100	79
6	87	163	102	94
7	99	305	96	96
8	93	240	98	114
9	89	161	127	92
10	108	426	114	124
11	99	134	74	226
Ortalama				
	95	213	133	150
			%91 (98)	%82 (97)
				391
n = (11)	23.02.2013	02.03.2013	09.03.2013	16.03.2013
1	113	109	118	127
2	129	123	92	109
3	102	137	114	92
4	425	447	396	498
5	108	207	93	116
6	119	86	101	89
7	172	164	117	133
8	124	500	74	122
9	100	128	107	102
10	142	145	120	121
11	200	178	295	92
Ortalama				
	158	202	148	146
	%64 (114)	%64 (127)	%82 (104)	%91 (110)
	%36 (235)	%36(333)	%18 (346)	%9 (498 1adet)

Tablo 17'nin devamı ;

n = (11)	23.03.2013	30.03.2013	06.04.2013	12.04.2013
1	132	140	205	307
2	123	124	124	152
3	118	110	105	121
4	459	535	553	478
5	123	130	161	122
6	119	118	110	136
7	72	120	68	129
8	139	121	141	93
9	218	126	108	113
10	128	139	76	139
11	147	119	138	313
Ortalama				
	162	162	163	191.18
	%73 (119)	%91 (125)	%82 (104)	% 73 (126)
	%27 (275)	% 9 (535)	%18 (346)	% 27 (366)

Tablo 18 .*Pinus* sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Spraque Dawley ratların Karaciğer dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi

Gruplar	Kontrol	Diyabet	D+B1	D+B2	D+ÇÇ
Total protein (mg/g)	191,23±14,45 ^a	208,14±7,85 ^b	204,85±7,07 ^b	220,89±13,70 ^c	270,05±9,39 ^d
GSH (μmol/g)	3,33±0,11 ^a	2,54±0,11 ^c	3,35±0,08 ^a	3,28±0,1 ^a	3,24±0,1 ^a
GSSG (μmol/g)	0,45±0,02 ^a	0,73±0,02 ^d	0,51±0,02 ^a	0,54±0,02 ^a	0,53±0,01 ^a
MDA (μmol/g)	227,40±4,09 ^a	313,45±4,42 ^d	209±7,37 ^b	219,18±8,05 ^a	239,67±8,64 ^b
Retinol	274,61±4,57 ^a	228,96±20,96 ^c	323,99±23,32 ^c	330,22±14,93 ^c	252,53±24,25 ^b
Glikojen (mg/g)	89,40±3,34 ^a	66,63±1,90 ^c	85,33±2,65 ^a	92,09±3,38 ^a	83,11±2,16 ^a
α-Tokoferol	16,45±3,03 ^a	8,01±1,25 ^d	11,80±1,89 ^b	14,76±1,16 ^a	8,24±0,98 ^d
Kolesterol (mg/g)	1,27±0,07 ^a	1,01±0,12 ^b	1,51±0,15 ^c	1,83±0,15 ^d	1,063±0,09 ^d
16:0 (mg/g)	1,15 ± 0,40 ^a	1,01± 0,28 ^b	1,76 ± 0,28 ^c	1,96±0,28 ^d	1,54±0,18 ^b
18:0 (mg/g)	1,06±0,38 ^a	0,96±0,18 ^b	1,56± 0,30 ^c	1,87±0,24 ^c	1,05±0,18 ^a
18:1, n9 (mg/g)	0,35±0,09 ^a	0,33±0,08 ^a	0,56±0,14 ^b	0,46±0,07 ^b	0,44±0,04 ^b
18:2, n6 (mg/g)	0,11±0,06 ^a	0,96±0,18 ^b	1,64±0,26 ^d	1,63±0,21 ^d	1,14±0,17 ^d
20:4, n6 (mg/g)	1,62±0,64 ^a	1,38±0,25 ^b	2,49±0,39 ^d	2,85±0,40 ^d	2,08±0,27 ^d
22:6, n3 (mg/g)	0,45±0,19 ^a	0,309±0,07 ^b	0,646±0,10 ^b	0,79±0,11 ^c	0,60±0,08 ^c

a: $p > 0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değil

b: $p < 0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır

c: $p < 0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi önemli düzeydedir

c: $p < 0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi belirgin düzeydedir

Karaciğer dokusundaki bulgular değerlendirildiğinde (Tablo 18); total protein düzeyi kontrol grubuna göre Diyabet ve D+B1 gruplarında kısmen yüksek olmasına rağmen ($p < 0.05$), D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında daha belirgin düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$, $p < 0.001$).

GSH düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet grubundaki düzeyin kayda değer bir şekilde azaldığı ($p<0.01$) saptandı. GSSG düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet grubundaki değişikliğin önemli düzeyde arttığı ($p<0.001$) tespit edildi. MDA ($\mu\text{mol/g}$) düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), D+B2 grubunda görülen düzeyin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet grubundaki değişikliğin önemli düzeyde arttığı ($p<0.001$) tespit edildi.

Retinol düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1 ve D+B2 gruplarındaki MDA düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.01$), D+ÇÇ grubundaki düzey farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$), Diyabet grubundaki düzeyin belirgin bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.01$). Glikojen (mg/g) düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarındaki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet grubundaki düzeyin belirgin bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.01$). α -Tokoferol düzeyi kontrol grubuna göre D+B2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B1 grubunda istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), Diyabet ve D+ÇÇ gruplarında bu düzeyin belirgin bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.001$).

Karaciğer dokusundaki bulgular değerlendirildiğinde Kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre D+ÇÇ grubundaki düzeyin belirgin bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), D+B1 ve D+B2 gruplarında anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.01$, $p<0.001$), Diyabet grubunda ise bu düzeyin kısmen azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). 16:0 düzeyi kontrol grubuna göre mukayese edildiğinde Diyabet ve D+ÇÇ gruplarında düzey farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$), D+B1 ve D+B2 gruplarında belirgin düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$, $p<0.001$). 18:0 düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+ÇÇ grubunda görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet grubunda bu düzeyin kısmen azaldığı ($p<0.05$), D+B1 ve D+B2 gruplarında belirgin düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). 18:1 düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Diyabet grubunda görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında kısmen yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). 18:2 düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Diyabet grubunda bu düzeyin kısmen azaldığı ($p<0.05$), D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında bu düzeyin belirgin bir

şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.001$). 20:4 düzeyi kontrol grubu ile mukayese edildiğinde; Diyabet grubunda bu düzeyin kısmen azaldığı ($p<0.05$), D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında bu düzeyin belirgin bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.001$). 22:6 düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Diyabet ve D+B1 gruplarında düzey farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$), D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında bu düzeyin belirgin bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.01$).

Tablo 19. Pinus sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Sprague Dawley ratların Testis dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi

Gruplar	Kontrol	Diyabet	D+B1	D+B2	D+ÇÇ
Total Protein (mg/g)	157,34±7,40 ^a	132,65±4,88 ^b	155,96±4,46 ^a	130,19±6,53 ^b	135,11±6,58 ^b
MDA(μmol/g)	83,60±2,28 ^a	138,91±7,30 ^d	82,83±8,11 ^a	89,45±5,54 ^a	88,67±5,26 ^a
Retinol	0,51±0,25 ^a	1,06±0,15 ^d	1,13±0,29 ^d	0,87±0,15 ^c	0,66±0,10 ^b
α-Tokoferol	5,44±1,02 ^a	7,96±1,51 ^c	18,9±5,16 ^d	14,82±4,29 ^d	11,18±3,32 ^d
Kolesterol (mg/g)	0,77±0,02 ^a	1,16±0,09 ^c	0,93±0,06 ^b	1,06±0,14 ^c	1,11±0,01 ^c
16:0 (mg/g)	0,50±0,13 ^a	0,36±0,11 ^b	0,84±0,35 ^c	0,65±0,24 ^c	0,70±0,17 ^a
18:0 (mg/g)	0,12±0,04 ^a	0,08±0,02 ^b	0,17±0,06 ^b	0,11±0,04 ^a	0,17±0,04 ^b
18:1, n9 (mg/g)	0,45±0,01 ^a	0,20±0,05 ^d	0,75±0,43 ^c	0,55±0,26 ^b	0,34±0,12 ^b
18:2, n6 (mg/g)	0,56±0,015 ^a	0,14±0,04 ^d	0,78±0,09 ^b	0,50±0,04 ^a	0,11±0,04 ^b
20:4, n6 (mg/g)	0,26±0,07 ^a	0,22±0,07 ^a	0,32±0,08 ^a	0,26±0,08 ^a	0,42±0,11 ^d
22:6, n3 (mg/g)	0,11±0,02 ^a	0,16±0,03 ^b	0,15±0,03 ^b	0,16±0,02 ^b	0,12±0,04 ^a

a: $p>0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değil

b: $p<0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır

c: $p<0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi önemli düzeydedir

c: $p<0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi belirgin düzeydedir

Testis dokosundaki bulgular değerlendirildiğinde (Tablo 19); total protein düzeyi kontrol grubuna göre Diyabet, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında kısmen bir azalış olmasına rağmen ($p<0.05$), D+B1 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. MDA düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet grubundaki değişikliğin önemli düzeyde arttığı ($p<0.001$) tespit edildi. Retinol düzeyi kontrol grubu ile mukayese edildiğinde; D+ÇÇ grubunda kısmen yüksek olmasına rağmen ($p<0.05$), D+B2, Diyabet ve D+B1 gruplarında daha belirgin düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$).

α -Tokoferol düzeyi kontrol grubuna göre; Diyabet grubunda belirgin düzeyde arttığı ($p<0.01$) yine D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında belirgin düzeyde anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre; D+B1 grubunda kısmen yüksek olmasına rağmen ($p<0.05$), Diyabet, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında belirgin düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). 16:0 düzeyi kontrol grubuna göre mukayese edildiğinde; Diyabet grubunda kısmen bir azalış olmasına rağmen ($p<0.05$), D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında belirgin düzeyde anlamlı olduğu saptandı ($p<0.01$). 18:0 düzeyi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında; D+B2 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet, D+B1 ve D+ÇÇ gruplarında istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. 18:1 düzeyi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında; D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), D+B1 grubundaki düzeyin anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.01$), Diyabet grubundaki düzeyin ise belirgin bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). 18:2 düzeyi kontrol grubuna göre mukayese edildiğinde; D+B2 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B1 grubunda bu düzeyin kısmen yüksek olmasına rağmen ($p<0.05$), Diyabet ve D+ÇÇ gruplarında belirgin bir düzeyde azalışın olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). 20:4 düzeyi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında; Diyabet, D+B1 ve D+B2 gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+ÇÇ grubundaki düzeyin ise belirgin bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.001$). 22:6 düzeyi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında; Diyabet, D+B1 ve D+B2 gruplarında istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), D+ÇÇ grubunda ise görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) saptanmıştır.

Tablo 20. Pinus sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Sprague Dawley ratların Böbrek dokusundaki biyokimyasal değerler üzerine etkisi

Gruplar	Kontrol	Diyabet	D+B1	D+B2	D+ÇÇ
Total protein (mg/g)	121,86±11,17 ^a	57,41±1,62 ^d	66,8±7,74 ^d	59,91±2,92 ^d	72,14±4,97 ^d
GSH (μmol/g)	3,56±0,37 ^a	2,70±0,25 ^c	3,60±0,28 ^a	4,56±0,58 ^b	2,92±0,40 ^c
MDA (μmol/g)	29,37±9,04 ^a	34,40±7,14 ^d	25,66±3,41 ^a	27,56±2,50 ^a	45,46±8,55 ^b
Retinol	0,96±0,53 ^a	12,5±10,42 ^d	0,62±0,24 ^b	0,97±0,65 ^a	1,34±0,84 ^b
α-Tokoferol	11,17±0,70 ^a	27,06±63,62 ^c	36,86±9,51 ^d	46,48±11,28 ^d	76,13±12,86 ^d
Kolesterol (mg/g)	0,91±0,08 ^a	0,86±0,05 ^a	0,81±0,05 ^a	0,81±0,04 ^a	1,05±0,04 ^b
16:0 (mg/g)	0,14±0,02 ^a	0,30±0,07 ^d	0,26±0,04 ^b	0,21±0,06 ^b	0,23±0,01 ^b
18:0 (mg/g)	0,07±0,005 ^a	0,18±0,01 ^b	0,20±0,015 ^b	0,16±0,02 ^b	0,15±0,004 ^b
18:1, n9 (mg/g)	0,17±0,017 ^a	0,06±0,012 ^a	0,11±0,013 ^b	0,08±0,012 ^a	0,08±0,002 ^a
18:2, n6 (mg/g)	0,24±0,05 ^a	0,37±0,03 ^b	0,30±0,03 ^b	0,27±0,04 ^a	0,34±0,09 ^b
20:4, n6 (mg/g)	0,13±0,03 ^a	0,73±0,12 ^d	0,81±0,11 ^d	0,68±0,06 ^c	0,62±0,02 ^c
22:6, n3 (mg/g)	0,07±0,02 ^a	0,14±0,04 ^d	0,10±0,01 ^c	0,11±0,03 ^c	0,09±0,02 ^b

a: $p>0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değil

b: $p<0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır

c: $p<0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi önemli düzeydedir

c: $p<0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi belirgin düzeydedir

Böbrek dokusundaki bulgular değerlendirildiğinde (Tablo 20); total protein düzeyi kontrol grubuna göre; Diyabet, D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında belirgin düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). GSH (μmol/g) düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B2 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), Diyabet ve D+ÇÇ gruplarındaki düzeyin önemli bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). MDA düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B1 ve D+B2 gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+ÇÇ grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), Diyabet grubunda ise bu düzeyin kayda değer bir şekilde arttığı bulundu

($p<0.001$). Retinol düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B2 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B1 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), Diyabet grubunda ise bu düzeyin kayda değer bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). α -Tokoferol düzeyi kontrol grubuna göre; D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında önemli bir şekilde artış olduğu ($p<0.001$) yine Diyabet grubunda bu düzeyin belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır ($p<0.01$).

Böbrek dokusundaki bulgular değerlendirildiğinde Kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında; Diyabet, D+B1 ve D+B2 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+ÇÇ grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. 16:0 düzeyi kontrol grubuna göre mukayese edildiğinde; D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), Diyabet grubunda bu düzeyin önemli bir şekilde artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0.001$). 18:0 düzeyi kontrol grubuna göre; Diyabet, D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. 18:1 düzeyi kontrol grubuna göre Diyabet, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B1 grubunda ise görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. 18:2 düzeyi kontrol grubuna göre kıyaslandığında; D+B2 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet, D+B1 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. 20:4 düzeyi kontrol grubuna göre D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında bu düzeyin önemli bir şekilde artış gösterdiği saptanmış ($p<0.01$), Diyabet ve D+ÇÇ gruplarında bu düzeyin önemli bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). 22:6 düzeyi kontrol grubuna göre mukayese edildiğinde; D+ÇÇ grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$), D+B1, D+B2 ve Diyabet gruplarında bu düzeyin belirgin bir şekilde arttığı ($p<0.01$, $p<0.001$).

Tablo 21. Pinus sp'nin odun kısmından elde edilen su ekstraktının verildiği Sprague Dawley ratların serum örneklerinde biyokimyasal değerler üzerine etkisi

Gruplar	Kontrol	Diyabet	D+B1	D+B2	D+ÇÇ
T. prot. (mg/g)	50,06±1,59 ^a	45,46±1,71 ^a	46,18±0,67 ^a	45,96±2,14 ^a	43,89±1,67 ^a
Retinol	0,12±0,031 ^a	0,17±0,016 ^b	0,18±0,025 ^b	0,12±0,024 ^a	0,23±0,03 ^c
α-Tok	28,21±2,67 ^a	25,61±4,27 ^a	22,11±2,42 ^a	16,45±2,93 ^d	10,43±2,32 ^d
Kolesterol	321,36±13,72 ^a	322,84±15,23 ^a	268,85±15,86 ^c	253,14±6,69 ^c	304,85±9,89 ^b
16:0 (mg/g)	0,04±0,02 ^a	0,06±0,02 ^a	0,02 ±0,01 ^d	0,05±0,001 ^d	0,04±0,03 ^a
18:0 (mg/g)	0,04±0,01 ^a	0,06±0,02 ^b	0,04±0,01 ^a	0,05±0,01 ^a	0,05±0,01 ^a
18:1, n9 (mg/g)	0,03±0,01 ^a	0,04±0,01 ^a	0,04±0,01 ^a	0,032±0,01 ^a	0,04±0,004 ^a
18:2, n6 (mg/g)	0,05±0,02 ^a	0,086±0,02 ^b	0,07±0,01 ^b	0,09±0,02 ^b	0,07±0,01 ^b
20:4, n6 (mg/g)	0,10±0,05 ^a	0,11±0,03 ^a	0,08±0,01 ^b	0,10±0,01 ^a	0,10±0,03 ^a
22:6, n3 (mg/g)	0,02±0,003 ^a	0,02±0,004 ^a	0,03±0,01 ^a	0,014±0,003 ^a	0,04±0,01 ^b

a: $p>0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değil

b: $p<0.05$ = Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır

c: $p<0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi önemli düzeydedir

c: $p<0.01$ = Gruplar arasındaki farklılıkların derecesi belirgin düzeydedir

Böbrek dokosundaki bulgular değerlendirildiğinde (Tablo 21); total protein düzeyi kontrol grubuna göre; Diyabet, D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) saptandı. Retinol düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D+B2 grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet ve D+B1 gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) bununla birlikte D+ÇÇ grubundaki düzeyin kayda değer bir şekilde artış gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.01$). α-Tokoferol düzeyi kontrol grubuna göre kıyaslandığında; Diyabet ve D+B1 gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında bu düzeyin anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Serumdaki bulgular değerlendirildiğinde Kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre Diyabet grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+ÇÇ grubunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu

($p<0.05$), D+B1 ve D+B2 gruplarındaki düzeyin kayda değer bir şekilde azaldığı ($p<0.01$) saptandı. 16:0 düzeyi kontrol grubuna göre mukayese edildiğinde; Diyabet, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B1 grubundaki değişikliğin önemli düzeyde arttığı ($p<0.001$) tespit edildi. 18:0 düzeyi kontrol grubuna göre; D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), Diyabet grubunda görülen değişikliklerin ise istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır.

18:1 düzeyi kontrol grubuna göre kıyaslandığında; Diyabet, D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) saptandı. 18:2, düzeyi kontrol grubuna göre; Diyabet, D+B1, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarındaki değişikliklerin ise istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. 20:4 düzeyi kontrol grubuna göre kıyaslandığında; Diyabet, D+B2 ve D+ÇÇ gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+B1 grubundaki değişikliklerin ise istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. 22:6 düzeyi kontrol grubuna göre kıyaslandığında; Diyabet, D+B1 ve D+B2 gruplarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$), D+ÇÇ grubundaki değişikliklerin ise istatistiksel olarak farklılığının anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Şeker hastalığı olarak bilinen Diabetes mellitus başlıca kan şekerinin yüksek olması ile karakterize edilen bir hastalıktır (Sajeeth vd., 2011).

Kan glukoz düzeyinde meydana gelen anormalliklerin sonucu protein, lipid ve nükleotidlerin metabolizması da bozulur (Yenigün, 2004; Sprelling, 2000). Sonuçta canlı organizmanın yaşam kalitesi büyük oranda zarar görür.

Şeker hastalığı bilimsel olarak Tip-1 ve Tip-2 olmak üzere iki şekilde karakterize edilir. Tip1 diyabet daha çok hayatın erken çağlarına, yeni doğanlarda ya da 3-4 yaş ile 8-10 yaştaki bireylerde genetik bozukluğun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve bireylerin hayatı boyunca devam eder (Shrivastava vd., 2013; Ozougwu vd., 2013).

Tip-1 diyabet hastalığı, pankreas dokusunun Langerhans odacıklarının β - hücrelerinin insülin hormonu salgılanmasının tamamen hasara uğraması ile başlar (Ozougwu vd., 2013). Bu tip hastalarda kesin tedavi yöntemi, dışarıdan enjeksiyon yapılması ile gerçekleştirilir. İnsülin enjeksiyonu ya intramüsküler ya da intraperitoneal yolla yapılabilir. Bu tip hastalarda insülin yapılmadan önce, kan şekerinin ölçülmesi gerekmektedir. Aksi takdirde yüksek insülin dozu organizmanın ölümüne sebep olabilir.

Tip-2 diyabet olarak tanımlanan şeker hastalığı şekli ise, hayatın ileri dönemlerinde ,30-40 yaşları arasında ya genetik olarak ya da beslenme şekline bağlı olarak ortaya çıkan hastalık formudur (Ozougwu vd., 2013, Hassan, 2013).

Bozulmuş kan glukoz metabolizması ve anormal obezite şekli Tip-2 diyabeti çağrıştıran en önemli faktörlerdir. Tip-2 diyabet formunda, pankreastan salınan insülin hormonu düzeyi ya düşük miktarda olmaktadır ya da insülin hormonunun hedef dokularının insülin hormonuna karşı direnç göstermeleriyle olmaktadır (Ralph ve DeFronzo, 2004).

Şeker hastalığının en önemli özelliği kan şekerinin yüksek olmasıdır(hiperglisemidir). Bilindiği gibi kan glukoz düzeyi insülin hormonunun salınmasıyla karaciğer kas dokusu ve yağ dokusu tarafından kandaki glukozun alınarak metabolize edilmesiyle azaltılabilir. Kas dokusu ile yağ dokusu doğrudan insülin hormonunun hedefleri arasında olmasına rağmen karaciğer dokusu dolaylı hedefleri arasında yer alır (Ralph ve DeFronzo, 2004).

İnsülin hormonu beslenme sırasında pankreas dokusundan salınarak kan dolaşımı vasıtasıyla hedef dokuları uyarır ve kan dolaşımında altı dakika içerisinde tekrar kendisini meydana getiren aminoasitlere dönüştürülür. İnsülin hormonu hedef dokudaki reseptörler tarafından algılanarak, bu dokulardaki ilgili enzim moleküllerinin ekspresyonunu sağlar (Ünal vd., 2012).

İnsülin hormonu, karaciğer dokusunda glukokinaz enzimini yağ dokusu ile kas dokularında da heksokinaz enziminin ekspresyonunu sağlar. Normal şartlarda ve bir öğün yemekten sonra kan glukozunun düzenlenmesini sağlayan en önemli enzim karaciğer dokusunda bulunan glukokinaz enzimidir. Glukokinaz enzimi karaciğer dışında ince bağırsak ve pankreas dokusunda da bulunduğu belirlenmiştir. Ancak kan glukozunun düzenlenmesinde etkili olan enzim molekülü karaciğer dokusundaki enzim molekülüdür (Osbak vd., 2009).

Glukokinaz enzimi K_m değeri glukozu karşı 10 mM düzeyinde olan bir moleküldür. Beslenme sırasında insülin hormonu tarafından dolaylı olarak uyarılan karaciğer dokusunda yüksek oranda ifade edilir. K_m değeri yüksek olduğu için sindirim sonucu kana geçen yüksek orandaki glukoz, karaciğer hücreleri içine alınarak glukoz 6 fosfata dönüştürülür (G6P). G6P tekrar hücre dışına çıkmadığı için karaciğer dokusunda metabolize edilir. Glukokinaz enziminin K_m değeri yüksek olmasından dolayı kendi ürünü olan glukoz 6 fosfat tarafından aktivitesi durdurulamaz ve beslenme sırasında artan kan glukoz düzeyi belirli bir seviyeye gelene kadar (100 mg/dl) bu enzimin aktivitesi devam eder. Enzim aktivitesi beslenme durumuna göre 1-2 saat devam edebilir. Bu sürenin sonunda glukokinaz enzimi dokudaki lizozom enzimleri tarafından ya da ubiquitin sistem tarafından hidroliz edilerek tekrar hücrenin aminoasit havuzuna gönderilir (Parsa vd., 1996, Gorman vd., 2008).

Heksokinaz enzimi ise vücudun bütün dokularında bulunmaktadır. Kan değeri 0,1 mM olmasından dolayı kan şekerinin yükselmesi karşısında etkili olamamaktadır. Bu enzim K_m değerinin düşük olmasından dolayı kan glukozunun artması durumunda kendi ürünü olan G6P tarafından aktivitesi durdurulmaktadır. Ancak bu enzim kan şekerinin minimum şartlarda düşük olması durumundan bile dokular glukoz girişini sağlayarak metabolik faaliyetlerin düzenli olarak yürütmesini sağlar (Härndahl vd., 2005).

Tip-1 diyabet olan bir hasta düzenli olarak kan şekeri ölçümlerine karşı insülin enjeksiyonu yapılırsa her hangi bir komplikasyon olmadan hayatını düzenli olarak devam ettirebilir. Bu tedavi şeklinde aksama olursa diyabetin komplikasyonları ortaya çıkabilir.

Dışardan verilen insülin hedef dokulardaki enzimleri ekspresyonunu sağlayarak düzenli bir metabolizma sağlanabilir.

Tip-1 diyabetin durumuna göre Tip-2 diyabetlilerde değişik metabolik olaylar düzeni mevcuttur. Bu hastaların çoğunluğunda pankreas dokusu insülin salgıladığı halde hedef dokulardaki reseptörlerin anormal metabolizmasından dolayı bir direnç ortaya çıkmaktadır. “İnsülin direnci” adı da verilen bu olay sonucu kan glukozu metabolizmasında düzensizlikler ortaya çıkmaktadır (Amer, 2002).

Normal şartlarda veya beslenme durumunda dokular kandaki glukozu alamadıkları için kan glukoz düzeyi anormal düzeyde yükselmektedir (hiperglisemik durum). Ayrıca dokuların kandaki glukozu alamamasına karşın glukoz eksikliği hissi ortaya çıktığı için glukagon hormonu tarafından karaciğer dokusunun uyarılması ile glukoneogenez aktivitesinin artmasına bağlı olarak kan dolaşımına glukoz verilmektedir (Radziuk ve Pye, 2001).

Tip-2 diyabetik hastalarda yukarıdaki nedenlerden dolayı Tip-1 diyabetlilere göre farklı bir metabolik sendrom durum mevcuttur. Bundan dolayı Tip-2 diyabetlilerin tedavilerinde farklı yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında hastaların diyet yaparak düzenli ve daha az besin almasını sağlayarak bazı ilaçların kullanılması örnek verilebilir.

Kullanılan ilaçların en önemli mekanizmaları ya ince bağırsak ortamında polisakkaritlerin sindirimini sağlayan α -amilaz enziminin aktivitesini azaltmak ya da sindirim sistemindeki disakkaritlerin monosakkarite dönüşümünü sağlayan α -glukozidaz enziminin aktivitesini engelleyerek monosakkaritlerin kan dolaşımına geçişini durdurmak şeklindedir (Yu vd., 2011).

Bazı ilaçların etkileri ise insülin hormonunun reseptörlerinin sentezini sağlayarak insülin direncinin kırılması sonucu dokular içerisine glukoz girişini hızlandırmak şeklindedir. Bu amaçla kullanılan çok sayıda ilaç formu bulunmaktadır. Bunlar içerisinde en önemlisi metformin, akarboz ve sülfonilüreler ilk sırada gelmektedir.

Tip-2 diyabet teşhisi konulan birçok hasta değişik tıbbi ilaçlarla tedavisine devam ettiği halde yeterli bir tedavi şekli görmedikleri ve ya daha rahat bir hayat yaşamaları için bitkisel ilaçların kullanımına başvurumaktadırlar. Ülkemizin çeşitli bölgelerinde diyabet tedavisi için geleneksel bitki tedavilerine başvurulduğu bilinmekte olup (Bozan vd., 1997; Erol,1997) tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerinde de bilimsel çalışmalar yapılmaktadır (Akev vd.,1991; Kavalalı vd.,1998; Özbek vd., 2004).

Alternatif tıp olarak da ifade edilen bitkisel ilaçlar özellikle Tip-2 diyabetik hastaların tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadırlar. Bunların birçoğu gerçekten kan şekerini düşürücü yönde etkili olduğu halde birçoğunun kullanılması psikolojik olabilir. Biz de bu çalışmamızda çam ağacının odun kısmından elde edilen çıra parçalarının sulu ekstraktlarını Tip-2 diyabet hale getirilmiş Sprague ırkı ratlarda kullandık.

Deney bulgularımız Tip-2 diyabetik hale getirilen ratlarda besin azaltılmasına karşı bu sulu ekstraktın verilmesi durumunda da kan glukoz düzeyinde önemli düzeyde bir azalışın olduğunu gözlemledik (Tablo 14-17).

Yaptığımız ön çalışmalarda çıra kısmından elde edilen sulu ekstraktın çam ağacının yaprak ve kabuk kısımlarından elde edilen ekstraktlara göre daha etkili olduğu belirlendi. Bazı çalışmalarda yaprak ve kabuk kısımlarından elde edilen bazı aktif maddelerin diyabet tedavisinde başarılı bir şekilde kullanıldığını belirtmesine rağmen bu sulu ekstraktın hem elde edilmesi ve hem de kullanılmasının kolay olması açısından tedavide verimli sonuçların alınacağını vurgulayabiliriz.

Bu sulu ekstraktın sindirim sistemindeki enzimler üzerine etkili olup olmadığını saptamak amacıyla bir ön çalışma yapılmıştır. Bu ön çalışmada nişasta sindirimine karşı sığır ve domuz pankreas amilazı ile fungus türünden elde edilen amilaz enzimleri denenmiştir. Litreye 50,100, 200, 400 gr çıra ilave edilip bu konsantrasyonlar ile deney yapıldığında amilaz enziminin aktivitesinin engellenmediği ve nişasta ilave edilen ekstrakt ortamında etkili olarak nişastayı parçaladığı gözlenmiştir. Çünkü sonuçta kontrol grubu Lugol ile pozitif, benedict ile negatif sonucu vermiştir. Amilaz enzimi verilen gruplarda ise kontrolün tersi bir durum gözlenmiştir (Tablo 7). Ayrıca α -glukozidaz enzim üzerinde inhibitör etki rastlanmamıştır.

Ratlar üzerine yaptığımız çalışmalarda ise yüksek doz çıra kullanılarak ratların sürekli bu sudan içmeleri sağlanmıştır. Ayrıca beslenme sırasında ratların *ad libitum* beslenmeleri sağlanmıştır. Ancak kan şekeri düzeyini ölçeceğimiz zaman besinlerin azaltılması sağlanarak ertesi gün ölçüm alınmıştır. Elde edilen sonuçlarda diyabet grubunun kan şekeri düzeyi yüksek olan bireylerin sayısı fazla olduğu halde düşük olanların sayısının az olduğu belirlenmiştir (Tablo 14). Ayrıca son hafta alınan kan şekeri düzeyi diyabet grubunda çok yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 14).

Diğer gruplarda ise diyabet grubunun tersi bir durum gözlenmiştir. Besin kısıtlaması yolu ile alınan kan şekeri değerleri diyabete göre düşük ve düşük olanların oranı yüksek olduğu halde yüksek olanların oranının düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca *ad*

libitum olarak beslendiği halde alınan kan şekeri değerlerinin ekstrakt verilen gruplarda önemli düzeyde azaldığı ve oranın ortalama % 66 düzeyinde olduğu gözlenmiştir (Tablo 15-17). Haftalık olarak alınan düzenli kan şekeri ölçümlerinde ekstrakt verilen grupların kan glukozu değerinde belirgin düzeyde azalmalar olduğu gözlenmiştir. Besin kısıtlaması yapılarak alınan ölçümlerde bu azalışın daha düzenli olduğu belirlenmiştir.

Yapılan deneysel uygulamadan şöyle bir sonuca gidilebilir. STZ verilerek oluşturulan Tip-2 diyabetik ratların yükselen kan şekeri değerleri(hiperglisemik durum) ekstrakt içinde bulunan maddelerin aktivitesi ile azaltılmıştır. Kan şekerindeki azalışın nedeni başta karaciğer ve diğer hedef dokulara glukoz girişinin artışıyla mümkün olmaktadır.

Deneysel olarak insülin azaltılmasıyla oluşturulan Tip-2 modelinde böyle bir etkinin gözlenmesi hasara uğrayan pankreas hücrelerindeki insülin salgısının iyileştirmesi dokulara glukoz alınmasında önemli bir rol oynayan reseptörlerin sentezini artırılması ya da glukokinaz enziminin aktivitesi üzerinde doğrudan etkili olarak kan glukozunun azalmasında etkili olduğu düşünülebilir.

Dokular üzerinde yapılan çalışmalarda glikojen miktarının karaciğer dokusunda diyabet grubuna göre eksrakt verilen gruplarda yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 18).Ayrıca yağ asidi analiz sonuçlarına göre palmitik asit miktarında diyabet grubuna göre diğer gruplarda artış gözlenmiştir (Tablo 18-21). Buradan şu sonuca varılabilir. Beslenme veya diğer faktörler tarafından kan dolaşımında artan glukoz karaciğer hücreleri tarafından alınarak metabolize edilmektedir. Bu metabolik işlemler sırasıyla; glikoliz, glikojen sentezi, pentoz fosfat yolu ve üronik asit yollarıdır.

Hücre içerisine alınan glukoz molekülünün ilk izleyeceği yol hücre için gerekli olan ATP enerjisinin üretimine katılmasıdır. Daha sonraki metabolik yollar hücre tarafından iletilen sinyalizasyon işlemine göre gerçekleşir (Albert vd., 2002).

Karaciğer dokusuna alınan glukoz fazlası önce glikojen olarak sentezlenir ve daha sonra da glikojen sentezi sınırlı olduğu için yağ asidi sentezine yönlendirilir. Bulgularımız her iki olayı da desteklemektedir. Kontrol grubu ile ekstrakt verilen gruplarda glikojenin yüksek olması ve ayrıca yağasidi biyosentezinin son ürünü olan palmitik asidin yüksek olması yukarıdaki belirtilen bilgilerle uyumluluk göstermektedir. Karaciğer dokusunda karbonhidrat metabolizmasının önemli metabolik yollarından biri de pentoz fosfat yoludur.

Pentoz fosfat yolu, enerji kullanılmayan ve enerji üretilmeyen metabolik bir yoldur. Bu metabolik yolda hücre ve altı karbonlu glukozdan beş C'lu riboz ve NADPH üretimini

sağlamaktadır. NADPH bütün indirgeyici reaksiyonlarda kullanılan bir moleküldür (Kruger ve Von Schaewen, 2003). Başlıca hücrede önemli antioksidan savunma mekanizmalarından olan GSH→GSSG döngüsünde en önemli anahtar moleküldür.

NADPH varlığında GSSG, Glutasyon redüktaz enzimi tarafından tekrar aktif formu olan GSH'a dönüştürülür.

Hücreler içine glukoz girişi düzenli olarak alınırsa pentoz fosfat ve diğer metabolik yolların daha iyi çalıştığı gözlenir. Bulgularımızda, glutasyon miktarı üzerine yapılan çalışmalarda GSH miktarının kontrol grubu ile ekstrakt verilen gruplarda diyabet grubuna göre yüksek çıktığı belirlenmiştir (Tablo 18, 20).

Ayrıca GSSG miktarı diyabet grubunda yüksek olduğu halde diğer gruplarda azalmıştır. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı üzere karaciğer dokusunda pentoz fosfat yolunun düzenli ve etkili bir şekilde çalıştığı gözlenmiştir. GSH ile yapılan çalışmalarda testis dokusunda da benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Bulgularımızda lipit peroksidasyon ile yaptığımız deney sonuçlarında karaciğer testis dokuları ile serumda MDA düzeyinin ekstrakt verilen gruplarda diyabet grubuna göre düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 18, 20).

Elde edilen deneysel verilerden çam çırası ekstraktı verilen diyabet gruplarında hipergliseminin kontrol altına alındığı ve hiperglisemiden kaynaklanan bazı komplikasyonların önlendiği sonucuna varılabilir. Sonuç olarak diyabet olarak bilinen şeker hastalığı ister genetik açıdan olsun isterse beslenme şeklinden ileri gelsin yaşam boyunca insan hayatını etkileyen en önemli metabolizma hastalığıdır.

Başlangıçta yalnızca kan şekerinin yükselmesiyle karakterize edilmesine rağmen ileri aşamalarda protein, lipid ve nükleotid metabolizmaları etkilenir. Çünkü metabolik faaliyetler glukozun hücre içine alınmasıyla başlar. Hücrenin ihtiyacına göre glikoliz (TCA, ETS, ATP Sentezi) pentoz fosfat yolu, glikojen sentezi, üronik asit yollarının yürütülmesi bu molekülün hücre içinde tutulmasıyla sağlanır. Ayrıca lipidlerden elde edilen enerjinin bile sağlanması karbonhidrat metabolizmasından sağlanan ara ürünlerin düzenli olarak sentezlenmesine bağlıdır.

Günümüzde Tip-1 diyabet tedavisi sınırlı olmakla birlikte Tip-2 diyabetin tedavisinde çok çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca bu ilaçlara çok çeşitli bitki ekstraktları da dahil edilebilir. Deneysel çalışmamızda kullandığımız çam çırası odunu bu bitkisel ekstraktlar içinde en önemli bitkisel drag olarak ortaya çıkmaktadır. Değişik

zamanlarda hem Sprague Dawley ve hem de Wistar ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda benzer ve paralel sonuçların elde edilmesi verilerin tesadüfi olmadığını göstermektedir.

Dünyada ve ülkemizde özellikle Tip-2 diyabetin ortaya çıkışı hızlı bir şekilde artmaktadır. Ülkelerin bu hastalığın tedavisinde kullandığı ilaçlar için harcadığı para miktarı oldukça yüksektir.

Özellikle metabolizmadan kaynaklanan ve pankreasında insülin üretimi devam eden hastalar için bu tip bitkisel ilaçların kullanımı önerilebilir. İnsan sağlığının korunması açısından bu tip ilaçlar önerilmeden önce değişik dozlarda toksik etkilerinin iyice incelenmesi gerekir. Toksik etkisi olmayan veya çok düşük düzeylerde toksik olsa bile zararlı olmayan dozlarda diyabet tedavisinde kullanılabileceği önerilebilir. Bitkilerden elde edilen ilaçlar bilimsel olarak tetkik edilip deneylerde faydaları ispatlandığında elde edilmeleri ucuz olduğu için ülke ekonomilerine katkıları yüksek olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abou-Seif, M.A. and Youssef, A.A.,** 2004. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients, *Clin. Chim. Acta*, **346**, 161-170.
- Akev, N., Can, A. and Sütülpınar, N.,** 1991. Effect of Prunus mahaleb seeds on blood glucose level. *IX. Bihat*, Bildiriler. Ed: Başer KHC, Anadolu Üniv Yay, **641**, 33-9.
- Albert, G., Moat, John W. Foster and Michael, P. Spector.,** 2002. *Microbial Physiology*. Chapter 8: Central Pathways of Carbohydrate Metabolism. Wiley-Liss, Inc. ISBN: 0-471-39483-1
- Altan, N., Dinçel, A.S. ve Koca, C.,** 2006. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk J. Biochem*, **31** (2), 51–56.
- Amer, P.,** 2002. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diabetes Metab Res Rev*, **18**, 5–9.
- Baytop, T.,** 2001. *Therapy with Medicinal Plants in Turkey (Past and Present)*, 1st ed. Istanbul University, Istanbul.
- Bennion, M.,**1995. *Introductory Foods*. 10th Edition. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, New Jersey.
- Bishop, M., Duben-Engelkirk, J. and Fody, E.,** 2000. *Clinical Chemistry*. 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, pp. 220-221. Philadelphia, USA.
- Blazso, G., Gabor, M. and Rohdewald, P.,** 1997. Anti-inflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster ait.* after oral and cutaneous application. *Pharmazie*, **52**, 380–382.
- Bozan, B., Koşar, M., Tunalıer, Z., Değirmenci, İ., Üstüner, C. ve Başaran, A.,** 1997. Şeker hastalığında kullanıldığı bilinen bazı bitkilerin kan aminoasit düzeylerine etkisinin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmesi. *XI. Bihat*, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay, **75**, 369-78.
- Bray, G.A.,** 1998. *Handbook of Obesity: Clinical Applications*, Second Edition, Merckel Decker, New York,
- Bruni, B., Barbero, PL. and Blatto, A.,** 1989-1990. Giovanni Martinotti and experiment aland pancreatectomy. *Ann Osp Maria Vittoria Torino*, **31**, 203-14.

- Bugianesi, E., Mccullough, A.J. and Marchesini, G., 2005.** Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, **5**, 42-43.
- Büyükblebici, O., 2009.** Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda kromun biyokimyasal etkileri, *Doktora Tezi*, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., 2007.** *Lippincott's Illustrated Reviews* Serisinden, Çeviri Ed: Ulukaya E, *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Christavan Tellingan, M.D., 2001.** *Biochemistry*, from a phenomenological point of view. Louis Bolk Instituut, Amsterdam (www.louisbolk.nl).
- Christie, W.W., 1990.** *Gas chromatography and lipids*, The Oil Press, Glasgow.
- Coldman, L., Ausiello, D., 2006.** *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd Edition.
- Dara, R., 2006.** *Vefalı Dostlarım Şifalı Otlarım*, 1. Baskı, Alfa Yayınları, İstanbul.
- Davis, S.N., 2006.** Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas, (Ed. Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K. L.) *The Pharmacological basis of therapeutics*. Eleventh Edition, Mc Graw Hill, 1613-1645.
- Demir E., 2013.** Tip-1 Ve Tip-2 Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Hiperglisemi Üzerine Çam Ve Acı Badem Yağlarının Etkileri, *Doktora Tezi*, F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Dimitriadis, G., Parry-Billings, M., Bevan, S., Leighton, B., Krause, U., Piva, T., Tegos, K., Challiss, R.A., Wegener, G. and Newsholme, E.A., 1997.** The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *European Journal of Clinical Investigation*, **27**, 475-483.
- Dunn, J.S., 1943.** An experimental lesion of the pancreatic islets. *Surgo*, **9**, 32-34.
- Eddouks, M., Jouad, H., Maghrani, M., Lemhadri, A. and Burcelin, R., 2003.** Inhibition of endogenous glucose production accounts for hypoglycemic effect of *Spergularia purpurea* in streptozotocin mice. *Phytomedicine*, **10**, 594-9.

- Elman, G.I.**, 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **82**, 70-77.
- Erdoğan, G.**, 1997. Diabetes Mellitusun tedavisi. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- Erdoğan, B.B. ve Uzaslan, E.**, 2005. “Derleme: Diabet ve Akciğer”, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **31**(1), 71-74.
- Erol, M.K. ve Tuzlacı, E.**, 1997. Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri. *XI. Bihat*, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay, **75**, 466-75.
- Fajans S.S.**, 1996. Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures, in: DE Groot LJ (ed). *Endocrinology WB Saunders Co*, p,1346.
- Foulis, A.K. and Clark, A.**, 1994. Pathology of the pancreas in diabetes mellitus, In: Joslin’s diabetes mellitus. Kahn, C.R and Weir, G.C. 13th ed. Lea&Febiger, pp. 265-266, Philadelphia.
- Garvey, W. T. ve Birnbaum, M. J.**, 1993. Cellular Insülin Action and Insülin Resistance, *Baillier’s Clinical Endocrinology and Metabolism*, **7**, 785-873.
- Gedik, O.**, 1997. *Diabetes mellitus mezuniyet sonrası eğitim kursu kitabı*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları,p.7.
- Gholap, S. ve Kar, A.**, 2004. Hypoglycaemic effects of some plant extracts are possibly mediated through inhibition in corticosteroid concentration. *Pharmazie*, **59**,876-8.
- Gorman, T., Hope, D.C.D., Brownlie, R., Yu, A., Gill, D., Löfvenmark, J., Wedin, M., Mayers, R.M.M., Snaith, M.R. and Smith, D.M.**, 2008. Effect of high-fat diet on glucose homeostasis and gene expression in glucokinase knockout mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **10**, 885–897.
- Gu, D., Arnush, M. and Sarvetnic, N.**, 1997. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-IFN-gamma transgenic mice. *Pancreas*,**15**, 246-250.
- Gürbüz, E.**, 2005. *Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik Endokrinoloji*, 2. Baskı. MN Medikal/Nobel Basım Yayın, İstanbul.
- Gürdöl, F. and Ademoğlu E.**, 2006. *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitapevi, 1. Baskı, İstanbul.

- Hara, A. and Radin, N.S.**, 1978. Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Analytical Biochemistry*, **90**, 420–426.
- Härndahl, L., Schmoll, D., Herling, A.W. and Agius, L.**, 2005. The role of glucose 6-phosphate in mediating the effects of glucokinase overexpression on hepatic glucose metabolism. *FEBS Journal*, **273** (2006), 336–346.
- Hassan, B.A.S.**, 2013. Overview on Diabetes Mellitus (Type 2). *J Chromat Separation Techniq* 2013, **4**, 2-3.
- Hasselbaink, D.M., Glatz, J.F.C., Luiken, J.J.F.P., Roemen, T.H.M. and Vusse, G.J.V.**, 2003. “Ketone bodies disturb fattyacid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats”, *Biochem. J.*, **371**, 753-760.
- Hatemi, H., Biyal, F. ve Korugan, U.**,1983. Diabetes Mellitus.1.baskı. Dergah Yayınları, İstanbul.
- Hatemi H.**, 1996. Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*, **7**, 497- 499.
- Hoa, N.K., Phan, D.V., Thuan, N.D. and Ostenson, C.G.**, 2004. Insulin secretion is stimulated by ethanol extract of *Anemarrhena asphodeloides* in isolated islet of healthy Wistar and diabetic Goto-Kakizaki rats. *Exp Clin Endocrino lDiabetes*, **112**, 520-5.
- Huang, T.H., Kota, B.P., Razmovski, V. and Roufogalis, B.D.**, 2005. Herbalor natural medicines as modulators of peroxi some proliferator-activated receptors and related nuclear receptors for therapy of metabolic syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **96**, 3–14.
- Iwamoto, Y.**, 1995. Insulin sensitizer. *Horumon To Rinsho*, **43**, 167-173.
- Jarvis, F.M. and Kahn, C.R.**, 2000. Understanding pathogenesis and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: what can we learn from transgenic and knockout mice. *Diabetes and Metabolism (Paris)*, **26**, 433- 448.
- Kaneto, H., Matsuoka, T.A., Nakatani, Y., Kawamori, D., Matsuhisa, M. and Yamasaki, Y.**, 2005. Oxidative stress and the JNK pathway in diabetes. *Current Diabetes Reviews*, **1**, 65- 72.

- Karam, J.H., Salber, P.R. and Forsham, P.H.,** 1991. Pancreatic hormones, and diabetes mellitus, in: Greenspan FS(ed). *Basic and clinical endocrinology*. Lange, p,616.
- Karasu, C. and Ari, N.,** 2005. Regulation Of EnergyMetabolism: Role Of Pancreas, Gastroentero pancreatic Hormones, Adipose Tissue Hormones, Neuropeptides, Diebetes Mellitus, Antidiabetic Drugs, New Agents And Potential Targets For Diabetes/diabetesity Therapy. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, **135**, 1-61.
- Karatas, F., Karatepe, M. and Baysar, A.,**2002. Determination of free malondialdehyde in human serum by high performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* **311**, 76-79.
- Kavalalı, G., Tuncel, H., Göksel, S. ve Hatemi, H.,**1998. *Urtica pilulifera* (kara ısırgan) bitkisinin sıçanlar üzerindeki hipoglisemik etkisinin araştırılması. *XII. Bihat*, Abstract Book, p-90.
- Kayaalp, O.,** 1993. Tıbbi Farmakoloji. 3, Feryal Matbacılık, Ankara.
- Kızılaslan, Ç. and Sevgi, E.,** 2013. Ethnobotanical uses of genus *Pinus* L. (Pinaceae) in Turkey. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, **12**, 209-220.
- Kim, Y.M., Wang, M.H. and Rhee, H.I.,** 2004. A novel alpha-glucosidase inhibitor from pine bark. *Carbohydrate Research*, **339** (3), 715-717.
- Kim, Y.M., Jeong, Y.K., Wang, M.H., Lee, W.Y. and Rhee, H.I.,** 2005. Inhibitory effect of pine extract on alpha-glucosidase activity and post prandial hyperglycemia. *Nutrition*, **21**(6), 756-761.
- Kim, J.S., Jeon, W.J., You, H.J., Park, M.S. and Ji, G.E.,** 2010. InhibitoryActivities of Rubi Fructus on Digestive Enzymes. *Food Sci & Biotechnology*, **19**(5), 1165-1170.
- Kirana, H. and Srinivasan BP.,** 2008. *Trichosanthes cucumerina* Linn. İmproves glucose to lerance and tissue glycogen in noninsulin dependent Diabetes mellitus induced rats. *Indian J Pharmacology*, **40**(3), 103-106.
- Kobayashi, Y., Suzuki, M., Satsu, H., Arai, S., Hara, Y. and Suzuki, K.,** 2000. Greentea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *J Agric Food Chem*, **48**, 5618–23.

- Korugan, Ü.,**2005. Özyazar, M. İnsülin direnci, Cerrahpaşa İç Hastalıkları 1. baskı. 1148-1150.
- Kruger, N.J. and Von Schaeweny, A.,** 2003. The oxidative pentose phosphate pathway: structure and organisation. *Current Opinion in Plant Biology*, **6**, 236–246.
- Kumar, D., Kumar, S. and Malhotra, H.,** 2010. Antihyperglycemic, antihyperglycemic and antioxidant activities of *euphorbia hirta* stem extract. *International Research Journal of Pharmacy*, **1**, 150-156.
- Kurçer, Z. ve Karaoğlu, D.,** 2012. Deneysel diyabet modellerinde alloxan ve streptozotosin kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, **16**, 34-40.
- Laker, M.F.,** 1996. “Clinical Biochemistry for medical students”, W. B. Saunders Company Ltd.
- Li, W., Chen, Y., Wang, X. and Qu, S.,** 1991. Pharmacological studies on the volatile oil isolated from the leaves of *Pinus pumila* (Pall.) Regel. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **16**, 172–175.
- Li, Y., Peng, G., Li, Q., Wen, S., Huang ,T.H., Roufogalis, B.D. and Yamahara, J.,** 2004. *Salaciaoblunga* improves cardiac fibrosis and inhibits postprandial hyperglycemia in obese Zuckerrats. *Life Sciences*, **75**, 1735–1746.
- Lopez-Cervantes, J., Sanchez-Machado, D.I. and Rios-Vazquez, N.J.,** 2006. High performance liquid chromatography method for the simultaneous quantification of retinol, alpha-tocopherol, and cholesterol in shrimp waste hydrolysate. *Journal of Chromatography A*, **1105**, 135–139.
- Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.,** 1951. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *The Journal of Biochemistry*, **193**,265-277.
- Luxton, R.,** 1999. *Clinical Biochemistry*. Butterworth-Heinemann Company, pp.111-112, Oxford.
- Maranki, A. ve Maranki, E.,** 2008. *Kozmik Bilim Işığında Şifalı Bitkiler*, Mozaik Yayınları. İstanbul.

- Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Manteghetti, M., HillaireBuys, D., Novelli, M. and Ribes G.,** 1998. Experimental NIDDM: Development of a new model in adults administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*, **47**, 224-229.
- Mathew, C.K. and Von-Holde, K.E.,** 1990. *Biochemistry*, Benjamin Cummings Publishing CoRedwood City CA, pp: 1129.
- Moff, I. and Peterson, R.,** 2002. Endocrinology: diabetes. Gunn V.L., NechybaC. (editors). The Harriet Lane Handbook. Philedelphia, Mosby. p, 213-215.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W.,** 1996. *Harper's of Biochemistry*, 24th ed. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut.
- Nelson, D.L. and Cox, M.M.,** 2000. *Lehninger Principles of Biochemistry*, Third Edition, Worth publishers, p.1152, New York.
- Newgard, C.B. and Mc Garry, J.D.,** 1995. "Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction". *Annu. Rev. Biochem*, **64**, 689–719.
- Nolte, M.S. and Karam, J.H.,** 2001. *Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs*, In: Katzung B (ed) Basic and Clinical Pharmacology, 8th ed. Lange Medical Books/McGraw Hill, 711-734, New York.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K.,** 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, **95**, 351-358.
- Onat, T., Emerk, K. ve Sözmen, E.Y,** 2002. “İnsan Biyokimyası”, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Osbak, K. K., Colclough, K., Saint-Martin, C., Beer, N. L., Chantelot, C. B., Ellard, S. and Gloyn, A. L.,** 2009. Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which Cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Human Mutation*, **30**,1512–1526,
- Ozata, M. ve Yonem, A.,** 2006. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. Medikal Yayıncılık, 1. Baskı: 275-343 s., İstanbul.
- Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D. and Unakalamba, C. B.** 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. **4**(4), 46-57.

- Öntürk, H., Özbek, H.,**2007.Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Derg*, **17**(4), 231-236.
- Özbek, H.,Ceylan, E., Kara, M., Özgökçe, F. and Koyuncu,M.,** 2004.Hypoglycemic effect of Rheum ribes roots in alloxan induced diabetic and normal mice. *Scand J Lab Anim Sci*, **31**, 113-118.
- Öztürk, F., Iraz, M., Eşrefoğlu, M., Kuruş, M., Gül, M. ve Oflu, A.** 2005. “Deneysel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler” *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **12**(1), 1-4.
- Parsa, K., Decaux, J.F., Bossard, P., Robey, B.R., Magnuson, M.A., Granner, D.K. and Girard, J.,** 1996. Induction of the glucokinase gene by insulin in cultured neonatal rat hepatocytes Relationship with DNase-I hypersensitive sites and functional analysis of a putative insulin-response element. *Eur. J. Biochem.* **236**, 214-221.
- Pinent, M., Blay, M., Bladé, M.C., Salvadó, M.J., Arolal, L. and Ardé Vol, A.,** 2004. Grape seed–derived procyanidin have an antihyperglycemic effect in streptozotocin induced diabetic rats and insulin omimetic activity in insulin-sensitive celllines. *Endocrinology*, **145**, 4985–90.
- Pitchai, D. and Manikkam, R.,** 2012. Hypolipidemic, hepato-protective and renal damage recovering effects of catechin isolated from the methanolic extract of *Cassia fistula* stem bark on Streptozotocin-induced diabetic Wistar rats: a biochemical and morphological analysis. *Medicinal Chemistry Research*, **21** (12), 4335-4341.
- Premanath, R.,Lakshmidēvi ,N., Jayashree, K., Suresh, R.N.,** 2012. Evaluation of anti-diabetic effect of *Trigonella foenum graecum* Linn. Leaf extract in streptozotocin induced diabetic rats. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, **38** (3): 138-144.
- Punithavathi, V.R., Prince, P.S.M., Kumar, R. and Selvakumari, J.,** 2011. Antihyperglycaemic, antilipid peroxidative and antioxidant effects of gallic acid on streptozotocin induced diabetic Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*, **650**, 465-471.
- Quinn, L.,** 2002. Mechanism in the development of type-2 diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing*, **16**, 1-16.

- Radziuk, J. and Pye, S.,** 2001. Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis. *Diabetes Metab Res Rev*, **17**, 250–272.
- Ralph, A. and DeFronzo, M.D.,** 2004. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am*, **88**, 787–835.
- Rerup, C.C.,** 1970. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacological Reviews*, **22**, 485-518.
- Robertson, R.P. and Harmon, J.S.,** 2006. Diabetes, glucosetoxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell. *Free Radic BiolMed*, **41**(2), 177-84.
- Sánchez-Machado, D.I., López-Hernández, J. and Paseiro-Losada, P.,** 2002. High performance liquid chromatographic determination of alpha-tocopherol in macro algae. *Journal of Chromatography A*, **976**, 277–284.
- Sajeeth, I., Manna, P. K. and Manavalan, R.,** 2011. *Der Pharmacia Sinica*, **2** (2), 220-226.
- Saxena, A.K., Srivastava, P. and Baquer, N.Z.,** 1992. “Effects of Vanadate on Glycolytic Enzymes and Malic Enzyme in Insulin-Dependent and - Independent Tissues of Diabetic Rats”, *Eur. J. Pharmacol.*, **216**, 123-126.
- Schäfer, A. and Högger, P.,** 2007. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol) effectively inhibit α -glucosidase. *Diabetes Res Clin Pract*, **77**, 41–46.
- Sharma, A., Rastogi, T., Bhartiya, M., Shasany, A.K. and Khanuja, SPS.,** 2007. Type 2 diabetes mellitus: phylogenetic motifs for predicting protein functional sites; *J. Biosci*, **32**, 999–1004
- Shephert, P.R. and Khan, B.,** 1999. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*; **22**:341:248-57.
- Shinner, S., Scherbaum, W.A., Bornstein, S.R. and Barthel, A.,** 2005. Molecular mechanisms of insulin resistance . Diabetes UK. *Diabetic Medicine*, **22**, 674-682.
- Shrivastava, S.R., Shrivastava, P.S. and Ramasamy, J.,** 2013. Role of self-care in management of diabetes mellitus. *J Diabetes & Metabolic Disorders*, **12** (14), 2-5.

- Sodeman, W.A. and Cesur, N.K.**, 1992. Editör. Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease 1. Baskı. Ankara: Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi; Cild 2.
- Sprengel, M.A.**, 2000. Diabetes Mellitus. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jensen H.B. (Editors) : Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia. s. 1767-1789
- Sütpak, E.**, 2007. Diabetik sıçan lens ve kan dokusunda oluşan oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeylerinin incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, H.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- Taylor R and Agius L.**, 1988. *Biochemistry of diabetes. Biochem J*, 250, 625-640.
- Tuzlacı, E. and Erol, M.K.**, 1999. Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğridir (Isparta). *Fitoterapia*, **70**, 593-610.
- Tvrzicka, E., Vecka, M., Stankova, B. and Zak, A.**, 2002. Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography flame ionisation detection Quantative aspects. *Analytica Chimica Acta*, **465**, 337-350.
- Ugarte, M., Brown, M., Hollywood, K.A., Cooper, G.J., Bishop, P.N. and Dunn, W.B.**, 2012. Metabolomic analysis of rat serum in streptozotocin-induced diabetes and after treatment with oral triethylenetetramine (TETA). *Genome Medicine*, **4**, 1-15.
- URL1**, http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Glucose_Insulin_Release_Pancreas.svg. Pankreas insülin salınımı. 16 Haziran 2014.
- URL-2**, web.ogm.gov.tr/BilgiServisleri/agacturleri/agac.ht. 18 Haziran 2014.
- Ünal, D., Kara, K., Aksak, S. ve Altunkaynak, B. Z.**, 2012. Serap Yıldırım 4 Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system. *Dicle Medical Journal*, **39** (2), 310-315.
- Valera, A., Rodriguez-Gil, J.E. and Bosch, F.**, 1993, "Vanadate Treatment Restores the Expression of Genes for Key Enzymes in the Glucose and Ketone Bodies Metabolism in the Liver of Diabetic Rats". *J. Clin. Invest.*, **92**, 4-11.
- Ventura-Sobrevilla, J., Boone-Villa, V.D., Aguilar, C.N., Román-Ramos, R., Vega-Ávila, E., Campos-Sepúlveda, E. and Alarcón-Aguilar, F.**, 2011. Effect of varying dose and administration of streptozotocin on blood sugar in male CD1 mice. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **54**, 5-9.

- Verma, N., Behera, B.C. and Sharma, B.O.,** 2012. Glucosidase Inhibitory and Radical Scavenging Properties of Lichen Metabolites Salazinic Acid, Sekikaic Acid and Usnic Acid. *Hacettepe J. Biol&Chem*, **40** (1), 7–21.
- Vijayakumar, M.V., Singh, S., Chhipa, R.R. and Bhat ,M.K.,** 2005. The hypoglycaemic activity of fenu greek seed extract is mediated throughth estimation of an insülin signalling pathway. *Br J Pharmacol*, **146**, 41–8.
- Voet, D., Voet, J.G., Wiley, J. and Pratt, C.W.,** 1999.*Biochemistry*, SonsInc. New York
- Wang, H., Du, Y.J. and Song, H.C.,** 2010. α -Glucosidase and a-amylase inhibitory activities of guava leaves. *FoodChemistry*, **123**, 6–13.
- Ward, W.K., Beard, J.C., Halter, J.B., Pfeifer, M.A. and Porte, D.,** 1984. Pathophysiology of insülin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **7**, 491-502.
- Watkins, P.J., Drury, P.L. and Howell, S.L.,** 1996.Diabetes and its a managenant. 5th ed. Blackwell Co, p.3
- Witters, L.A.,** 2001. Theblooming of the French lilac. *TheJournal of Clinical Investigation*, **108**, 1105-1107.
- Yenigün, M.,**2004.Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi.
- Yılmaz, M.T.,**1997.Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi, **1**, 3.
- Yılmaz, B.,**1999, “Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi”, Feryal Matbaacılık. Ankara.
- Yılmaz, T.,** 2007. *Canlıda organik yapı*, Ankara Üniversitesi Basım Evi, Ankara.
- Yu, Z.P.,Yin, Y.G., Zhao, W.Z., Liu, J.B. and Chen, F.,** 2011 Anti-diabetic activity peptides from albumin against alpha-glucosidase and alpha-amylase. *Food Chemistry*, **135** (3), 2078-2085.
- Zein, O.E. and Kreydiyyeh SI.,** 2011. Pine bark extract inhibits glucose transport in enterocytes viamitogen-activated kinase and phosphoinositol 3-kinase. *Nutrition*, **27**, 707–712.

ÖZGEÇMİŞ

Ad : Halise
Soyad : SARIGÜL
Doğum Yeri : Elazığ
Doğum Tarihi :04.11.1988
e-posta adresi :hLs_S@hotmail.com
Yabancı Dil :İngilizce

Eğitim Bilgileri

İlköğretim : Mehmetçik İ.Ö.O [1994-2002]
Ortaöğretim : Mehmet Akif Ersoy Lisesi Y.D.A. [2002-2006]
Lisans : Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü [2007-2011]
Yüksek Lisans :Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı
Zooloji Bilim Dalı [2012-2014]
Tez konusu :Karbonhidrat Sindirici Enzimler Üzerine Bazı Pinus Türlerinden Elde
EdilenEkstraktların İnhibitör Etkileri ve Tip-2 Diyabetin
İyileştirilmesinde Kullanılması
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ