



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

HÜNNAP (*Zizyphus jujuba Mill.*) MEYVESİNİN
DENEYSEL TİP-1 DİYABET ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.04

MUSTAFA ASLAN

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.08



BALIKESİR
2022

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HÜNNAP (*Zizyphus jujuba Mill.*) MEYVESİNİN
DENEYSEL TİP-1 DİYABET ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.04

MUSTAFA ASLAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ŞAHVER EGE HIŞMİOĞULLARI

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.08

Proje No: 2020/090 - Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2022



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
Mustafa ASLAN tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Hünnap (*Zizyphus jujuba Mill.*) Meyvesinin
Deneysel Tip-1 Diyabet Üzerine Etkisi”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22 / 12 / 2021

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. Fatma ŞAHİNDOKUYUCU
KOCASARI
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 19 /01 /2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

19 / 01 / 2022

İmza

Mustafa ASLAN

İTHAF

*En Sevdiklerim Babam'a / Kardeşim'e / 13 Kasım 2020'de Kaybettiğimiz Canım
Annem'e*

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın, araştırılması ve yürütülmesi esnasında, değerli zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI başta olmak üzere;

Bana bilimsel katkılarını esirgemeyen Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. İzzet KARAHAN, Sayın Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT, Sayın Doç. Dr. Dilek AKŞİT, Sayın Doç. Dr. Elif AKSÖZ ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT'a,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI, Sayın Doç. Dr. Ali AKBAŞ, Sayın Doç. Dr. Özgür BAYKAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Saliha UYSAL'a,

Bana her türlü yardımda ve destekte bulunan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bölümünden Dr. Öğr. Üyesi Serpil PAKSOY hocama ve Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezi Sorumlu Veteriner Hekimi Mustafa Hilmi YARANOĞLU'na ve bu tezin araştırılmasında destek veren Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne ve

Beni bugünlere getiren, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, canımdan çok sevdiğim AİLEM'e sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|------|
| İÇİNDEKİLER | i |
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | iv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vii |
| TABLolar DİZİNİ | viii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Tıbbi Aromatik Bitkiler..... | 2 |
| 2.2. Hünnap (<i>Zizyphus jujuba Mill.</i>)..... | 2 |
| 2.2.1 Geleneksel ve Tıbbi Kullanım..... | 3 |
| 2.2.2. Fitokimya..... | 4 |
| 2.2.3. Farmakolojik Etkiler..... | 7 |
| 2.2.3.1. Antidiyabetik Etki..... | 7 |
| 2.2.3.2. Anti-inflamatuvar Etki..... | 8 |
| 2.2.3.3. Antioksidan Etki..... | 8 |
| 2.2.3.4. Antimikrobiyal Etki..... | 9 |
| 2.2.3.5. Sindirim Kanalını Koruyucu Etki..... | 9 |
| 2.2.3.6. Karaciğer Koruyucu Etki..... | 10 |
| 2.2.3.7. Antikanser Etki..... | 10 |
| 2.2.4. Toksisite..... | 11 |
| 2.3. Diabetes Mellitus..... | 11 |
| 2.3.1. Tip-1 Diabetes Mellitus..... | 12 |
| 2.3.1.1. Tip-1 Diyabet Modelinde Streptozosin..... | 12 |
| 2.3.2. Tip-2 Diabetes Mellitus..... | 13 |
| 2.3.3. Veteriner Hekimlikte Diabetes Mellitus..... | 14 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 15 |
| 3.1. Gereç..... | 15 |
| 3.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasallar..... | 15 |
| 3.1.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar..... | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1.3. Bitki Materyali..... | 16 |
| 3.1.4. Deney Hayvanları | 16 |
| 3.2. Yöntem | 16 |
| 3.2.1. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması | 16 |
| 3.2.2. Tip-1 Diabetes Mellitus Oluşturulması | 17 |
| 3.2.3. Deney Modeli | 17 |
| 3.2.4. Numune Alma ve Biyokimyasal Analiz | 19 |
| 3.2.5. Histopatolojik Analizler..... | 19 |
| 3.2.6. İstatistiksel Analizler | 19 |
| 4. BULGULAR | 20 |
| 4.1. Biyokimyasal Bulgular..... | 20 |
| 4.2. İstatistiksel Bulgular..... | 27 |
| 4.3. Histopatolojik Bulgular | 35 |
| 5. TARTIŞMA | 38 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 44 |
| KAYNAKLAR | 45 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 49 |
| EKLER..... | 50 |
| EK-1. BAP Proje Kabul Sözleşmesi..... | 51 |
| EK-2. Etik Kurul Onay Formu..... | 53 |

ÖZET

HÜNNAP (*Zizyphus jujuba Mill.*) MEYVESİNİN DENEYSEL TIP-1 DİYABET ÜZERİNE ETKİSİ

Hünnap (ZJ) meyvesinin antidiyabetik etkisi, geleneksel yöntemler sayesinde farkedilmiştir. Fakat, etki mekanizası açıklığa kavuşturulmamıştır. Diabetes mellitus (DM), glukoz metabolizma hastalığıdır. Bu tez ile ZJ meyvesinin, Tip-1 (DM)'li sıçanlarda, antidiyabetik etkisi *in vivo* olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu tezde, Balıkesir ili Bigadiç ilçesinden toplanan ZJ meyvesinin ekstraktı kullanıldı. Ortalama 440 g ağırlığında erkek *wistar* ırkı 36 adet sıçan, 5 gruba ayrılıp 21 gün boyunca denemeler sürdürüldü. Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarına 65 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak periton içi (i.p) yolla Streptozosin (STZ) uygulanarak Tip-1 DM oluşumu sağlandı. Diyabet+Hünnap ve Hünnap gruplarına oral yoldan 1 ml fosfat buffer içerisinde 20 mg liyofilize ZJ ekstraktı, Şam grubuna ise sadece 1 ml fosfat buffer solüsyonu sabah ve akşam verildi.

Deney süresince 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 ve 21. günlerde canlı ağırlık ve kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Deney sonunda (21.gün) tüm sıçanlardan kan numuneleri alındı ve biyokimyasal parametrelere bakıldı. Karaciğer, böbrek, pankreas alınarak histopatolojik olarak değerlendirildi. Tip-1 DM oluşturulan grupta belirgin bir kan glukozu artışı ve canlı ağırlık kaybı gözlemlendi. Glukoz, üre, trigliserid, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), total protein, canlı ağırlık, insülin, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) ve kreatinin değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklar bulundu. Böbrek histopatoloji sonucuna göre, Diyabet+Hünnap grubu ile Diyabet grubu karşılaştırıldığında, Diyabet+Hünnap grubunda mezengial genişlemede, mezengium ve tubullerde eozinofilik madde birikiminde ve interstisyel alandaki genişlemede gerileme tespit edildi. Pankreas histopatoloji sonucuna göre, ZJ kullanımının langerhans adacık sayısını kısmi şekilde koruduğu ve azalmasını önlediği görülmüştür.

ZJ meyvesinin pankreas histopatoloji sonucuna göre antidiyabetik etkiye, böbrek histopatoloji sonucuna göre böbrek koruyucu etkiye ve karaciğer değerlerinin istatistiksel bulgularına göre karaciğer koruyucu etkiye olumlu katkılar sunabileceği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hünnap (*Zizyphus jujuba Mill.*), streptozosin, tip-1 diyabet.

ABSTRACT

THE EFFECT OF JUJUBA (*Zizyphus jujuba* Mill.) FRUIT ON EXPERIMENTAL TYPE-1 DIABETES

The antidiabetic effect of *Zizyphus jujuba* (ZJ) fruit has been noticed thanks to traditional methods. However, the mechanism of action has not been clarified. Diabetes Mellitus (DM) is a disease of glucose metabolism. In this thesis, it is aimed to demonstrate the antidiabetic effect of ZJ fruit *in vivo* in Type-1 DM rats.

In this thesis, the extract of ZJ fruit collected from Bigadiç/Balıkesir was used. 36 male *Wistar* rats with an average weight of 440 g were divided into 5 groups and the trials were continued for 21 days. Type-1 DM was achieved by intraperitoneal (i.p) streptozocin (STZ) as single dose of 65 mg/kg to the Diabetes and Diabetes+Jujuba groups. Diabetes+Jujuba and Jujuba groups were given 20 mg lyophilized ZJ extract in 1 ml phosphate buffer orally, while only 1 ml phosphate buffer solution was given the Sham group in the morning and evening.

During the experiment, body weight and blood glucose levels were measured on days 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 and 21. At the end of the experiment (day 21), blood samples were taken and biochemical parameters were checked. Liver, kidney and pancreas were taken and evaluated histopathologically. An increase blood glucose and weight loss were observed in the group with Type-1 DM. Significant differences were found in glucose, urea, triglyceride, very low density lipoprotein (VLDL), total protein, body weight, insulin, alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST) and creatinine values. According to the kidney histopathology, when Diabetes+Jujuba group is compared with the Diabetes group, in Diabetes+Jujuba group, mesangial enlargement, accumulation of eosinophilic substances in the mesangium and tubules enlargement in the interstitial area were regressed. Pancreatic histopathology was observed that the use of ZJ partially protected the number of islets of langerhans and prevented its decrease.

It was found that ZJ fruit contributed positively to the antidiabetic effect according to the pancreatic histopathology, to the renal protective effect according to the kidney histopathology and to the liver protective effect according to the statistical findings of the liver values.

Key Words: *Jujuba* (*Zizyphus jujuba* Mill.), *streptozocin*, *type-1 diabetes*.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---------------|--|
| ABTS | : 2, 2' - azino - bis - 3 - etilbenzo - thiazoline - 6 - sülfonik asit |
| ALT | : Alanin amino transferaz |
| AST | : Aspartat amino transferaz |
| BHA | : Butil hidroksi anisol |
| BHT | : Butil hidroksi toluen |
| CAIA | : Collagen antibody induced arthritis (Kollajen antikoru ile indüklenen artrit) |
| cAMP | : Siklik adenozin monofosfat |
| DPPH | : 2,2 - difenil - 1 - pikrilhidrazil |
| DSÖ | : Dünya sağlık örgütü |
| FRAP | : Ferric reducing antioxidant power (Demir iyonu indirgeyici antioksidan gücü) |
| GSH-Px | : Glutatyon peroksidaz |
| HbA1c | : Hemoglobin A1c (Glukozillenmiş hemoglobin) |
| HDL | : High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) |
| HPLC | : High performance liquid chromatography (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi) |
| HOMA-IR | : İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi |
| HOMA- β | : β -hücre fonksiyonunun homeostaz modeli değerlendirmesi |
| IDDM | : Insulin dependent diabetes mellitus (İnsüline bağımlı diabetes mellitus) |
| i.p | : İntraperitoneal (Periton içi) |
| LC/MS | : Liquid chromatography / Mass spectrometry (Sıvı kromatografisi / Kütle spektrofotometresi) |
| LDH | : Laktat dehidrojenaz |

| | |
|-------|---|
| MDA | : Malondialdehit |
| MIC | : Minimum inhibitory concentration (Minimum inhibitör konsantrasyon) |
| MODY | : Maturity onset diabetes of the young (Gençlerin erişkin tipi diyabeti) |
| NIDDM | : Non insulin dependent diabetes mellitus (İnsülininden bağımsız olmayan diabetes mellitus) |
| OGTT | : Oral glukoz tolerans testi |
| ROS | : Reaktif oksijen türleri |
| SOD | : Süperoksit dismutaz |
| STZ | : Streptozosin |
| TAB | : Tıbbi aromatik bitkiler |
| VLDL | : Very low density lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein) |
| ZJ | : Hünnap (<i>Zizyphus jujuba</i>) |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|------------------------|
| Şekil 2.1. Hünnap Meyvesinin Görünümü. | 3 |
| Şekil 4.1. Tüm Grupların Ortalama Canlı Ağırlık-Gün Grafiği..... | 20 |
| Şekil 4.2. Tüm Grupların Ortalama Kan Glukoz Seviyesi-Gün Grafiği. | 21 |
| Şekil 4.3. Tüm Grupların 21. Gün Glukoz Ortalamaları Grafiği..... | 23 |
| Şekil 4.4. Tüm Grupların 21. Gün Üre Ortalamaları Grafiği..... | 23 |
| Şekil 4.5. Tüm Grupların 21. Gün Trigliserid (TG) Ortalamaları Grafiği..... | 24 |
| Şekil 4.6. Tüm Grupların 21. Gün VLDL Ortalamaları Grafiği..... | 24 |
| Şekil 4.7. Tüm Grupların 21. Gün Total Protein (TP) Ortalamaları Grafiği. | 24 |
| Şekil 4.8. Tüm Grupların 21. Gün Canlı Ağırlık Ortalamaları Grafiği. | 25 |
| Şekil 4.9. Tüm Grupların 21. Gün İnsülin Ortalamaları Grafiği. | 25 |
| Şekil 4.10. Tüm Grupların 21. Gün ALT Ortalamaları Grafiği..... | 25 |
| Şekil 4.11. Tüm Grupların 21. Gün AST Ortalamaları Grafiği. | 26 |
| Şekil 4.12. Tüm Grupların 21. Gün Kreatinin Ortalamaları Grafiği. | 26 |
| Şekil 4.13. Kontrol ve Şam Grubundaki Glomerüler Değişiklikler. | 35 |
| Şekil 4.14. Diyabet ve Diyabet+Hünnap Grubundaki Glomerüler Değişiklikler..... | 36 |
| Şekil 4.15. Kontrol ve Diyabet Grubundaki Tubulointerstisyel Değişiklikler. | 36 |
| Şekil 4.16. Pankreas Langerhans Adacık Hücre Grupları Değişiklikleri. | 37 |

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1. Hünnap Meyvesinin Besin İçerikleri. | 5 |
| Tablo 2.2. Hünnap Meyvesinin Biyolojik Etkinlikleri ve Etkin Bileşikleri..... | 7 |
| Tablo 4.1. Tüm Gruplara Ait Normal Dağılım Gösteren 21. Gün Parametrelerinin Ortalaması ve Standart Sapma Değerleri..... | 27 |
| Tablo 4.2. Tüm Gruplara Ait 21. Gün Glukoz Düzeyinin Anlamlılık Değerleri. | 28 |
| Tablo 4.3. Tüm Gruplara Ait 21. Gün Üre Düzeyinin Anlamlılık Değerleri..... | 28 |
| Tablo 4.4. Tüm Gruplara Ait 21. Gün Trigliserid (TG) Düzeyinin Anlamlılık Değerleri..... | 29 |
| Tablo 4.5. Tüm Gruplara Ait 21. Gün VLDL Düzeyinin Anlamlılık Değerleri. | 29 |
| Tablo 4.6. Tüm Gruplara Ait 21. Gün Total Protein (TP) Düzeyinin Anlamlılık Değerleri..... | 30 |
| Tablo 4.7. Tüm Gruplara Ait 21. Gün Canlı Ağırlık Düzeyinin Anlamlılık Değerleri..... | 30 |
| Tablo 4.8. Tüm Gruplara Ait 21. Gün İnsülin Düzeyinin Anlamlılık Değerleri..... | 31 |
| Tablo 4.9. Tüm Gruplara Ait Normal Dağılım Göstermeyen 21. Gün Parametrelerinin Ortancası, Minimum ve Maksimum Değerleri..... | 32 |
| Tablo 4.10. Tüm Gruplara Ait 21. Gün ALT Düzeyinin Anlamlılık Değerleri. | 33 |
| Tablo 4.11. Tüm Gruplara Ait 21. Gün AST Düzeyinin Anlamlılık Değerleri. | 33 |
| Tablo 4.12. Tüm Gruplara Ait 21. Gün Kreatinin Düzeylerinin Anlamlılık Değerleri..... | 34 |

1. GİRİŞ

Tıbbi aromatik bitkiler (TAB); biyo-etkin ikincil metabolitler olan flavonoidler, alkaloidler, saponinler, steroidler ve fenolik bileşikler içerirler. TAB'ler, geleneksel tedavilerde ilaç görevi yapan biyo-etkin bileşiklerin de kaynağını oluşturmaktadır. Birçok meyve ve sebze, antioksidanlar içermektedir ve düzenli kullanımları, oksidatif stres ile ilişkili kronik hastalıkların azaltılmasıyla bağdaştırılmaktadır. Hünnap (ZJ) meyvesinin de çok sayıda ve önemli biyolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. İçeriğindeki biyo-etkin bileşiklerin etki mekanizmaları, henüz moleküler düzeyde tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır ve hangi bileşiğin hangi etkiyi oluşturduğu da kesinlik kazanmamıştır. İçeriğindeki en önemli madde grubu olan polisakkarit fraksiyonlarının etkileri her çalışmada farklılık göstermektedir. Ayrıca benzer kompozisyona sahip polisakkaritler arasında ki molekül ağırlığı, molekül şekli ve içerdiği asidik bileşenler yönlerinden bulunan bu farklılıklar, sözkonusu fraksiyonların da etkinliğini değiştirmektedir. ZJ, sahip olduğu biyo-etkin bileşenleri ile hala keşfedilmeye değer bir meyve olarak gözükmekte ve günlük beslenmemizde daha fazla yer almayı fazlasıyla hak etmektedir (Andleeb ve ark., 2019).

Diabetes mellitus (DM), dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunudur ve bireylerde önemli sağlık sorunlarına neden olarak sağlık sisteminde de ciddi parasal sıkıntılara yol açmakta ve sonuç itibariyle de ekonomiye negatif bir etkisi olmaktadır. Türkiye, geleneksel olarak kronik hastalıkların sağaltımında yararlanan çok sayıda doğal ürüne ev sahipliği yapmaktadır. Bu ürünlerden biri de DM'nin ilk aşamasının tedavisinde kullanılan ZJ meyvesidir; bununla birlikte kullanımının DM komplikasyonlarını nasıl önlediğine dair kanıtlar azdır (Zhao ve ark., 2014).

Bu tezin amacı, streptozosin (STZ) ile Tip 1 DM oluşturulan sıçanlarda, ZJ meyvesinin biyolojik etkinliklerini ve ZJ'nin antidiyabetik etkisini biyokimyasal analizlerle ve karaciğer, böbrek, pankreas histopatolojilerini inceleyerek değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tıbbi Aromatik Bitkiler

TAB'ler biyo-etkin metabolitler yönünden zengindir. Bu metabolitlerin de antimikrobiyal, antifungal, antioksidan, antikanser, antitiroid, antihistaminik, antidiyabetik, antimalaryal, antelmentik, anti-inflammatuvar, antihipertansif, kardiyovasküler sistemi koruyucu, spazmolitik ve analjezik özellikleri vardır (Andleeb ve ark., 2019). Dünya nüfusunun yaklaşık %80'i, sözkonusu ürünleri, hem profilakside, hem de DM'nin ilk aşamasında kullanmaktadır (Varlı ve ark., 2020).

TAB'lerin veya bunlardan türetilmiş ürünlerin biyolojik etkilerini inceleyen çalışmalar vardır (Bazak ve ark., 2014; Chandrashekhar ve ark., 2010). Tamamlayıcı tedaviler olarak fito-bileşenlerin veya doğal kaynaklı ürünlerin kullanılması, immun sistemin zayıflığını telafi ederek ve genel antioksidan düzeyinin artırarak oksidatif stresi iyileştirmiştir. Stres koşullarında insan vücudu, hücre hasarına, dolayısıyla sağlık sorunlarına yol açan reaktif oksijen ve azot türü oksidanlar üretir ve bitki kökenli antioksidanlar da oksidatif stres ile mücadelede çok önemli bir role sahiptir (Bouayed ve Bohn, 2010).

2.2. Hünnap (*Zizyphus jujuba* Mill.)

Bir tür olarak hünnap (*Zizyphus jujuba*, ZJ) bitkisi; *Plantae* Alemi, *Magnoliophyta* Şubesi, *Magnoliopsida* Sınıfı, *Rosales* Takımı, *Rhamnaceae* Ailesi, *Zizyphus* Cinsine aittir (Mahajan ve Chopda, 2009).

Rhamnaceae ailesi, kuru meyvelerden oluşur. '*Zizyphus*' ismi Arapça kökenlidir ve eski Yunanlılar ZJ için '*ziziphon*' kelimesini kullanmışlardır. İki yaygın ZJ cinsi vardır; bunlar *Zizyphus mauritiana* ve *Zizyphus jujuba*'dir. Bu iki tür, dünyanın geniş bölgelerinde yetiştirilmektedir ve bu türler çalılardan, dik, yarı dik

veya yayıcı olabilen küçük veya orta boy ağaçlara kadar, geniş bir morfolojiye sahiptir. Yirmi metrelik ağaçlar nadir olmakla birlikte, yükseklikleri 3-4 m ile 10-16 m arasındadır. Yarı yaprak döken ve çok dallı olan ağaçlar, grimsi kahverengi veya kırmızımsı renktedirler. Dalcıklar, özellikle gençken zikzak olma eğilimindedir. Yapraklar, oval veya ovale yakın eliptiktir ve 1.1-5.8 mm uzunluğunda petiolattır. Çiçeklerin yaklaşık 3 mm. çapında bir diskleri ve diske daldırılmış 2 hücreli bir yumurtalık olan çanak yaprakları vardır. Çiçekler, keskin bir kokuya sahiptirler. Yenilebilir meyve, sert çekirdekli olup 1.5 cm. çapında, tüysüz, küre veya oval şekillidir; ancak bazı oval çeşitlerin çapı 3 cm.'ye kadar ulaşabilir (Mahajan ve Chopda, 2009) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Hünnap meyvesinin görünümü (Liu G. ve ark., 2015).

2.2.1 Geleneksel ve Tıbbi Kullanım

Etnofarmakolojik saha çalışması, klinik çalışmalardan farklı olmakla birlikte, maddelerin tıbbi kullanımını anlamaya da odaklanmaktadır (Heinrich ve ark., 2018). Maddelerin içeriği bilinmemesine rağmen çok sayıda geleneksel tıbbi kullanımı vardır. Klasik Çin bitkisel tıbbında ZJ meyvesi, hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bir TAB'dır. Bitkisel ilaçlar ile ilgili farklı çalışmalarda, ZJ, geleneksel kullanımının yanı sıra, klinik uygulamalarda daha çok doğrulanmaya gerek duyulan farklılıkları vardır. Geleneksel kullanımda, ZJ doğrudan yenir veya suda kaynatma işlemi yapılarak sıvı olarak kullanılabilir. ZJ, iştah azalması, ishal, yorgunluk ve güç

eksikliği, anemi, solgun cilt, zihin yorgunluğu için kullanılmıştır (Huang, 2002). Çocuklarda ateş, yara ve yanıkları tedavi etmek için etkilidir. ZJ, kurutulduktan sonra toz haline getirilip de kullanılabilir. Yaprakları, ateş düşürücüdür ve obeziteyi azaltır. Tohumları, göz hastalıklarını tedavi eder. Yaşlılar, çiçek hastalığının şiddetini azaltmak için taze yaprak suyunu manda sütüyle birlikte kullanmışlardır. Ayrıca boğazdaki ses kısıklığını tedavi etmek için geleneksel şifacılar, hastalara bu bitkinin taze köklerini ağızlarında tutmalarını ve yine bu bitkinin taze yapraklarını, idrar yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için kimyonla birlikte kullanmalarını tavsiye etmişlerdir (Wang, 2014).

2.2.2. Fitokimya

Dünyada yaklaşık 170 adet *Ziziphus* cinsi vardır. *Ziziphus* cinslerinin ana bileşikleri; polisakkaritler, triterpenoid asitler, saponinler, alkaloidler, flavonoidler ve C vitamindir. Polisakkaritler, triterpenoid asitler, saponinler, alkaloidler, flavonoidler ve basit fenoller, ZJ'nin farmakolojik olarak baskın etkin bileşikleridir. ZJ, aynı zamanda iyi bir orta zincirli yağ asitleri ve β -karoten kaynağıdır (Guil-Guerrero ve ark., 2004). Mevcut literatüre göre; ZJ'den yaklaşık 278 bileşik izole edilmiştir. ZJ'deki polisakkaritler, flavonoidler ve nükleotidlerin içerikleri; kurutma işlemi, farklı yetiştirme alanları, farklı su ve gübre yönetimi ve olgunluğundan etkilenebilmektedir (Chen ve ark., 2013). Ayrıca biyo-etkin madde miktarı ve antioksidan kapasiteleri, ZJ çeşitleri arasında farklılık göstermektedir. Kimyasal bileşenlerin içerikleri de ZJ'nin kısımları arasında farklılıklar göstermektedir (Kou ve ark. 2015). ZJ meyvesinin iyi bir magnezyum, fosfor, potasyum, sodyum, çinko, A ve C vitamini kaynağı olduğu bildirilmiş ve Amerikan Ulusal Besin Veritabanı'ndan (USDA, 2011) uyarlanmış besin içerikleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (Gao ve ark., 2013).

Tablo 2.1. Hünnap meyvesinin besin içerikleri (Gao ve ark., 2013).

| Tip | Besin (birimler) | İçerik (100 g başına) |
|-----------------|---|-----------------------|
| Bileşenler | Su (g) | 77.86 |
| | Enerji (kcal) | 79 |
| | Protein (g) | 79 |
| | Toplam Lipid (g) | 0.2 |
| | Karbonhidrat (g) | 20.23 |
| Mineraller | Kalsiyum Ca (mg) | 21 |
| | Demir Fe (mg) | 0.48 |
| | Magnezyum Mg (mg) | 10 |
| | Fosfor P (mg) | 23 |
| | Potasyum K (mg) | 250 |
| | Sodyum Na (mg) | 3 |
| | Çinko Zn (mg) | 0.05 |
| Vitaminler | C vitamini (mg) | 69 |
| | Tiamin (mg) | 0.02 |
| | Riboflavin (mg) | 0.04 |
| | Niasin (mg) | 0.9 |
| | B ₆ vitamini (mg) | 0.081 |
| | A vitamini, RAE (Retinol aktivite eşdeğeri)(μ g_RAE) | 2 |
| A vitamini (IU) | 40 | |

ZJ'de en bol bulunan bileşiklerden biri olan polisakkaritler, biyo-etkin bileşiklerin büyük bir grubunu temsil eder (Yan ve ark., 2014). ZJ polisakkaritleri; antioksidan, antitümör ve hipoglisemik etkinlikler dahil olmak üzere, çeşitli fizyokimyasal özelliklere ve biyolojik etkinliklere sahip moleküllerdir. ZJ polisakkaritlerinin farklı monosakkarit bileşikleri bildirilmiştir ve polisakkaritlerin çoğu, farklı molar oranda ramnoz, arabinoz, glukoz ve galaktozdan oluşur. ZJ'nin *jinsixiaozao* adlı polisakkaritlerinin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) üzerinde radikal, hidroksil radikal ve süperoksit anyon sistemlerinde antioksidan etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Li ve ark., 2011).

Triterpenoid asitler, ZJ'nin en önemli bileşiklerinden biridir ve çeşitli uygulamalarında ZJ'nin farmakolojik etkinliğinden sorumlu ana etkin bileşiklerdir. Bugüne kadar 17 lupan tipi triterpenoid asit, 5 olean tipi triterpenoid asit, 27 ceanotan tipi triterpenoid asit ve 6 ursan tipi triterpenoid asit, ZJ içeriğinde bulunmuştur. Bu bileşikler, ZJ'nin ve bununla ilgili ilişkileri değerlendirmek için belirteç olarak seçilmişlerdir. Ayrıca, triterpenoidlerin kansere ve insan bağışıklık yetmezliği virüsüne (HIV) karşı etki mekanizmaları araştırılmıştır (Qiao ve ark., 2014).

Saponinler, esas olarak dammaran tipi triterpen saponinlerdir ve bunların ana yapıları, genellikle 3 tipe ayrılabilir; bunların tümü C-3 ve C-20'ye bağlı bir glukozil birimi içerir. Bu glukozil birimleri; başlıca D-glukoz, D-galaktoz, L-6-deoksitaloz, L-ramnoz, L-arabinoz, D-ksiloz ve asetil ramnozdur. Bu bileşiklerin tatlılık azaltma etkinlikleri göstermiştir ve tatlılık önleyici ürünler için hammadde olarak kullanılabilirler (Liu S.J. ve ark., 2015).

Alkaloidler, bitkinin tüm kısımlarına dağılmıştır. Çoğunlukla siklopeptidler ve aporfin alkaloidlerinden oluşurlar ve esas olarak da kök ve gövde kabuğunda dağılmışlardır. ZJ'de, 13 ve 14 üyeli halka tipi siklopeptid alkaloid iskeletleri bulunmuştur. Alkaloidler, ZJ için kimyasal taksonomik temsilciler ve belirteçler olarak da kullanılmıştır (Che ve Zhang, 2011).

Flavonoidler, çoğu doğal bitkiden izole edilebilir ve bu nedenle *Ziziphus* cinsi için kimyasal belirteçler olarak kullanılamaz. ZJ'den elde edilen amino asitler, çocuklar tarafından sentezlenemeyen arginin ve histidin dahil olmak üzere, insan vücudu için gerekli olan 8 amino asidi içerir. ZJ, doğal vitamin hapı olarak bilinir; C, B₁ (tiyamin) ve B₂ (riboflavin) açısından çok zengindir. Diğer yenilebilir meyveler ile karşılaştırıldığında; günde bir meyve, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmekte olup bir yetişkinin C vitamini ve B vitamini gereksinimlerini karşılamaktadır. Ayrıca yüksek P vitamini (biyoflavonoid) içeriğine sahip olduğu bilinmektedir (Kuliev ve Guseinova, 1974). ZJ'de pektin-A varlığı da bildirilmektedir. Pektin; safra asidi bağlama, plazma kolesterolünü düşürme ve ishal önleyici özellikler gibi farmakolojik etkilere de sahiptir (Hsieh ve ark., 2000).

2.2.3. Farmakolojik Etkiler

ZJ ve bileşenlerinin biyolojik etkinlikleri, uzun süredir *in vitro* ve *in vivo* olarak incelenmiştir. Ancak insan çalışmalarından elde edilen bir veri bulunmamaktadır (Ding ve ark., 2016). Aşağıdaki başlıklarda açıklandığı üzere, hayvanlarda ve hücre hatlarında ZJ ve ZJ'den elde edilen bileşikler ile ilgili olarak birçok farmakolojik etkiler ilişkilendirilmiştir (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Hünnap meyvesinin biyolojik etkinlikleri ve etkin bileşikleri (Rodriguez ve Rodriguez, 2017).

| Biyolojik Etkinlikler | Etkin Bileşikler |
|------------------------------|----------------------------------|
| Karaciğer koruyucu etki | Polisakkaritler |
| | Asidik polisakkaritler |
| | Maslinik asit |
| Antioksidan etki | Sulu ekstrakt |
| | Serbest fenoller ve polifenoller |
| Anti-inflamatuvar etki | Sulu ekstrakt |
| | Polisakkaritler |
| Antikanser etki | Ursolik asit |
| | Betulik asit |
| Epilepsi | Sulu ekstrakt |

2.2.3.1. Antidiyabetik Etki

Polisakkaritlerin farklı hayvan modellerinde hipoglisemik etkinliğini araştırılmıştır (Chen ve ark., 2016). ZJ'nin *jinsixiaozao* adlı polisakkaritlerinin, plazma glukoz seviyelerini düşürdüğü ve fruktoz ile indüklenmiş hayvan DM modelinde antidiyabetik etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserid seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmiştir. ZJ'nin *jinsixiaozao* adlı polisakkaritlerinin, insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ve β -hücre fonksiyonunun homeostaz modeli değerlendirmesini (HOMA- β) pozitif yönde etkilediği görülmüştür. İnsülin direncini

iyileştirdiği ve oral hipoglisemik maddelerle yapılan tedavilerde potansiyel faydaya sahip olduğu anlaşılmıştır (Zhao ve ark., 2014).

2.2.3.2. Anti-inflamatuvar Etki

ZJ'nin, deney hayvanı olan sıçanlarda akut ve kronik inflamasyonda nitrik oksit sentaz etkinliğini azaltarak potansiyel koruyucu etkinliği tespit edilmiştir. ZJ'nin ödemde, doza bağlı olarak belirgin bir azalma gösterdiği ve granülom dokusu oluşumunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Ignat ve ark., 2011). ZJ, geleneksel Çin tıbbında *Euphorbia* türlerinden kaynaklanan şiddetli inflamatuvar yanıtı hafifletmek için bir panzehir olarak kullanılmıştır. ZJ'nin bileşiklerinden olan triterpenik asit fraksiyonu, *Euphorbia kansui* ve *Euphorbia fischeriana* bitkisinden izole edilen prostratin maddesinin tahriş edici etkisini hafifletmede ve gastrointestinal dokuyu güçlü inflamatuvar hasardan korumada yardımcı olduğu görülmüştür (Yu ve ark., 2012).

2.2.3.3. Antioksidan Etki

ZJ'nin antioksidan yeteneğinin, ZJ'nin çeşitliliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ZJ'de, glukozid ve çözünmeyen bağlayıcı fenolik asit fraksiyonlarının, DPPH ve demir iyonu indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) analizleriyle belirlenen en yüksek fenolik içeriğe ve en güçlü antioksidan etkinliğine sahip olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2011). ZJ içeriğinde bulunan traumatik asit, kolajen biyosentezi üzerinde uyarıcı ve antioksidan etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Oksidatif stres ve kolajen biyosentezi bozuklukları ile ilişkili birçok cilt hastalığını tedavi etmek için kullanılmıştır (Jabłon'ska-Trypuc' ve ark., 2016). Ayrıca, ZJ'nin kozmetik amacıyla Çin'de kullanımı mevcuttur (Koltover, 2017).

2.2.3.4. Antimikrobiyal Etki

ZJ kökü, standart olarak nistatin ile karşılaştırıldığında; *Candida tropicalis*, *C. albicans*, *Malassezia furfur*, *Aspergillus niger* ve *A. flavus* dahil mantarlar üzerinde bariz inhibitör etkilere sahiptir (Sarfaraz ve ark., 2002). ZJ'nin gövde kabuğundan izole edilen betulinik asidin de HIV enfeksiyonunun ilerlemesini geciktirdiği bulunmuştur (Mukharjee ve ark., 2003). Mikrodilüsyon antifungal duyarlılık testine göre; kolinerjik reseptörlerin nAk-R alt tipini hedef alan magnoflorin maddesi, *Candida suşları* ile test edildiğinde yüksek inhibe edici etkiler göstermiştir ve sitotoksitesite testi ile de yetişkin insan derisinden dönüştürülmüş bir anöplid keratinosit hücre hattı olan HaCaT hücrelerine toksisitesi olmadığı gösterilmiştir. Bu bileşiğin antifungal bileşikler için de iyi bir aday olduğu tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2018).

2.2.3.5. Sindirim Kanalını Koruyucu Etki

Sindirim kanalını kaplayan mukozalar, virüsler ve bakteriler gibi birçok etkene karşı savaş halindedir. Bu maddelere karşı mukoza tarafından immunolojik ve immunolojik olmayan koruma mekanizmaları oluşturulmuştur. Bu mekanizmalar, organlara göre immunglobulinlerden veya yüzey mukusundan oluşur. İmmunglobulinler immunolojik koruma mekanizması oluşuyorken, yüzey mukusu ve epitel örtüsü gibi yapılar da immunolojik olmayan koruma mekanizmasını oluştururlar (Theodorou ve ark., 1996). Sıçan deneylerinde hemiselüloz, polisakkarit, glukoz ve fruktoz dahil olmak üzere, ZJ'nin toksik amonyak ve diğer zararlı maddelere mukozal maruziyeti azaltarak bağırsak sağlığının korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2008). ZJ polisakkaritlerinin tavşanlarda iskemi-reperfüzyonun neden olduğu bağırsak oksidatif hasarını iyileştirdiği de gösterilmiştir (Wang, 2011). Lipid tabakasında bulunan pentasiklik triterpen olan maslinik asit, H⁺/K⁻ ATPaz etkinliğini inhibe eder. Pentasiklik triterpenoid olan ursolik asit ise gastrik mukus bariyerini destekler. Bu iki madde, farklı etki mekanizmaları ile sindirim kanalını koruyucu etkinlik gösterirler (Da Rosa ve ark., 2017).

2.2.3.6. Karaciğer Koruyucu Etki

Karaciğer, vücuttaki en önemli biyotransformasyon organıdır. Karaciğerin görevleri arasında, hem organizmanın kendisine zararlı olacak toksik maddelerden uzaklaştırılmasını sağlamak, hem de konak savunmasında yer alan hücrelerin etkinliklerini düzenlemek yer almaktadır. ZJ'nin esas olarak yangı oluşturan yanıtları ve oksidatif stresin aşağı regülasyonu yolu ile karaciğer hasarını etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir (Shen ve ark. 2009). ZJ polisakkaritlerinin, deney hayvanlarında aspartat amino transferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), alanin amino transferaz (ALT) ve malondialdehit (MDA) seviyelerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. ZJ kullanılan farelerde, karaciğerde normal plazma glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) etkinlikleri ile daha iyi bir antioksidan sistemi ve hepatosomatik indeks sergilemişlerdir (Wang ve ark., 2012).

2.2.3.7. Antikanser Etki

ZJ polisakkaritlerinin antitümör etkisi, moleküllerin boyutlarından ve formlarından etkilenir. Moleküllerin ağırlığı ve suda çözünürlüğü arttıkça, antitümör etkinin de derecesinin arttığı görülmüştür (Ren ve ark., 2012). Ayrıca ZJ'den izole edilen bazı asidik polisakkaritler saflaştırılmış ve bunların insan karaciğer kanseri hücre hattı olan HepG2 hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015). ZJ tohumlarından izole edilen saponinlerden biri olan Jujuboside B'nin *in vivo* ve *in vitro* antitümör mekanizmalarını incelemeye yönelik yapılan araştırmada ise yaklaşık %25'lik bir tümör büyümesi inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Jujuboside B'nin *in vivo* olarak tümör büyümesini baskıladığı, *in vitro* olarak sözkonusu maddenin apoptozu geciktirmek için koruyucu otofajiye sahip olduğu görülmüştür (Xu ve ark. 2014).

2.2.4. Toksikite

ZJ'nin önerilen günlük dozu, 6–15 g arasındadır. Bir akut toksisite testinde, her 24 saatte bir 0.5, 1 ve 3 g/kg vücut ağırlığı olmak üzere, 3 doz alan hayvanlar gözlemlenmiş ve 3 ay boyunca tedavi uygulanmıştır. Ortalama vücut ağırlığı ve önemli organların ağırlığı üzerindeki etkilerin incelenmesine ek olarak toksisite, morfolojik değişiklikler, spermatojenik işlev bozukluğu ve hematolojik değişiklikler de kaydedilmiştir. Bu çalışma sonucunda, herhangi bir toksik etki gözlenmemiştir (Shah ve ark., 1989).

2.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), ciddi klinik sonuçları olan kronik bir glukoz metabolizma bozukluğudur. DM'nin çoklu sistem komplikasyonları arasında, mikrovasküler nefropati ve makrovasküler iskemik kalp hastalığı bulunur. DM prevalansı, obezite prevalansı ile birlikte, son birkaç yılda artış göstermektedir. Erken morbidite, mortalite, azalan yaşam süresi gibi parametreler, bu hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. DM'nin sınıflandırılması ve teşhisi karmaşıktır ve yıllar boyunca pek çok tartışmaya konu olmuştur. DSÖ'den uzman komiteler, açlık veya yemek yedikten 2 saat sonra glukoz ölçümüne dayalı olarak DM tanı kriterleri oluşturmuşlardır ve DM teşhisi için kullanılan en uygun yöntemin, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile bir kan tahlili olan HbA1c konusunda anlaşmışlardır. DM tanı kriterleri olarak sırasıyla, açlık plazma glukozunun 126 mg/dl nin üzerinde olması, OGTT'nde sonucun 200 mg/dl ve üzerinde olması, HbA1c'nin %6.5 seviyesinin üzerinde olması gerektiği konusunda birleşmişlerdir. Tip-1 ve Tip-2 DM iki ana DM tipi olduğu ve Tip-2 DM'nin de toplam DM prevalansının çoğunluğunu (>%85) oluşturduğu görülmüştür (Goldfine ve ark., 2011; Karlsten ve ark., 2001).

2.3.1. Tip-1 Diabetes Mellitus

Tip-1 DM, pankreastaki Langerhans adacıklarının insülin salgılayan β -hücrelerinin yıkımı ile karakterize edilen çok faktörlü bir hastalıktır. β -hücrelerinin yıkımlanması, glikogenoliz ve glukoneogenez ile aşırı glukoz üretimine ve dolaşımında hücrel glukoz alımının azalması nedeniyle de hiperglisemi ile sonuçlanan ciddi insülin tükenmesine yol açar. Tip-1 DM'nin başlangıcı, farklı mekanizmalar ile β -hücre yıkımına yol açan farklı genetik veya çevresel duyarlılık belirleyicileri ile ilgilidir (Kelly ve ark., 2003). Diğer yandan, artmış oksidatif stresin de DM'nin başlamasında rol oynadığı bildirilmiştir (Maritim ve ark., 2003). β -hücrelerindeki antioksidan seviyesinin azalmasıyla oluşan oksidatif stres sonucunda β -hücrelerinde ağır hasar olduğu görülmüştür. Ayrıca otoimmün atağın da Tip-1 DM'un β -hücre yıkımında rol oynadığı da bildirilmiştir (Karlsen ve ark., 2001).

Tip-1 DM, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir; ancak çoğu toplumda görülme sıklığı, 14 yaşından küçük kişilerde diğer yaş grubundaki kişilere göre daha yüksektir. Genel olarak, Tip-1 DM'li çocuklar arasında, erkek nüfusunun fazlalığı vardır, ancak bu farklılıklar ihmal edilebilecek kadar azdır. Dünya çapında yılda ortalama %2.8–3.0'lük ve Avrupa'da yıllık ortalama %3.9 artışlar bildirilmiştir. En belirgin artış, en genç yaş grubunda (0-4 yaş) görülmektedir. Tip-1 DM'nin nedeni olarak genetik yatkınlık önemlidir, ancak yeterli değildir. Bu genetik yatkınlığı etkileyen çevresel faktörlerin doğası da belirsizdir. Olası bir hipotez olarak; gelişmiş yaşam standartları, mikroorganizmalara daha az maruz kalma ve çocuklukta otoimmün aracılı hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Onkamo ve ark., 1999).

2.3.1.1. Tip-1 Diabetes Mellitus Modelinde Streptozosin

Streptomyces achromogenes'den izole edilen tek işlevli bir nitrozoüre türevidir olan STZ, DNA'yı doğrudan metilleyen ve yüksek oranda genotoksik olduğu bilinen dolayısıyla DNA iplikçik kırılmalarına, kromozomal anormalliklere ve hücre ölümüne neden olan güçlü bir alkilleiyici ajandır. Molekül ağırlığı 265.22 g/mol'dür. Kimyasal formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ dir. STZ, ayrıca kanserojendir; tek bir uygulama sıçan böbrek, karaciğer ve pankreasında tümör oluşumunu indükleyebilir (Bolzan ve Bianchi, 2002).

STZ, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinin üzerindeki GLUT2 reseptörüne bağlanarak spesifik olarak β -hücre hasarını indüklemesi sonucu Tip-1 DM oluşmasına neden olmaktadır. Lenfosit infiltrasyonu olmaksızın β -hücrelerinin nekrozunu indükleyen tek bir doz STZ enjeksiyonunun aksine, çoklu düşük dozlarda STZ enjeksiyonu, T-hücresi aracılı pankreas hasarını taklit edebilmektedir (Buschard ve Rygaard, 1978).

2.3.2. Tip-2 Diabetes Mellitus

Tip-2 DM, ilerleyici β -hücre işlev bozukluğu ve insülin direnci ile karakterize olan bir hastalıktır. Obezite, yaşlanma, β -hücre disfonksiyonu, oksidatif stres, dokularda yangı ve endoplazmik retikulum stresi, Tip-2 DM'ye sebep olan insülin direnci ile bağlantılı en çok görülen durumlardır. Ayrıca, inflamasyona neden olan otoimmün rahatsızlığına sahip kişilerin pankreaslarındaki Langerhans adacıklarının β -hücrelerini etkileyerek insülin direncinde rol oynadığı tespit edilmiştir (Goldfine ve ark., 2011).

İnsülin, kan glukoz düzeyine yanıt olarak pankreasın β -hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Hücre yüzeyinde bulunan reseptörleri üzerine etki ederek metabolizmanın, hücre büyümesinin ve farklılaşmanın düzenlenmesinde rol oynar. İnsülin direnci ise DM öncesi erken evreden, son evresine kadar tüm Tip-2 DM dönemi boyunca devam eder. Langerhans adacıkları, Tip-2 DM için önemli bir yerdir. İnsülin direncini dengelemek için hücreleri ve insülin sekresyonunu artırır, ancak bu adacıklar, insülin direncini dengeleyemez hale geldiğinde periferik dokularda insülin eksikliği oluşur ve bu da Tip-2 DM gelişimine yol açar (Prentki ve Nolan, 2006). Ayrıca Tip-2 DM'de kullanılan bir terim olan glukotoksisite ise β -hücrelerinin normal işleyiş üzerindeki zararlı etkileri gösteren ve insülin sekresyonunu azaltan sürekli yükselen kan glukozu (hiperglisemi) seviyelerini ifade eder. Artan yüksek kan glukozu, langerhans adacıklarında endoplazmik retikulum stresine neden olmaktadır. Endoplazmik retikulum, pankreatik β -hücrelerinde pro-insülin dahil olmak üzere, proteinlerin çoğunun sentezi için rol oynar ve endoplazmik retikulum stresi sonucunda, kronik olan aşırı glukoz üretimi gerçekleşir (Eizirik ve ark., 2008).

Tip-2 DM için ana etiyolojik risk faktörleri; yaş, obezite ve aile öyküsüdür. Tip-2 DM'nin kalıtım etkisi yüksek olmasına rağmen, DM'nin nasıl oluştuğuna dair bulgular yavaş bir şekilde ilerlemiştir. Günümüzde ise gen taramalarını içeren yeni teknikler sayesinde ilerleme sağlanmıştır. Gen taramaları sonucunda yaklaşık 40 genetik varyant tespit edilmiştir. Fenotipe dayalı risk modelleri, genotipik bilgilerin de eklenmesiyle %5'den fazla ek yarar oluşmasına neden olmuştur. Genetik varyantların, DM'nin biyolojik yolları ve patogenezi hakkında bilgi vermiştir. Ayrıca, çevre ve yaşam tarzı ile genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin, Tip-2 DM'nin oluşumu hakkında bilgi vereceği düşünülmektedir (Meigs ve ark., 2008).

2.3.3. Veteriner Hekimlikte Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve insülden bağımsız olmayan diabetes mellitus'un (NIDDM) sınıflandırma sistemi, 20. yüzyılda veteriner hekimliği tarafından benimsenmiştir. Ancak daha sonra insanlarda kabul edilen Tip-1 ve Tip-2 DM terminolojisi ile değiştirilmiştir. Tip-1 DM ile ilgili araştırmaların çoğu, hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. Hayvan denemeleri ve *in vitro* çalışmalarla, altta yatan mekanizmaları anlamaya çalışmak ve çıkan sonuçlara karşı da yorumlar yapmanın en iyi strateji olduğu görülmüştür (Roep ve Atkinson, 2004). Biyomedikal araştırmaların ve DM'nin en önemli keşiflerinden bazıları, pankreatektomili köpeklerle yapılmıştır. Pankreatik işlev ile insülin hormonunun keşifleri bu sayede gerçekleşmiştir (Banting ve ark., 1922). DM hayvan modelleri ile, DM'nin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Patogenez ve komplikasyonlara ilişkin yeni anlayış ve tedaviler gerçekleşmesine neden olmuştur. DM deney modelleri, insanda gerçekleşen hastalık mekanizmalarını anlamaya yardımcı olmuştur (King, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasallar

Bu tezde kullanılan STZ, sodyum sitrat, hidroklorik asit, fosfat tamponlu salin ve formaldehit maddeleri Sigma Aldrich Chemical Company'den (St. Louis, MO, ABD); ketamin ve ksilazin Vet-Agro'den (Lublin, PL, POLONYA) satın alındı ve kullanıldı.

3.1.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar

Bu tez süresince; Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Laboratuvarları'nda bulunan rotavapor (Büchi R-200, USA), su banyosu (Büchi B-490), liyofilizatör (Labconco, USA) kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Sartorius (CPA224S) hassas terazi, IKA vorteks 4, Heidolph MR ısıtıcı, ACCU-CHEK Performa nano kan glukozu ölçüm cihazı ve ACCU-CHEK softcliks lansetleri kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarı'nda bulunan Thermo Orion 3 star pH metre ölçüm cihazı kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan; Beckmann Coulter AU680 otoanalizörü, glukoz, ALT, HDL, LDH, üre, AST, trigliserid, VLDL, kreatinin, kolesterol, total protein düzeyleri için ve Unicell DXI 800 otoanalizörü, insülin düzeyleri için (Beckman Coulter, ABD) kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda bulunan mikroskop (Nikon, Eclipse, JAPAN), böbrek, karaciğer ve pankreas dokularının histopatolojisi için kullanılmıştır.

3.1.3. Bitki Materyali

ZJ meyvesi, Balıkesir ilinin Bigadiç ilçesinin İskele Mahallesi'nde bulunan ağaçlardan 2019 yılının Eylül ve Ekim aylarında olgunlaştığı zaman toplandı. Bu tezde, sadece ZJ meyvesi kullanıldı.

3.1.4. Deney Hayvanları

Tezde, 36 adet ve ortalama 440 g ağırlığında, erkek *Wistar* ırkı sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları, Balıkesir Üniversitesi, Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezi (BAÜNDEHAM) tarafından temin edildi. Deney hayvanlarının bakımı, yine aynı merkezde $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında ve 12 saat aydınlık-karanlık olacak şekilde ve *ad libitum* beslenme şekline göre sağlandı. Tezin, Etik Kurul Onayı, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu (BAUN-HADYEK) tarafından alındı (EK-2). Deneye başlamadan önce tüm deney hayvanlarının glukoz seviyesi ölçüldü ve tümünün normal sınırlar içinde olduğu teyit edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

ZJ, bu bölgede olgunlaştığı zaman olan Eylül ve Ekim aylarında toplandı ve 10 adet ZJ meyvesi kontrol amacıyla numune olarak ayrıldı. ZJ'nin deney hayvanları için kullanımı, aynı insanlarda uygulanan geleneksel kullanıma uygun olacak şekilde dizayn edildi. 1 adet ZJ meyvesi 10 kg ölçüsüne gelecek şekilde ayarlandı. Toplanan ZJ'nin yenilebilir meyve kısmı ayrıldı ve 1 kg ZJ elde edildi. Elde edilen ZJ, kurutuldu ve küçük parçalar halinde kesildi. ZJ'nin ekstraktı için önce geri soğutucu altında ısıtma cihazı kullanıldı. Cihazdan ilk olarak, deneye ve ısıtma sürecine başlamadan önce, soğutma suyu geçirildi. Bu işlemin yapılmasının amacı çözücünün buharlaşmasını azaltmaktır. Daha sonra, cam balona 2 lt su konuldu ve cihaz

çalıştırıldı. Su kaynadıktan sonra cihaz kapatıldı ve oda sıcaklığı seviyesine düşene kadar bekletildi. Uygun ısıya geldiğinde ise 1 kg'lık küçük parçalara ayrılmış ZJ cihaza konularak işlem başlatıldı ve 24 saat boyunca devam edildi. Bu sürenin sonunda 1.300 ml ZJ - su ekstraktı elde edildi. Elde edilen ekstrakt, küçük plastik kaplara konarak -18°C de bekletildi. Dondurulan ZJ ekstraktı, liyofilizatörde -82°C'de ve 0.700 mBar da toz haline gelene kadar bekletildi. Bu işlemler, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Toz haline gelen ZJ meyveleri, +4°C de Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda muhafaza edildi. Deney hayvanlarına verilmeye başlamadan önce, 100 g ağırlığındaki sıçanlara 20 mg liyofilize edilmiş ZJ ekstraktı, 1 ml fosfat buffer içerisinde çözdürüldükten sonra sabah ve akşam gavaj yoluyla verilmek için hazır hale getirilmiştir.

3.2.2. Tip-1 Diabetes Mellitus Oluşturulması

Bu deneyde kullanılan *Wistar* ırkı erkek sıçanlar, 5 gruba ayrıldı. Kontrol ve Hünnap grubunda, 6 adet sıçan sayısı belirlendi. Diyabet, Diyabet+Hünnap ve Şam grubunda ise 8 adet sıçan sayısı belirlendi. Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubuna, Tip-1 DM oluşumu için STZ protokolü uygulandı. 0.1 M sodyum sitrat tamponu içerisinde, pH düzeyi hidroklorik asit kullanılarak 4.5 seviyesine getirildi. Bu işlem buzlu ortamda gerçekleştirildi. Taze olarak hazırlanmış STZ çözeltisi, 65 mg/kg tek doz olarak periton içi (i.p) yolla sıçanlara enjekte edildi ve DM oluşumu sağlandı. DM takibi, haftada 3 defa, kuyruktan alınan bir damla kanın Accu-Chek Go (Roche) glukometre cihazında okutulmasıyla glukoz ölçümü yapıldı. STZ uygulandıktan 3 gün sonra da kan glukoz düzeyi 150 mg/dl veya üzeri olanlar, DM'li olarak kabul edildi.

3.2.3. Deney Modeli

36 adet, sağlıklı *Wistar* ırkı erkek sıçan, 5 gruba ayrıldı. Bunlar sırasıyla; Kontrol grubunda, STZ kullanılmadı ve Tip-1 DM oluşturulmadı. Ancak, haftada 3 defa kilo ölçümü ve kuyruktan alınan bir damla kan ile glukometrede glukoz ölçümü yapıldı. Herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmedi.

Hünnap grubunda, STZ kullanılmadı ve Tip-1 DM oluşturulmadı. Ancak, liyofilize edilen ZJ ekstraktı, PBS içerisinde çözülmüş şekilde, sabah-akşam olmak üzere 20 mg dozda gavaj ile verilmiştir. Ayrıca, haftada 3 defa kilo ölçümü ve kuyruktan alınan bir damla kan ile glukometrede glukoz ölçümü yapıldı. Herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmedi.

Şam grubunda, STZ kullanılmadı ve Tip-1 DM oluşturulmadı. Ancak, sodyum sitrat çözeltisi, plasebo amacıyla 65 mg/kg, tek doz olarak, i.p yolla sıçanlara enjekte edildi. Ayrıca liyofilize edilen ZJ ekstraktının çözdürüldüğü PBS çözeltisi, 20 mg dozda sabah ve akşam gavaj ile verildi. Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarına gavaj uygulaması sırasında oluşturulan stresin bu grupta da yaratılması amaçlandı. Bir diğer ifadeyle, stresin çalışmaya etkisi ölçülmüş oldu. Ayrıca, haftada 3 defa kilo ölçümü ve kuyruktan alınan bir damla kan ile glukometrede glukoz ölçümü yapıldı. Herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmedi.

Diyabet grubuna, STZ kullanılarak Tip-1 DM oluşturuldu. Tip-1 DM oluşturulmasında; STZ çözeltisi 65 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak i.p yolla sıçanlara enjekte edilerek DM oluşturulmuştur. Ayrıca, haftada 3 defa kilo ölçümü ve kuyruktan alınan bir damla kan ile glukometrede glukoz ölçümü yapılmıştır. Bu gruptaki hayvanlara gavaj uygulaması yapılmamıştır. Herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmemiştir.

Diyabet+Hünnap grubuna, STZ kullanılarak Tip-1 DM oluşturuldu. Tip-1 DM oluşturulmasında; STZ çözeltisi 65 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak i.p yolla sıçanlara enjekte edilerek DM oluşturulmuştur. Ayrıca, haftada 3 defa kilo ölçümü ve kuyruktan alınan bir damla kan ile glukometrede glukoz ölçümü yapılmıştır. Bu gruptaki hayvanlara, liyofilize edilen ZJ ekstraktı, PBS içerisinde çözülmüş şekilde, sabah ve akşam olmak üzere 20 mg dozunda gavaj ile verilmiştir. Herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmemiştir.

3.2.4. Numune Alma ve Biyokimyasal Analiz

21 gün planlanan deney protokolünün sonunda sıçanlar, anestezi maddeleri Ketamin-Ksilazin ile 90/10 mg/kg dozunda i.p olarak anesteziye alındı. Kalpten kan örnekleri alındı. 1200 g'de 10 dakika santrifüjlendi ve serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinden glukoz, ALT, HDL, LDH, üre, AST, trigliserid, VLDL, kreatinin, kolesterol, total protein analizleri için Beckmann Coulter AU680 ve insülin değerleri için Unicell DXI 800 otoanalizörü kullanılarak ölçüldü.

3.2.5. Histopatolojik Analizler

Tüm sıçanlardan alınan taze böbrek, karaciğer ve pankreas dokuları patolojik inceleme için %10'luk formaldehit bulunan tüm gruplara ait kaplar içerisinde tespit edildi ve parafin bloklara gömüldü. Bloklara gömülen dokulardan mikrotom ile 3µm'lik kesitler alındı. Kesitlerde, Hematoksilen ve Eozin, Retikülün ve periyodik asit-schiff (PAS) boyama gerçekleştirildi. Hazırlanan preparatlar, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda bulunan mikroskop (Nikon, Eclipse, JAPAN), altında incelendi ve fotoğraflandı.

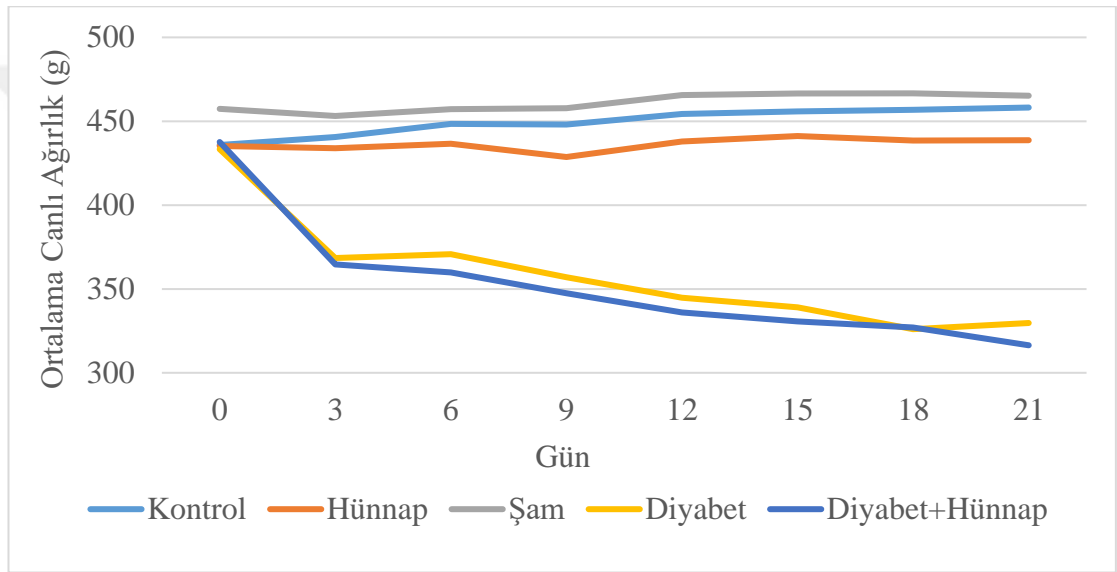
3.2.6. İstatistiksel Analizler

Verilerin dağılımı uygun istatistiksel yöntemler, Shapiro-Wilk ve histogram kullanılarak değerlendirildi. 2'den fazla grup karşılaştırmalarında, değişkenlerin normalliği ve varyansların homojenliği varsayımı dikkate alındı. Normal dağılan verilerde, Anova testi kullanıldı. Anova kullanılan durumlarda, aritmetik ortalama±standart sapma değerleri bulundu. Post-hoc karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılmayan verilerde ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis kullanılan durumlarda, ortanca, minimum ve maksimum değerleri bulundu. Post-hoc karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mann-Whitney U testi kullanılan durumlarda, Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.005$ olarak kabul edildi. Normal dağılan verilerde ise istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Tüm gruplardaki sıçanların, 3 gün ara ile ölçülen ortalama canlı ağırlık ve kan glukoz düzeyleri, Şekil 4.1.ve 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Tüm grupların ortalama canlı ağırlık-gün grafiği.

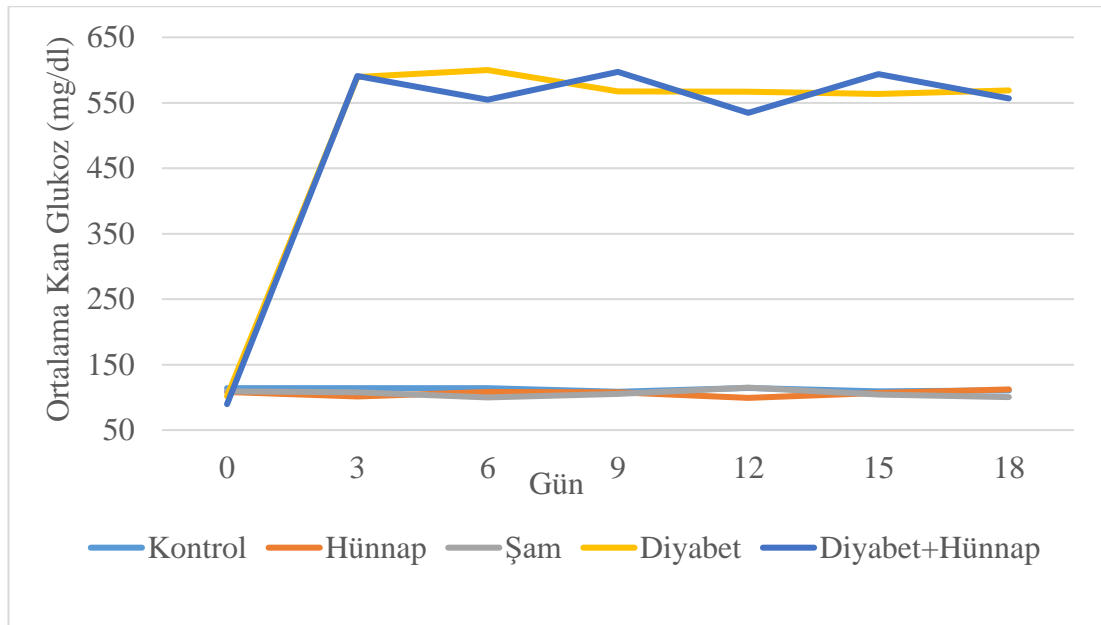
Kontrol grubunun canlı ağırlık ortalamaları sırasıyla; 0.gün 435.8 ± 52.8 , 3.gün 440.5 ± 48.1 , 6.gün 448.3 ± 48.9 , 9.gün 448 ± 50.9 , 12.gün 454.3 ± 48 , 15.gün 455.8 ± 47.2 , 18.gün 456.8 ± 50.9 ve 21.gün 458.2 ± 49.8 g bulunmuştur. Bu grupta canlı ağırlık kazanımı mevcuttur ve sıçan ölümü gerçekleşmemiştir (Şekil 4.1.).

Hünnap grubunun canlı ağırlık ortalamaları sırasıyla; 0.gün 435.2 ± 59.7 , 3.gün 433.8 ± 62.1 , 6.gün 436.5 ± 65 , 9.gün 428.7 ± 61.6 , 12.gün 437.8 ± 64 , 15.gün 441.2 ± 66.4 , 18.gün 438.5 ± 66.3 ve 21.gün 438.7 ± 63.6 g ölçülmüştür. Bu grupta da canlı ağırlık kazanımı vardır ve hiç bir sıçan ölmemiştir (Şekil 4.1.).

Şam grubunun canlı ağırlık ortalamaları sırasıyla; 0.gün 457.4±39.1, 3.gün 453.1±38.7, 6.gün 457.3±38.3, 9.gün 457.8±35.4, 12.gün 465.6±38.9, 15.gün 466.5±38.3, 18.gün 466.6±40.1 ve 21.gün 465.1±38 g olmuştur. Bu grupta canlı ağırlık dengesi mevcuttur ve sıçan ölümü olmamıştır (Şekil 4.1.).

Diyabet grubunun canlı ağırlık ortalamaları sırasıyla; 0.gün 433.3±41.6, 3.gün 368.3±62.1, 6.gün 370.7±49.5, 9.gün 357±45.7, 12.gün 344.7±32.9, 15.gün 339±42.9, 18.gün 326±40.1 ve 21.gün 329.7±39.2 g bulunmuştur. Bu grupta 3. günden itibaren STZ'nin etkisiyle canlı ağırlık kaybı görülmüştür ve STZ uyguladıktan sonraki 5 gün içinde 5 adet sıçan ölümü olmuştur. Sonraki günlerde ölüm gerçekleşmemiştir (Şekil 4.1.).

Diyabet+Hünnap grubunun canlı ağırlık ortalamaları sırasıyla; 0.gün 437.6±39.8, 3.gün 364.6±36.5, 6.gün 359.8±42.7, 9.gün 347.4±36.1, 12.gün 336±38.9, 15.gün 330.6±43.9, 18.gün 327±40.2 ve 21.gün 316.4±37.3 g ölçülmüştür. Bu grupta da aynı Diyabet grubu gibi 3.günden itibaren STZ'nin etkisiyle canlı ağırlık kaybı görülmüştür ve STZ uyguladıktan sonraki 5 gün içinde 3 adet sıçan ölümü olmuştur. Sonraki günlerde ölüm gerçekleşmemiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.2. Tüm grupların ortalama kan glukoz seviyesi-gün grafiği.

Kontrol grubunun kan glukoz seviyesi ortalamaları sırasıyla; 0.gün 114 ± 6.7 , 3.gün 114.2 ± 6.3 , 6.gün 114 ± 6.8 , 9.gün 108.5 ± 5.7 , 12.gün 114.3 ± 9 , 15.gün 109.2 ± 7.8 ve 18.gün 110.8 ± 10.2 mg/dl bulunmuştur. Bu grupta kan glukoz seviye dengesi mevcuttur. Minimum değer 102 mg/dl, maksimum değer 131 mg/dl ölçülmüştür. Sıçanların hepsi normal kan glukoz düzeyine sahiptir (Şekil 4.2.).

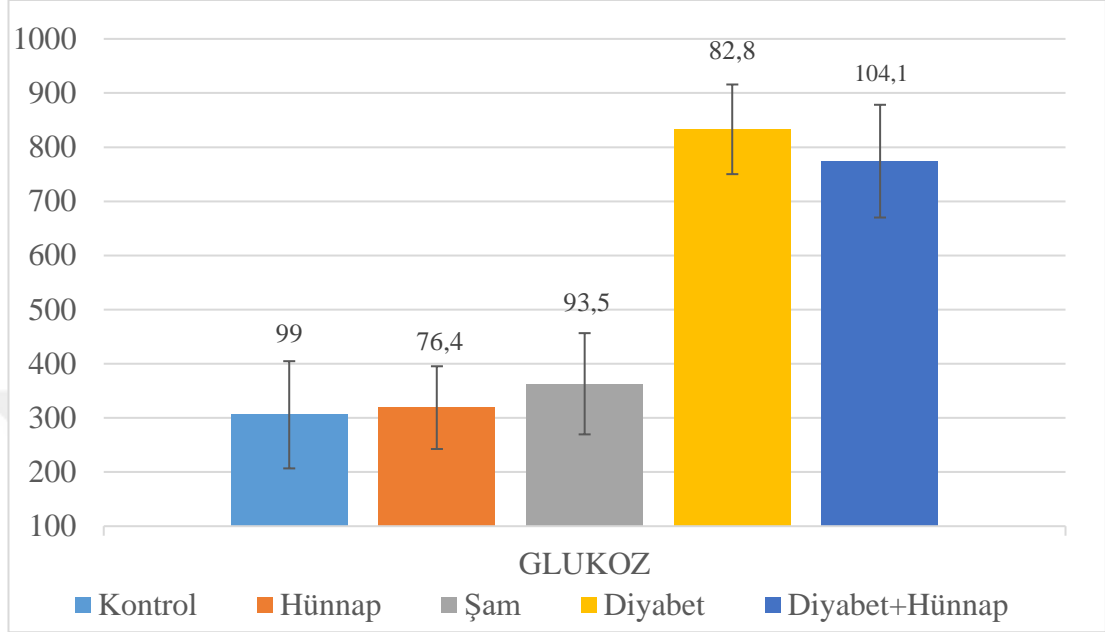
Hünnap grubunun kan glukoz seviyesi ortalamaları sırasıyla; 0.gün 108.3 ± 10.3 , 3.gün 101.3 ± 6.7 , 6.gün 108.3 ± 5.6 , 9.gün 107.5 ± 9.8 , 12.gün 99.2 ± 7.9 , 15.gün 106.5 ± 5.5 ve 18.gün 112.2 ± 19.1 mg/dl ölçülmüştür. Bu grupta kan glukoz seviye dengesi mevcuttur. Minimum değer 85 mg/dl, maksimum değer 150 mg/dl olmuştur. Sıçanların hepsi normal kan glukoz düzeyine sahiptir (Şekil 4.2.).

Şam grubunun kan glukoz seviyesi ortalamaları sırasıyla; 0.gün 109.4 ± 8.2 , 3.gün 107.6 ± 7.7 , 6.gün 99.9 ± 5 , 9.gün 105.4 ± 6.4 , 12.gün 114.9 ± 15.3 , 15.gün 104.4 ± 11.8 ve 18.gün 100.1 ± 7 mg/dl olmuştur. Bu grupta kan glukoz seviye dengesi mevcuttur. Minimum değer 79 mg/dl, maksimum değer 144 mg/dl bulunmuştur. Sıçanların hepsi normal kan glukoz düzeyine sahiptir (Şekil 4.2.).

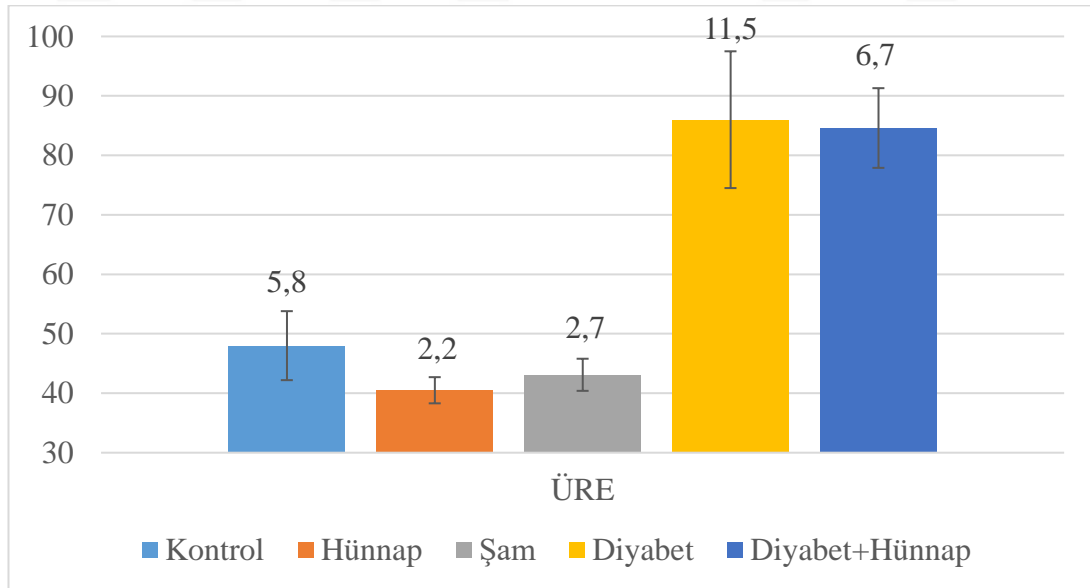
Diyabet grubunun kan glukoz seviyesi ortalamaları sırasıyla; 0.gün 101.7 ± 8.4 , 3.gün 589.3 ± 18.5 , 6.gün 600 ± 0 , 9.gün 567.3 ± 56.6 , 12.gün 566.7 ± 23.2 , 15.gün 563.7 ± 62.9 ve 18.gün 569 ± 53.7 mg/dl bulunmuştur. Bu grupta kan glukoz seviyeleri STZ uyguladıktan 3 gün sonra DM kabul edilen düzeylere gelmiştir. Minimum değer 92 mg/dl, maksimum değer 600 mg/dl ölçülmüştür. Kan glukoz seviyelerini ölçen glukometre, en fazla 600 mg/dl seviyesini ölçtüğü için üst sınır olarak bu değer kabul edilmiştir (Şekil 4.2.).

Diyabet+Hünnap grubunun kan glukoz seviyesi ortalamaları sırasıyla; 0.gün 89.6 ± 10.2 , 3.gün 591 ± 18.5 , 6.gün 554.6 ± 58.3 , 9.gün 597.2 ± 6.3 , 12.gün 534.4 ± 68.9 , 15.gün 593.6 ± 9.7 ve 18.gün 556.4 ± 43.2 mg/dl bulunmuştur. Bu grupta kan glukoz seviyeleri STZ uyguladıktan 3 gün sonra DM kabul edilen düzeylere gelmiştir. Minimum değer 78 mg/dl, maksimum değer 600 mg/dl ölçülmüştür. (Şekil 4.2.).

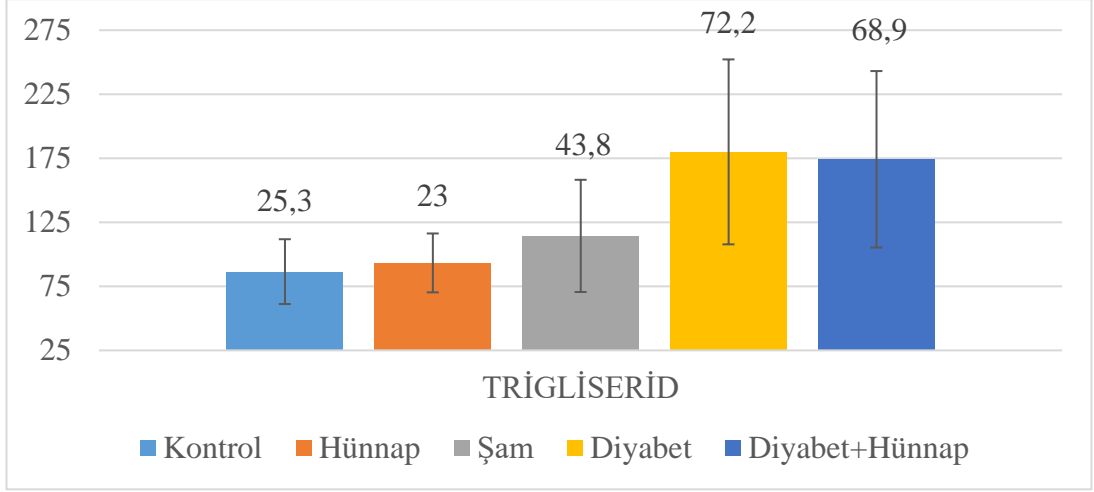
Tüm gruplardaki sıçanların, 21. gün ölçülen glukoz, üre, trigliserid, VLDL, total protein, canlı ağırlık, insülin, ALT, AST ve kreatinin değerleri ortalamalarının grafikleri Şekil 4.3. - 4.12.'de verilmiştir.



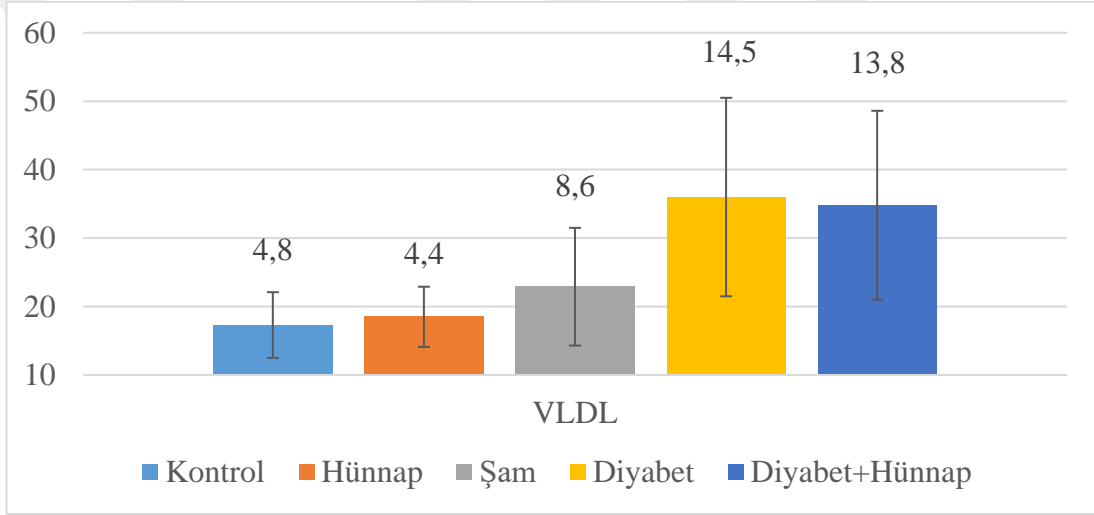
Şekil 4.3. Tüm grupların 21. gün glukoz ortalamaları grafiği.



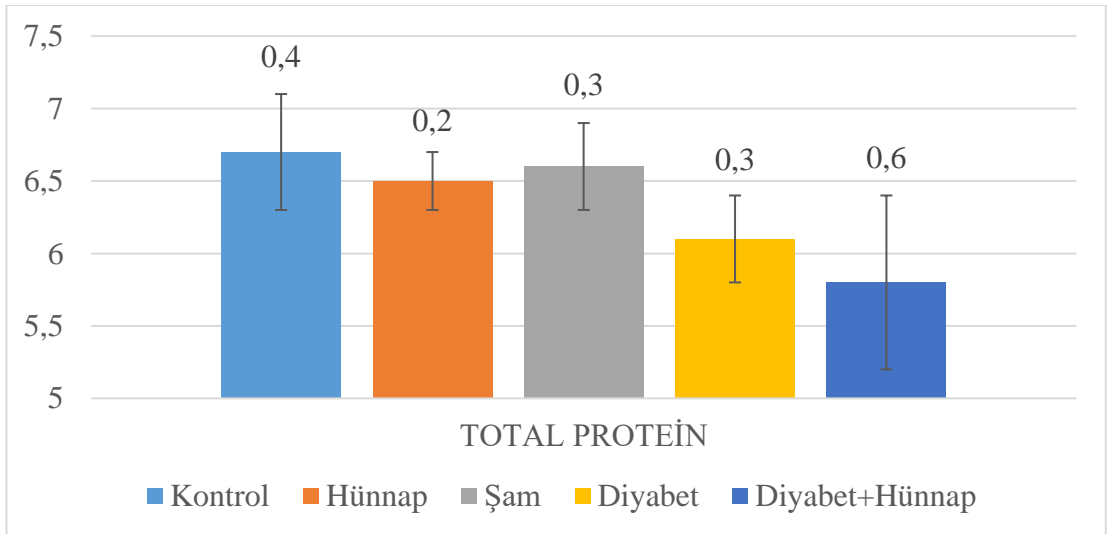
Şekil 4.4. Tüm grupların 21. gün üre ortalamaları grafiği.



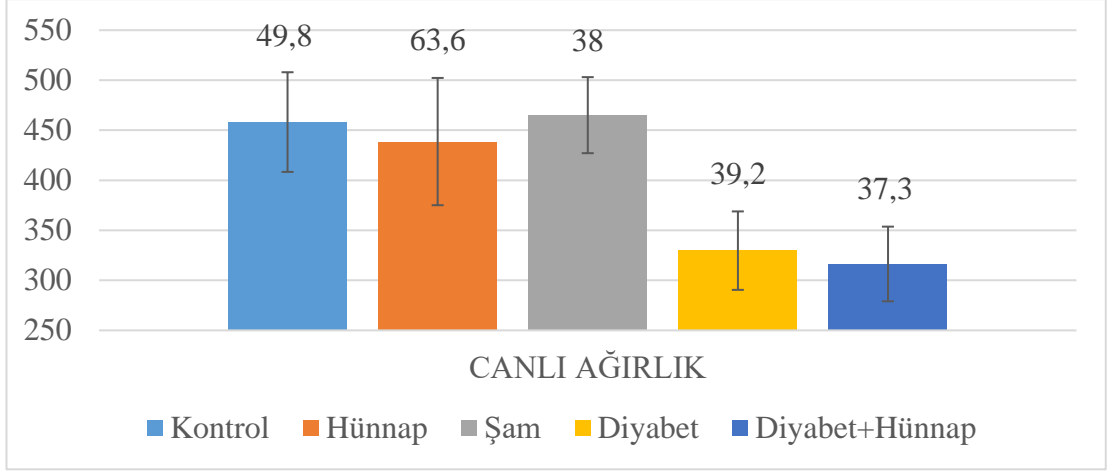
Şekil 4.5. Tüm grupların 21. gün trigliserid (TG) ortalamaları grafiği.



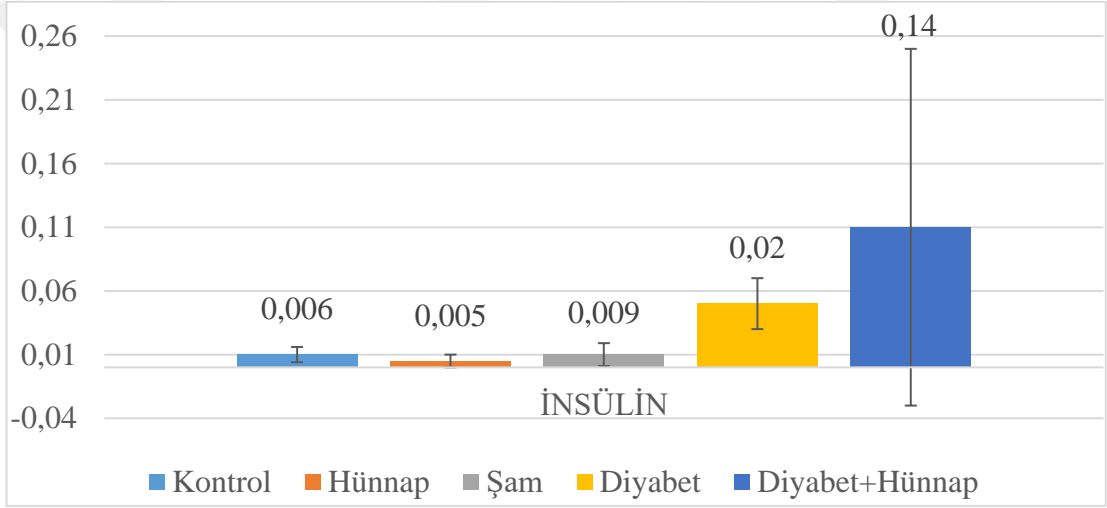
Şekil 4.6. Tüm grupların 21. gün VLDL ortalamaları grafiği.



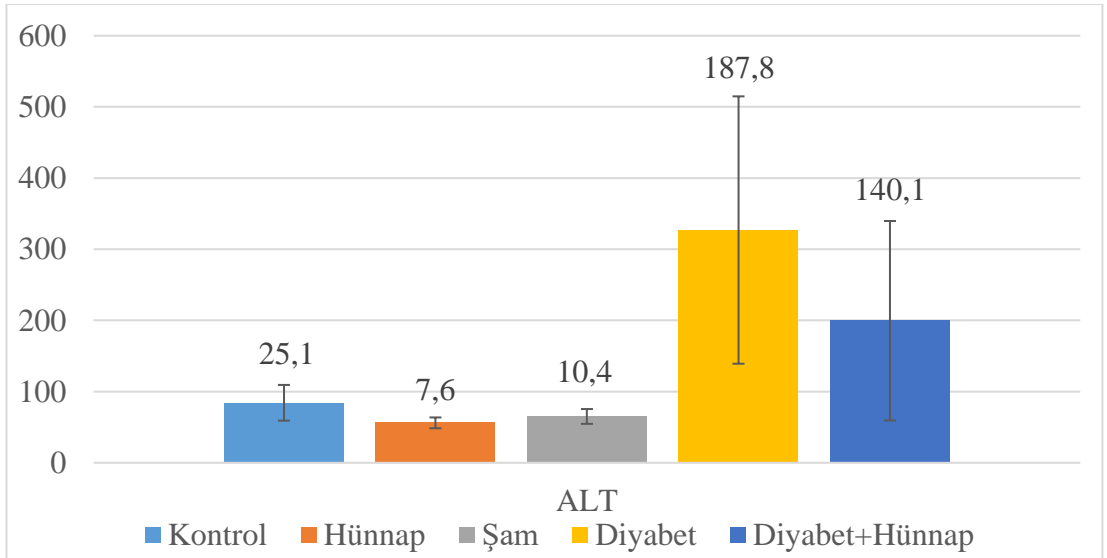
Şekil 4.7. Tüm grupların 21. gün total protein (TP) ortalamaları grafiği.



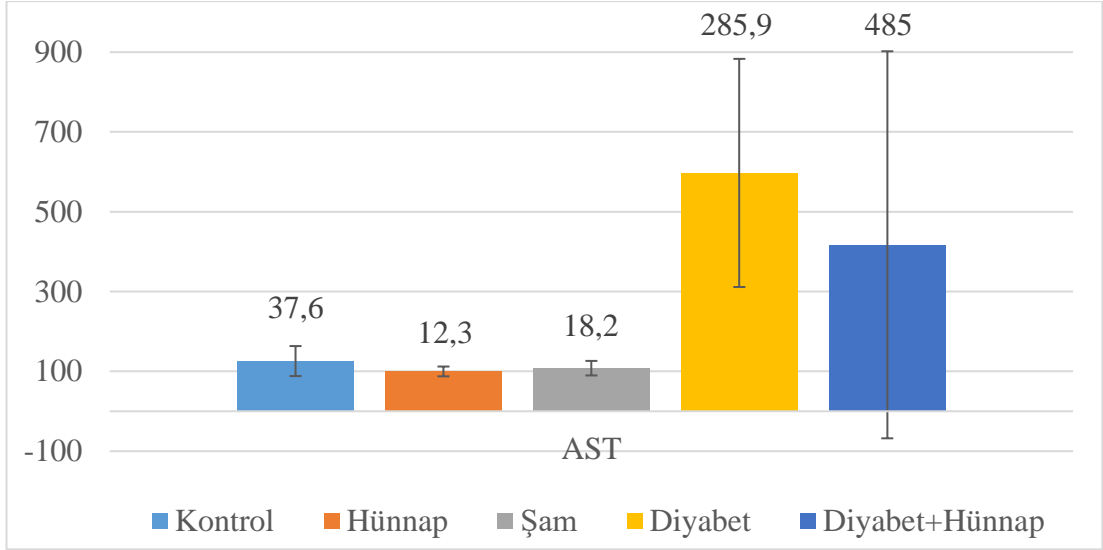
Şekil 4.8. Tüm grupların 21. gün canlı ağırlık ortalamaları grafiği.



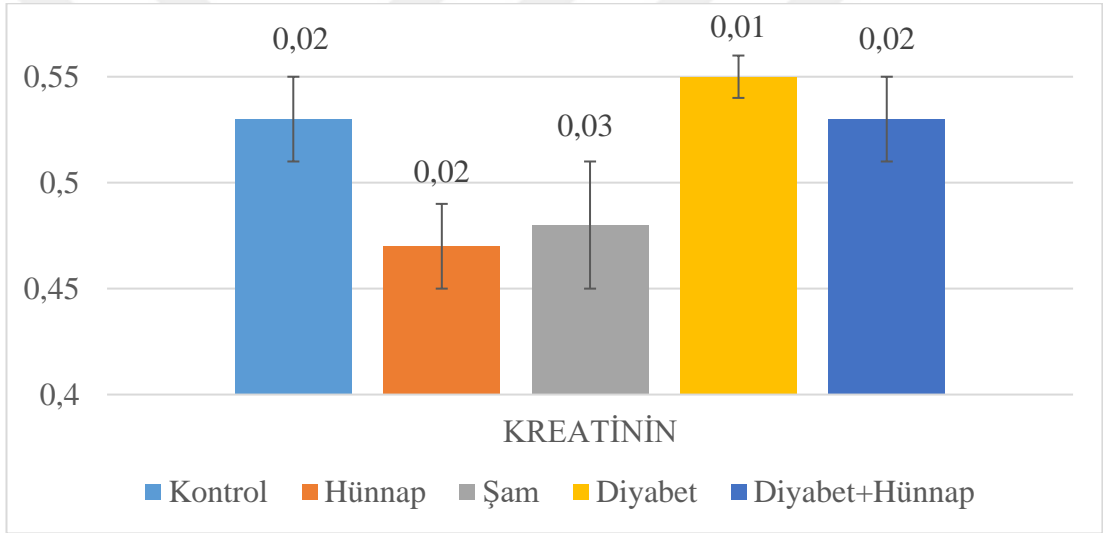
Şekil 4.9. Tüm grupların 21. gün insülin ortalamaları grafiği.



Şekil 4.10. Tüm grupların 21. gün ALT ortalamaları grafiği.



Şekil 4.11. Tüm grupların 21. gün AST ortalamaları grafiği.



Şekil 4.12. Tüm grupların 21. gün kreatinin ortalamaları grafiği.

4.2. İstatistiksel Bulgular

Tüm gruplardaki sıçanların biyokimyasal parametrelerinin istatistiksel anlamlılık değerleri, Tablo 4.1. - 4.12.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm gruplara ait normal dağılım gösteren 21. gün parametrelerinin ortalaması ve standart sapma değerleri.

| | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap | P |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|----------|
| | Ortalama±Ss | Ortalama±Ss | Ortalama±Ss | Ortalama±Ss | Ortalama±Ss | |
| GLUKOZ | 305.8±99.0 | 319.0±76.4 | 363.1±93.5 | 833.0±82.8 | 774.2±104.1 | <0.001* |
| HDL | 46.0±8.0 | 41.8±8.9 | 45.3±8.5 | 54.3±8.5 | 47.8±11.1 | 0.411 |
| ÜRE | 48.0±5.8 | 40.5±2.2 | 43.1±2.7 | 86.0±11.5 | 84.6±6.7 | <0.001* |
| TG | 86.5±25.3 | 93.3±23.0 | 114.4±43.8 | 180.0±72.2 | 174.2±68.9 | 0.009* |
| VLDL | 17.3±4.8 | 18.5±4.4 | 22.9±8.6 | 36.0±14.5 | 34.8±13.8 | 0.009* |
| TP | 6.7±0.4 | 6.5±0.2 | 6.6±0.3 | 6.1±0.3 | 5.8±0.6 | 0.002* |
| CANLI AĞIRLIK | 458.2±49.8 | 438.7±63.6 | 465.1±38.0 | 329.7±39.2 | 316.4±37.3 | <0.001* |
| İNSÜLİN | 0.01±0.006 | 0.005±0.005 | 0.01±0.009 | 0.05±0.02 | 0.11±0.14 | 0.044* |

* İstatistiksel olarak anlamlı p<0.05 (ANOVA) (Ss= standart sapma).

Tablo 4.2. Tüm gruplara ait 21. gün glukoz düzeyinin anlamlılık değerleri.

| GLUKOZ | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.999 | 0.780 | <0.001* | <0.001* |
| Hünnap | | | 0.900 | <0.001* | <0.001* |
| Şam | | | | <0.001* | <0.001* |
| Diyabet | | | | | 0.905 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı p<0.05.

Glukoz±Ss değeri kontrol grubunda 305.8±99, Hünnap grubunda 319±76.4, Şam grubunda 363.1±93.5, Diyabet grubunda 833±82.8 ve Diyabet+Hünnap grubunda 774.2±104.1 olarak gözlemlendi (Şekil 4.3.). Glukoz değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001). Tukey testiyle yapılan çoklu grup karşılaştırmaları sonrasındaki ikili karşılaştırmalarda ise Diyabet ile diğer gruplar arasında ve Diyabet+Hünnap ile diğer gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir (P<0.001). Diyabet ve Diyabet+Hünnap grupları arasındaki ikili karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0.905) (Tablo 4.1. - 4.2.).

Tablo 4.3. Tüm gruplara ait 21. gün üre düzeyinin anlamlılık değerleri.

| ÜRE | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.157 | 0.481 | <0.001* | <0.001* |
| Hünnap | | | 0.898 | <0.001* | <0.001* |
| Şam | | | | <0.001* | <0.001* |
| Diyabet | | | | | 0.996 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı p<0.05.

Üre±Ss değeri kontrol grubunda 48±5.8, Hünnap grubunda 40.5±2.2, Şam grubunda 43.1±2.7, Diyabet grubunda 86±11.5 ve Diyabet+Hünnap grubunda 84.6±6.7 olarak gözlemlendi (Şekil 4.4.). Üre değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001). Tukey testiyle yapılan çoklu grup karşılaştırmaları sonrasındaki ikili karşılaştırmalarda, Diyabet ile diğer gruplar

arasında ve Diyabet+Hünnap ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gözlenmiştir ($P<0.001$) (Tablo 4.1. - 4.3.).

Tablo 4.4. Tüm gruplara ait 21. gün trigliserid (TG) düzeyinin anlamlılık değerleri.

| TG | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.999 | 0.794 | 0.059 | 0.033* |
| Hünnap | | | 0.913 | 0.091 | 0.056 |
| Şam | | | | 0.251 | 0.187 |
| Diyabet | | | | | 1.000 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı $p<0.05$.

TG \pm Ss değeri kontrol grubunda 86.5 \pm 25.3, Hünnap grubunda 93.3 \pm 23, Şam grubunda 114.4 \pm 43.8, Diyabet grubunda 180 \pm 72.2 ve Diyabet+Hünnap grubunda 174.2 \pm 68.9 olarak gözlendi (Şekil 4.5.). TG değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.009$). Tukey testiyle yapılan çoklu grup karşılaştırmaları sonrasındaki ikili karşılaştırmalarda, Diyabet+Hünnap ile Kontrol grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($P=0.033$) (Tablo 4.1. - 4.4.).

Tablo 4.5. Tüm gruplara ait 21. gün VLDL düzeyinin anlamlılık değerleri.

| VLDL | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.999 | 0.792 | 0.057 | 0.032* |
| Hünnap | | | 0.899 | 0.083 | 0.051 |
| Şam | | | | 0.244 | 0.184 |
| Diyabet | | | | | 1.000 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı $p<0.05$.

VLDL \pm Ss değeri kontrol grubunda 17.3 \pm 4.8, Hünnap grubunda 18.5 \pm 4.4, Şam grubunda 22.9 \pm 8.6, Diyabet grubunda 36 \pm 14.5 ve Diyabet+Hünnap grubunda 34.8 \pm 13.8 olarak gözlendi (Şekil 4.6.). VLDL değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.009$). Tukey testiyle yapılan çoklu grup karşılaştırmaları sonrasındaki ikili karşılaştırmalarda, Diyabet+Hünnap ile Kontrol

grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (P=0.032) (Tablo 4.1. - 4.5.).

Tablo 4.6. Tüm gruplara ait 21. gün total protein (TP) düzeyinin anlamlılık değerleri.

| TP | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.767 | 0.976 | 0.128 | 0.002* |
| Hünnap | | | 0.961 | 0.554 | 0.032* |
| Şam | | | | 0.241 | 0.005* |
| Diyabet | | | | | 0.786 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı p<0.05.

TP±Ss değeri kontrol grubunda 6.7±0.4, Hünnap grubunda 6.5±0.2, Şam grubunda 6.6±0.3, Diyabet grubunda 6.1±0.3 ve Diyabet+Hünnap grubunda 5.8±0.6 olarak gözlemlendi (Şekil 4.7.). TP değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.002). Tukey testiyle yapılan çoklu grup karşılaştırmaları sonrasındaki ikili karşılaştırmalarda, Diyabet+Hünnap ile sırasıyla Kontrol, Hünnap ve Şam grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (P=0.002), (P=0.032) ve (P=0.005) gözlemlendi (Tablo 4.1. - 4.6.).

Tablo 4.7. Tüm gruplara ait 21. gün canlı ağırlık düzeyinin anlamlılık değerleri.

| CANLI AĞIRLIK | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.951 | 0.999 | 0.007* | <0.001* |
| Hünnap | | | 0.836 | 0.026* | 0.002* |
| Şam | | | | 0.003* | <0.001* |
| Diyabet | | | | | 0.995 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı p<0.05

Canlı ağırlık±Ss değeri kontrol grubunda 458.2±49.8, Hünnap grubunda 438.7±63.6, Şam grubunda 465.1±38, Diyabet grubunda 329.7±39.2 ve Diyabet+Hünnap grubunda 316.4±37.3 olarak gözlemlendi (Şekil 4.8.). Canlı ağırlık değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001). Tukey testiyle yapılan çoklu grup karşılaştırmaları sonrasındaki ikili

karşılaştırmalarda, Diyabet ile diğer gruplar arasında (P=0.007, P=0.026 ve P=0.003) ve Diyabet+Hünnap ile diğer gruplar arasında, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gözlenmiştir (P<0.001, P=0.002 ve P<0.001). Diyabet ve Diyabet+Hünnap grupları arasındaki ikili karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0.995) (Tablo 4.1. - 4.7.).

Tablo 4.8. Tüm gruplara ait 21. gün insülin düzeyinin anlamlılık değerleri.

| İNSÜLİN | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 1.000 | 1.000 | 0.875 | 0.074 |
| Hünnap | | | 0.999 | 0.822 | 0.056 |
| Şam | | | | 0.895 | 0.065 |
| Diyabet | | | | | 0.648 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı p<0.05.

İnsülin±Ss değeri kontrol grubunda 0.01±0.006, Hünnap grubunda 0.005±0.005, Şam grubunda 0.01±0.009, Diyabet grubunda 0.05±0.02 ve Diyabet+Hünnap grubunda 0.11±0.14 olarak bulundu (Şekil 4.9.). İnsülin değeri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.044). Tukey testiyle yapılan çoklu grup karşılaştırmaları sonrasındaki ikili karşılaştırmalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. (Tablo 4.1. - 4.8.).

HDL (P=0.411) değeri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.1.).

Tablo 4.9. Tüm gruplara ait normal dağılım göstermeyen 21. gün parametrelerinin ortancası, minimum ve maksimum değerleri.

| | Kontrol | | | Hünnap | | | Şam | | | Diyabet | | | Diyabet+Hünnap | | | P |
|-------------------|---------|------|-------|---------|------|-------|---------|------|-------|---------|-------|-------|----------------|-------|--------|---------|
| | Ortanca | Min. | Maks. | Ortanca | Min. | Maks. | Ortanca | Min. | Maks. | Ortanca | Min. | Maks. | Ortanca | Min. | Maks. | |
| ALT | 74.0 | 60.0 | 129.0 | 53.5 | 50.0 | 71.0 | 62.5 | 53.0 | 86.0 | 256.0 | 185.0 | 540.0 | 174.0 | 91.0 | 441.0 | <0.001* |
| LDH | 9.5 | 1.0 | 19.0 | 8.5 | 1.0 | 14.0 | 8.0 | 1.0 | 12.0 | 1.0 | 1.0 | 9.0 | 1.0 | 1.0 | 9.0 | 0.143 |
| AST | 119.0 | 90.0 | 192.0 | 100.5 | 80.0 | 118.0 | 107.5 | 79.0 | 140.0 | 501.0 | 372.0 | 919.0 | 197.0 | 162.0 | 1283.0 | 0.002* |
| KREATİNİN | 0.54 | 0.5 | 0.56 | 0.46 | 0.46 | 0.52 | 0.48 | 0.43 | 0.52 | 0.56 | 0.54 | 0.57 | 0.53 | 0.51 | 0.57 | 0.001* |
| KOLESTEROL | 69.5 | 56.0 | 93.0 | 70.0 | 45.0 | 86.0 | 75.0 | 47.0 | 87.0 | 80.0 | 78.0 | 100.0 | 87.0 | 60.0 | 89.0 | 0.397 |

* İstatistiksel olarak anlamlı $p < 0.005$ (Kruskal-Wallis). (Min=Minimum, Maks=Maksimum)

Tablo 4.10. Tüm gruplara ait 21. gün ALT düzeyinin anlamlılık değerleri.

| ALT | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.004* | 0.043 | 0.024 | 0.030 |
| Hünnap | | | 0.059 | 0.024 | 0.004* |
| Şam | | | | 0.012 | 0.002* |
| Diyabet | | | | | 0.143 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı $p < 0.005$ (Bonferonni düzeltmesi yapıldı).

Kontrol grubu ALT ortanca (min-maks) değeri 74 (60-129) IU olarak gözlenmiş iken, Hünnap grubunda bu değer 53.5 (50-71) olarak bulundu. Şam, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubu ortanca (min-maks) değerleri sırasıyla 62.5 (53-86), 256 (185-540), 174 (91-441) olarak belirlendi. ALT±Ss değeri kontrol grubunda 84.3 ± 25.1 , Hünnap grubunda 56.1 ± 7.6 , Şam grubunda 65.1 ± 10.4 , Diyabet grubunda 327 ± 187.8 ve Diyabet+Hünnap grubunda 199.6 ± 140.1 olarak bulundu (Şekil 4.10.). ALT değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Yapılan post-hoc karşılaştırmalarda Kontrol-Hünnap ($P=0.004$), Diyabet+Hünnap-Hünnap ($P=0.004$) ve Diyabet+Hünnap-Şam ($P=0.002$) grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 4.9. - 4.10.).

Tablo 4.11. Tüm gruplara ait 21. gün AST düzeyinin anlamlılık değerleri.

| AST | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|-------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.310 | 0.573 | 0.024 | 0.009 |
| Hünnap | | | 0.414 | 0.024 | 0.004* |
| Şam | | | | 0.012 | 0.002* |
| Diyabet | | | | | 0.250 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı $p < 0.005$ (Bonferonni düzeltmesi yapıldı).

Kontrol grubu AST ortanca (min-maks) değeri 119 (90-192) IU olarak gözlenmiş iken, Hünnap grubunda bu değer 100.5 (80-118) olarak bulundu. Şam, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubu ortanca (min-maks) değerleri sırasıyla 107.5 (79-140), 501 (372-

919), 197 (162-1283) olarak belirlendi. AST±Ss değeri kontrol grubunda 125.8±37.6, Hünnap grubunda 99.8±12.3, Şam grubunda 108±18.2, Diyabet grubunda 597.3±285.9 ve Diyabet+Hünnap grubunda 417.2±485 olarak bulundu (Şekil 4.11.). AST değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.002). Yapılan post-hoc karşılaştırmalarda Diyabet+Hünnap-Hünnap (P=0.004) ve Diyabet+Hünnap-Şam (P=0.002) grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 4.9. - 4.11.).

Tablo 4.12. Tüm gruplara ait 21. gün kreatinin düzeylerinin anlamlılık değerleri.

| KREATİNİN | Kontrol | Hünnap | Şam | Diyabet | Diyabet+Hünnap |
|----------------|---------|--------|--------|---------|----------------|
| Kontrol | | 0.004* | 0.003* | 0.262 | 1.000 |
| Hünnap | | | 0.662 | 0.024 | 0.009 |
| Şam | | | | 0.012 | 0.003* |
| Diyabet | | | | | 0.250 |
| Diyabet+Hünnap | | | | | |

* İstatistiksel olarak anlamlı p<0.005 (Bonferonni düzeltmesi yapıldı).

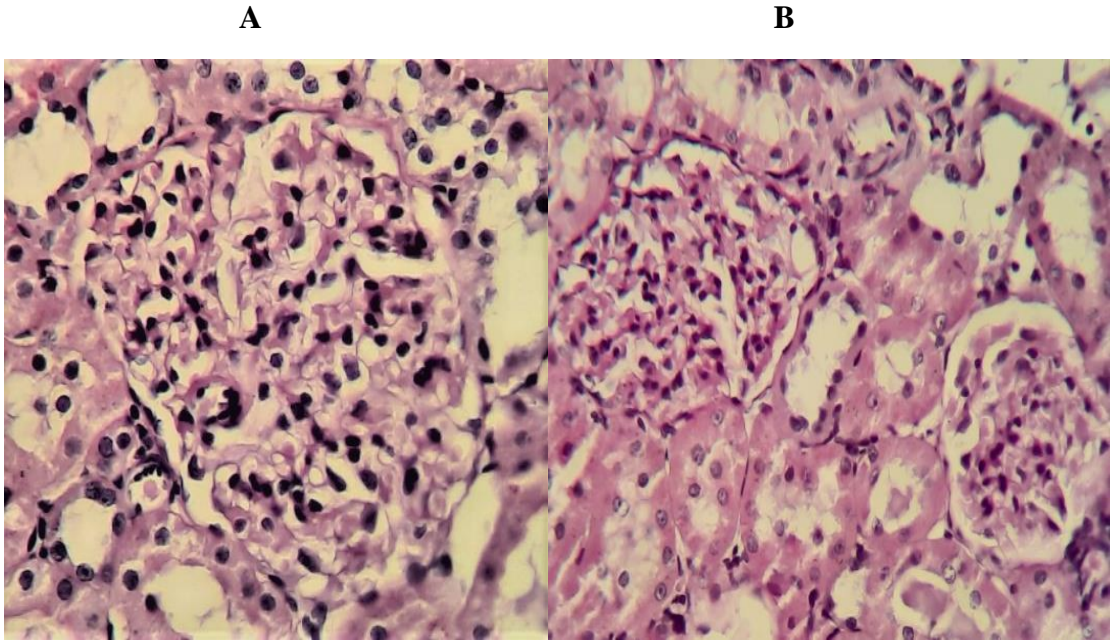
Kontrol grubu kreatinin ortanca (min-maks) değeri 0.54 (0.5-0.56) IU olarak gözlenmiş iken, Hünnap grubunda bu değer 0.46 (0.46-0.52) olarak bulundu. Şam, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubu ortanca (min-maks) değerleri sırasıyla 0.48 (0.43-0.52), 0.56 (0.54-0.57), 0.53 (0.51-0.57) olarak belirlendi. Kreatinin±Ss değeri kontrol grubunda 0.53±0.02, Hünnap grubunda 0.47±0.02, Şam grubunda 0.48±0.03, Diyabet grubunda 0.55±0.01 ve Diyabet+Hünnap grubunda 0.53±0.02 olarak bulundu (Şekil 4.12.). Kreatinin değerleri açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.001). Yapılan post-hoc karşılaştırmalarda; Kontrol-Hünnap (P=0.004), Kontrol-Şam (P=0.003) ve Diyabet+Hünnap-Şam (P=0.003) grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 4.9. - 4.12.).

LDH (P=0.143) ve kolesterol (P=0.397) değerleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.9.).

4.3. Histopatolojik Bulgular

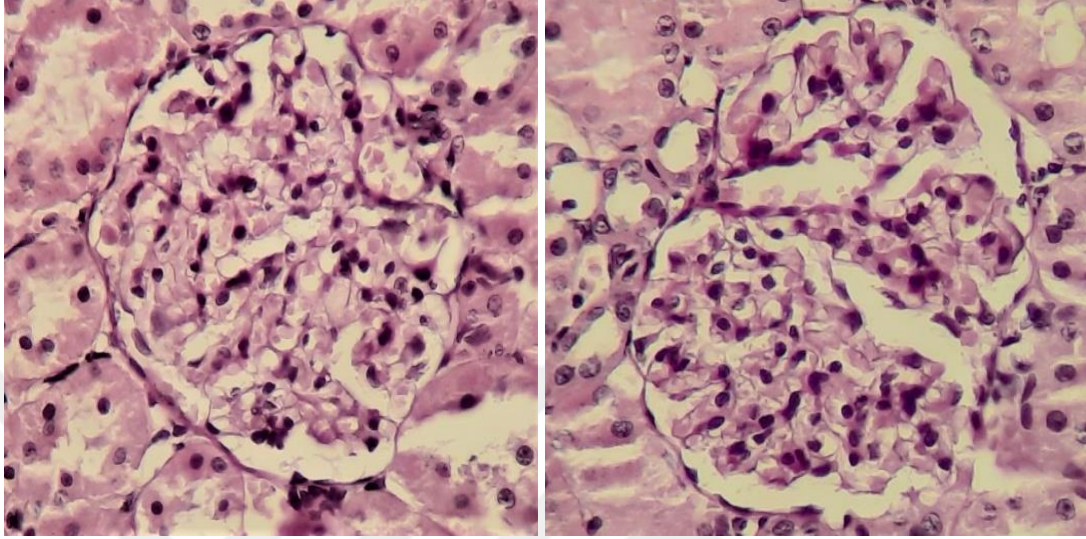
Tüm gruplardaki sıçanların karaciğer, böbrek ve pankreas dokularının histopatoloji sonuçları, Şekil 4.13. - 4.16.'da verilmiştir.

Bu çalışmada, deney hayvanlarının böbrek dokularına ait kesitler incelendiğinde, Kontrol grubu ile Diyabet grubu karşılaştırıldığında; Diyabet grubundaki sıçanların glomerüllerinde hafif mezengial genişleme ve mezengiumda hafif eozinofilik madde birikimi gözlenmiştir. Diyabet grubu ile Diyabet+Hünnap grubu karşılaştırıldığında ise, Diyabet+Hünnap grubundaki sıçanlarda mezengial genişlemenin ve mezengiumdaki eozinofilik madde birikiminin azaldığı gözlenmiştir (Şekil 4.13. - 4.14.). Bir diğer sonuç ise, Kontrol grubu ile Diyabet grubu karşılaştırıldığında; Diyabet grubundaki sıçanların tubuler hücrelerinde hafif eozinofilik madde birikimi ile interstisyel alanda hafif genişleme olduğu bulunmuştur. Diyabet grubu ile Diyabet+Hünnap grubu karşılaştırıldığında ise, Diyabet+Hünnap grubundaki sıçanların tubuler hücrelerinde eozinofilik madde birikiminin ve interstisyel alandaki genişlemenin azaldığı görülmüştür (Şekil 4.15.).



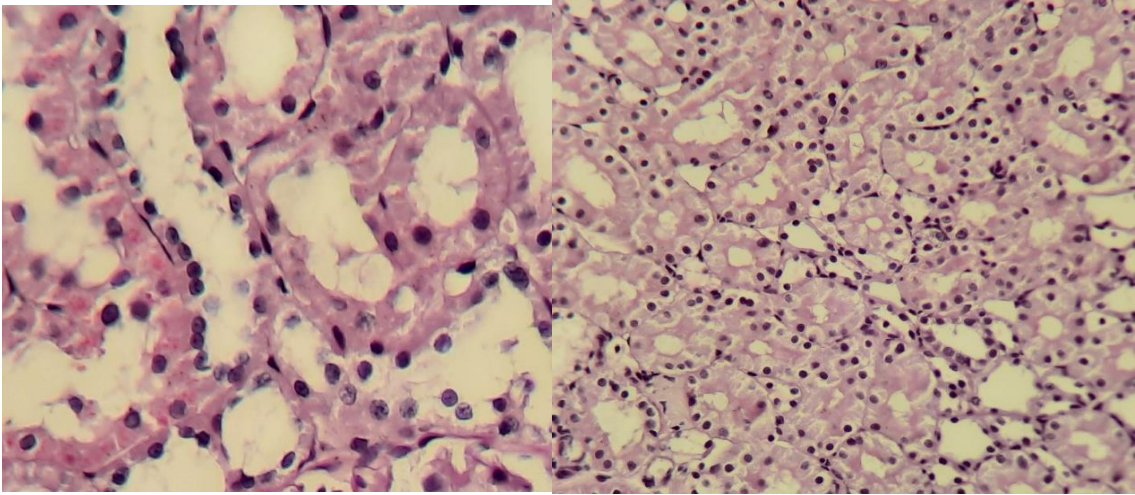
Şekil 4.13. Kontrol ve Şam grubundaki glomerüller değişiklikler.

A) Kontrol grubu normal glomerül. B) Şam grubu glomerüllerde hafif mezengial genişleme. PAS X400.

A**B**

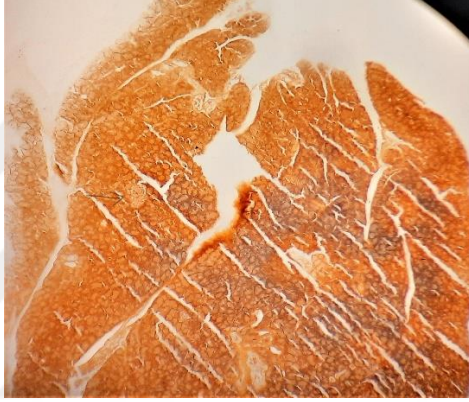
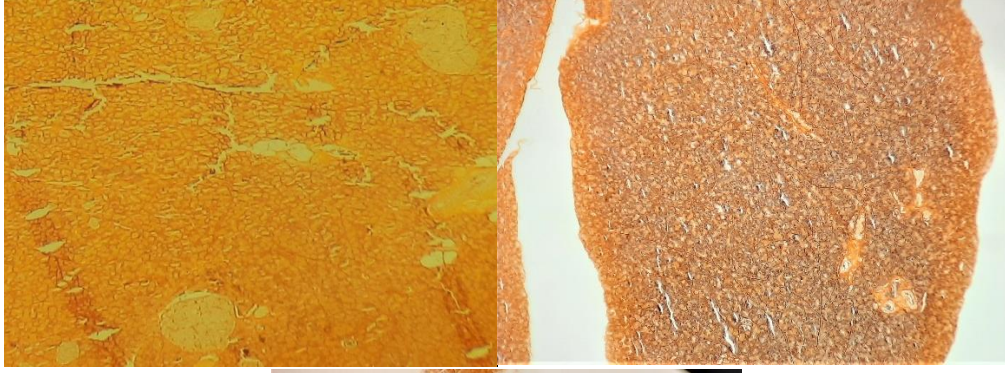
Şekil 4.14. Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubundaki glomerüller değışiklikler.

A) Diyabet grubu glomerüllerde mezengial genişleme. PAS X400. B) Diyabet+Hünnap grubu glomerüllerde mezengial genişlemede gerileme. PAS X400.

A**B**

Şekil 4.15. Kontrol ve Diyabet grubundaki tubulointerstisyel değışiklikler.

A) Kontrol grubu renal korteks. B) Diyabet grubunda tubullerde hafif eozinofilik madde birikimi ve interstisyel alanda hafif genişleme ve hafif inflammatuvar hücre birikimi. PAS X400.

A**B****C**

Şekil 4.16. Pankreas langerhans adacık hücre grupları değişiklikleri.

A) Kontrol grubu B) Diyabet grubu C) Diyabet+Hünnap grubu. Retikülin X400.

Bu çalışmada, deney hayvanlarının pankreas dokularına ait kesitler incelendiğinde; Langerhans adacıklarının sayısı, Kontrol grubunda 19 ile 29 arasında, Şam grubunda 14 ile 21 arasında, Diyabet grubunda 7 ile 13 arasında, Diyabet+Hünnap grubunda ise 10 ile 14 arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, Hünnap grubunda bu sayının 22 ile 32 arasında değiştiği gözlenmiştir (Şekil 4.16.).

Tüm gruplarda, karaciğer dokularında histopatolojik bir fark gözlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

DM, yüksek kan glukoz seviyeleri ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır. İnsülin hormon salınımı veya reseptör direncinden kaynaklanan en yaygın endokrin hastalıklarından biridir. Son yıllarda, hastalığın ön tedavisi veya etkilerinin azaltılmasına yönelik bir takım bitkisel ürünlerin kullanılması, bilim insanları tarafından ilgi görmektedir (Goldfine ve ark., 2011).

TAB'den olan ZJ meyvesi de içerdiği bileşenler sayesinde son yıllarda bu alanda kullanılmaya başlanmıştır. Biyolojik etkinlik bilgileriyle yorumlanan bu bileşenler, ZJ meyvesinin insanlar için potansiyel tıbbi değerlere sahip olduğunu göstermektedir. ZJ meyvesinin içeriğindeki bileşiklerden olan polisakkaritlerde, insan sağlığı için yararlı biyo-etkinliklere sahip olduğu ortaya konmuştur (Yan ve ark., 2014). ZJ meyvesinin sahip olduğu polisakkaritler; antidiyabetik, antioksidan, karaciğer koruyucu ve antikanser etki dahil olmak üzere birçok önemli etkilere sahiptir (Andleeb ve ark., 2019).

DeneySEL DM oluşturmak için alloksan ve STZ tercih edilmektedir. Her ikisi de pankreatik β -hücreleri üzerinden DM oluşumunu sağlamaktadır. Her ikisinin de hedef noktası β -hücrelerinin DNA'sıdır ve uygulanmalarını takiben, DNA'da oluşan mutasyonlar sonrasında DM oluşumu gerçekleşmektedir. DM oluşumu sonucunda, reaktif oksijen türevlerinin de kontrolsüz bir şekilde arttığı ve bunun da pankreas hücrelerinde hasara neden olduğu görülmüştür. Ayrıca DM oluştuktan sonra serbest radikal üretiminin yükselişe geçtiği tespit edilmiştir. Artan serbest radikallerinin de bir savunma bileşenleri olan antioksidanları azaltarak hücre fonksiyonlarını hasara uğrattığı görülmüştür (Wu ve Huan, 2008). Bu istenmeyen durumdan kurtulmak için de serbest radikalleri temizleme özelliği olan TAB'lerin DM hastalığına ön tedavi yapacağı düşünülmüştür. Bu tezde, STZ 65 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak i.p yolla kullanılıp sıçanlarda Tip-1 DM oluşumu

sağlanmıştır. Oluşturulan DM'nin ön tedavisi için de bir antioksidan kaynağı olan ZJ meyvesi kullanılmıştır (Ahmed ve ark., 2014).

Bu çalışmanın sonuçlarında; Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarındaki sıçanlarda, deney başlangıcında ölçülen canlı ağırlıkta azalma görülmüştür (Şekil 4.1. - 4.8.). Bu durum da, Bhatia ve Mishra (2010)'nın çalışması ile aynı sonucu taşımaktadır. STZ uygulaması sonrası DM'ye bağlı olarak Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarındaki sıçanlarda, yem ve su tüketiminde azalma görülmüş, bu da canlı ağırlık kaybı ile kendini göstermiştir. Deney sonrası yapılan istatistiksel sonuçlar da bu durumu desteklemektedir (Tablo 4.1. - 4.7.). Diyabet ve Diyabet+Hünnap grupları arasında canlı ağırlık kaybı bakımından bir fark oluşmamış; İki grup da aynı seviyelerde kayıp yaşamışlardır.

Bir diğer sonuç ise Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarındaki sıçanlarda; deney başlangıcında ölçülen kan glukoz seviyesi, STZ uygulaması olduktan 3 gün sonra keskin bir yükseliş göstermiştir (Şekil 4.2. - 4.3.). Pushparaj ve ark. (2000)'ın çalışmaları ile aynı sonuca ulaşılmıştır. Deney sonrası yapılan glukoz istatistiksel sonuçları da bu durumu desteklemektedir (Tablo 4.1. - 4.2.). Diğer gruplar olan Kontrol, Hünnap ve Şam'da STZ uygulaması olmadığı için DM oluşmamış ve kan glukoz düzeyi 150 mg/dl altında kalmıştır.

Canlı ağırlık kaybı ve kan glukoz seviyesinin keskin artışı sonucu, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubunda, STZ ile DM oluştuktan sonraki 5 gün içinde, Diyabet grubunda ölüm sayısı (5), Diyabet+Hünnap grubunda ölüm sayısı (3) olmuştur. Diyabet grubunda ölüm sayısı Diyabet+Hünnap grubuna göre daha fazladır. Bu durumunda, ZJ'nin antidiyabetik etkisi ile Diyabet+Hünnap grubunda ölüm sayısı kısmi biçimde azalttığı düşünülmüştür.

DM oluşturulan sıçanlarda ZJ kullanımı sonrası incelenen antidiyabetik etkisinde; ZJ meyvesinde bulunan polisakkaritlerin, DM oluşturulan sıçanlarda plazma glukoz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca ZJ meyvesinde bulunan polisakkaritlerin, yüksek fruktozlu suya maruz bırakılan farelerde insülin direncinin homeostaz modeli

değerlendirmesini ve β -hücre fonksiyonunu önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (Zhao ve ark., 2014).

Bizim çalışmamızda antidiyabetik etki incelendiğinde, Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarının glukoz düzeyinin istatistiksel bulgularında, diğer gruplara göre anlamlı bir fark oluşturduğu tespit edilmiş (Şekil 4.3. ve Tablo 4.1. - 4.2.) ve bunun da STZ uygulamasından kaynaklı bir artış olduğu görülmüştür (Benwahhoud ve ark., 2001). Diyabet ve Diyabet+Hünnap grupları arasında glukoz düzeylerinin ortalamaları açısından kısmi bir fark oluşmuştur. Diyabet+Hünnap grubunda ZJ kullanımı sonrası glukoz düzeyi az miktarda düşmüştür. Ancak, normal kabul edilen DM seviyelerine gelmemiştir (Şekil 4.3.). Bir diğer istatistiksel sonuç olan, insülin hormonu düzeylerine bakıldığında; Diyabet+Hünnap grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, insülin değerlerinin istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1. - 4.8.). Ayrıca, Diyabet+Hünnap grubunda insülin seviyelerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu durumda, ZJ kullanımı sonrası, Diyabet+Hünnap grubundaki sıçanların kanında bulunan yüksek kan glukoz seviyesini azaltmak için pankreasta bulunan langerhans adacıklarından insülin salgısının artırıldığı şeklinde yorumlanmıştır (Şekil 4.9.). Ancak, Diyabet+Hünnap grubunun sıçanlarındaki insülin artışı, kan glukoz seviyelerini normal değerlere düşürmeye yetmemiştir. Pankreas histopatoloji sonucu incelendiğinde ise, STZ ile DM oluşturulan Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarının langerhans adacıkları sayısında azalma meydana gelmiştir. Ancak, ZJ ekstraktı kullanılan Diyabet+Hünnap grubunda langerhans adacık sayılarında kaybın azaldığı ve kısmi bir korunma olduğu görülmüştür (Şekil 4.16.). Bu çalışmanın sonuçlarında, El-Kordy ve Alshahrani, (2015)'nin yaptığı araştırmayı destekler niteliktedir. Deney sonunda bu üç verinin antidiyabetik etkiye katkısı incelendiğinde, glukoz ve insülin istatistik sonuçlarının etki sağlamadığı ancak pankreas histopatoloji sonucuna göre kısmi bir antidiyabetik etki sağladığı görülmüştür. Tip-1 DM'de β -hücrelerinin tamamen yok olmasından kaynaklı bu sonuçlara ulaşıldığı tahmin edilmektedir. Tip-1 DM yerine, pankreastaki langerhans adacıklarının β -hücrelerinde daha az hasara neden olan Tip-2 DM oluşturularak daha iyi gözlem ve veriler elde edilebileceği düşünülmektedir (Szkudelski, 2001).

Trigliserid ve VLDL düzeylerine bakıldığında; Diyabet+Hünnap grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir fark oluşmuştur (Tablo 4.1. - 4.4. - 4.5.). Buna karşın, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubunda, trigliserid ve VLDL düzeyleri yönünden bir artış tespit edilmiştir (Şekil 4.5. - 4.6.). Bu durumda, vücut hücrelerinin insüline yanıt verememesinden kaynaklı kandaki glukozu ve yağları (trigliserid ve VLDL) enerji kaynağı olarak dokulara alamaması sonucu arttığı düşünülmüştür. ZJ kullanımı sonrası, Diyabet+Hünnap grubunda trigliserid ve VLDL düzeylerinde, Diyabet grubuna göre kısmi bir azalma görülmüştür. Bunun nedeni olarak, vücut hücrelerinin düşük seviyede insüline yanıt vermesinden dolayı kandaki glukozu ve yağları hücrelere alarak enerji kaynağı olarak kullanılmasına olanak sağladığı düşünülmüştür (Şekil 4.5. - 4.6.).

Total protein düzeylerine bakıldığında; Diyabet+Hünnap grubu ile Kontrol, Hünnap ve Şam grubu arasında bir fark oluşmuş ancak Diyabet grubu ile bir fark oluşmamıştır (Tablo 4.1. - 4.6.). Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarında total protein düzeyinin azaldığı görülmüştür. Diğer gruplarda ise total protein seviyesi aynı düzeydedir (Şekil 4.7.). Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubunda total protein azlığının nedeni olarak vücut hücrelerinin enerji kaynağı olarak kandaki proteinleri kullanmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Böbrek koruyucu etki incelendiğinde; Azotlu maddelerin vücuttaki son metabolizma ürünü ve böbrek işlevlerinin göstergelerinden biri olan üre molekülünün istatistiksel düzeyleri, Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarında, diğer gruplara göre anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. STZ uygulaması yapılan Diyabet ve Diyabet+Hünnap gruplarındaki üre düzeyleri, diğer gruplara göre artış göstermiştir ve bu durumun da yüksek kan glukoz seviyesinin böbrek üzerine olumsuz etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Şekil 4.4. ve Tablo 4.1. - 4.3.). Grover ve ark. (2001)'ın yaptığı çalışmada bu sonucu desteklemektedir. Ancak ZJ kullanılan Diyabet+Hünnap grubunda üre seviyeleri Diyabet grubu ile aynı seviyelerde olduğu görülmüştür. Bir diğer böbrek fonksiyon testlerinden biri olan kreatinin istatistiksel sonuçları incelendiğinde; STZ uygulaması ile DM oluşturulan, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubundaki sıçanların kreatinin düzeyi, diğer gruplara göre istatistiksel anlamda artış göstermiştir. Buna karşılık,

ZJ ekstraktı kullanılan Diyabet+Hünnap grubu ile Diyabet grubu karşılaştırıldığında kreatinin seviyeleri aynı seviyelerde olmuştur (Şekil 4.12. ve Tablo 4.9. - 4.12.). Böbrek histopatoloji sonuçları incelemesinde; Diyabet grubunda Kontrol grubuna kıyasla, glomerüllerde mezengial genişleme, mezengiumda az miktarda eozinofilik madde birikimi ve tubullerde interstisyel alanda hafif genişleme, inflammatuvar hücre birikimi ve eozinofilik madde birikimi gözlenmiştir (Şekil 4.13. - 4.14. - 4.15.). ZJ ekstraktının böbrekte oluşan bu histopatolojik değişiklikleri az miktarda düzelttiği ve böbrekte kısmi iyileşme oluşturduğu görülmektedir. Bu kısmi iyileşme, Diyabet+Hünnap grubunda glomerüllerdeki mezengial genişlemenin ve mezengiumdaki eozinofilik madde birikiminin ve tubullerde interstisyel alanda genişlemenin, inflammatuvar hücre birikiminin ve eozinofilik madde birikiminin azalmasıyla sonuçlanmıştır. Bu üç çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubunda, böbrek işlevlerinde bozulmalar olduğu ancak ZJ ekstraktı ile bu durumun üre ve kreatinin istatistik sonuçlarına göre olmasa bile böbrek histopatoloji sonucuna göre olumsuz etkileri kısmi şekilde giderildiği görülmüştür. Grover ve ark. (2001)'nın yaptığı deney göz önüne alındığında bizim buldumuz sonuçlar ile benzerlik taşımaktadır.

Karaciğer koruyucu etkinin araştırıldığı bir yayında; 200 veya 400 mg/kg vücut ağırlığı dozunda ZJ polisakkarit uygulaması, farelerde karbontetraklorür'ün (CCl₄) neden olduğu karaciğer hasarını doza bağlı olarak önlemiştir. 400 mg/kg ZJ polisakkaritlerinin CCl₄ toksikasyonu nedeniyle yükselmiş olan serumdaki ALT, AST, LDH ve hepatik MDA seviyelerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. ZJ polisakkaritleri ile tedavi edilen farelerde, karaciğerde normal GSH-Px ve SOD etkinlikleri ile karaciğeri koruyucu etkisi tespit edilmiştir. Bu veriler, ZJ polisakkaritlerinin serbest radikal temizleme etkinliklerine aracılık ederek karaciğeri CCl₄'ün neden olduğu hasardan etkili bir şekilde koruduğunu göstermektedir (Wang ve ark., 2012). Bu alanda yapılan başka bir araştırmada; ZJ polisakkaritlerinin, CCl₄ ile indüklenen immünolojik karaciğer hasarı olan farelerin karaciğerlerinde koruyucu etki yaptığı bulunmuştur (Yue ve ark., 2014). Bir diğer çalışmada ise, kronik böbrek DM modelinde, karaciğerin de etkilendiğini gösteren araştırmada, ZJ ekstraktının karaciğerde oluşan bozuklukları ve STZ sonrası artan karaciğer fonksiyon test seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (Noor ve ark., 2008).

Bu tezde ise, karaciğer fonksiyon testlerinde kullanılan enzimler olan ALT ve AST düzeyleri, Diyabet ve Diyabet+Hünnap grubunda artışa neden olmuştur. DM'nin karaciğer işlevini bozduğu gözlemlenmiştir. Buna karşın, Diyabet+Hünnap grubunda ise bu enzimlerin düzeylerinin azaldığı görülmüştür (Şekil 4.10. - 4.11.). Bunun nedeni olarak, ZJ'nin antioksidan etkisiyle karaciğeri koruduğu düşünülmektedir. Diyabet+Hünnap grubu ile Kontrol, Hünnap ve Şam grupları arasında, istatistiksel anlamda bir fark bulunmuştur (Tablo 4.9. - 4.10. - 4.11.). Wang ve ark. (2012)'nin elde ettikleri sonuçlar ile çalışmamızın sonuçları arasında bir paralellik görülmektedir. Karaciğer histopatoloji sonuçlarına bakıldığında; tüm gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Bu durumun deney süresinin kısa olmasıyla ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. Ancak, ZJ ekstraktının, karaciğer histopatoloji sonucu elde edememize rağmen, karaciğer biyokimyasal parametrelerinin sonucuna göre, DM ile artan karaciğer fonksiyon enzimlerinin ZJ kullanımı sonrası etkinliğinde azalmaya neden olduğunu tespit edilmiştir (Şekil 4.10. - 4.11. ve Tablo 4.9. - 4.10. - 4.11.).

Sonuç olarak, ZJ meyvesinin pankreas histopatoloji sonucunda elde edilen langerhans adacıklarındaki hücre sayısının kısmi düzeyde artırmasıyla antidiyabetik etkiye, böbrek histopatoloji sonuçlarıyla böbrek koruyucu etkiye ve karaciğer fonksiyon testlerinin istatistiksel sonuçlarına göre karaciğer koruyucu özelliğe sahip olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, DM'nin ön tedavi edilmesine yönelik elde ettiğimiz pozitif verilerin, özellikle insan çalışmaları başta olmak üzere, ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezden elde edilen verilerin biyokimyasal, istatistiksel ve histopatolojik bulgular çerçevesinde ZJ meyvesinin STZ ile DM oluşturulan sıçanlarda antidiyabetik, böbrek ve karaciğer koruyucu bazı özellikleri sahip olabileceği gösterilmiştir.

Antidiyabetik etki incelendiğinde; Pankreas histopatolojisi sonucuyla elde edilen verilerde, ZJ kullanılan Diyabet+Hünnap ile ZJ kullanılmayan Diyabet grubu ve ZJ kullanılan Hünnap grubu ile ZJ kullanılmayan Kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında, ZJ kullanılan gruptaki langerhans adacıklarının sayısında ZJ kullanılmayan grupta göre kısmi bir artış görülmüştür. Böbrek koruyucu etki incelendiğinde ise böbrek histopatoloji sonucuna göre; DM olan grupta böbrek fonksiyonlarının azaldığı ancak ZJ kullanımının bu durumun negatif etkisini azalttığı bulunmuştur. Karaciğer koruyucu etki incelendiğinde; karaciğer işlevi hakkında bilgi veren ALT ve AST istatistiksel düzeyleri, oluşturulan DM sonucunda arttığı ancak ZJ kullanımı sonrasında değerlerin azalmasıyla DM ön tedavisi için pozitif sonuçlar vermiştir.

Elde edilen veriler doğrultusunda bundan sonraki çalışmalarda ZJ meyvesinin ekstraksiyonu, mikrodalga destekli veya ultrasonik destekli yöntemler ile yapılabilir. DM oluşturulan sıçanlarda ZJ'nin farklı bir kısmı kullanılarak antidiyabetik etkisi incelenebilir. ZJ, toksik bir bitki olmadığı için deney hayvanlarına verilen doz artırılarak DM'ye olan etkisi incelenebilir. ZJ gibi bitki kökenli ilaçların etkisi daha uzun sonra gözlemlendiği için deney süresi bu bağlamda artırılabilir. Tip-1 DM modeli yerine, pankreasta bulunan β -hücrelerinde kısmi tahribata neden olan Tip-2 DM modeli oluşturularak ZJ'nin Tip-2 DM'ye etkisi araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Ahmed, D., Kumar, V., Verma, A., Gupta, P.S., Kumar, H., Dhingra, V.,...Sharma, M. (2014). Antidiabetic, renal/hepatic/pancreas/cardiac protective and antioxidant potential of methanol/dichloromethane extract of *Albizia Lebbeck* Benth. Stem bark (ALEx) on streptozotocin induced diabetic rats. *BMC complement Altern Med*. DOI: 10.1186/1472-6882-14-243.
- Andleeb, Z., Sadaf, C., Naeem, M., Masroor, A., and Tariq, A. (2019). A review of medicinal and aromatic plants and their secondary metabolites status under abiotic stress. *Journal of Medicinal Plants*, 7(3), 99-106.
- Banting, F.G., Best, C.H., Collip, J.B., Campbell, W.R. and Fletcher A.A. (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J*. 12:141-6.
- Bazak, R., Hourri, M., Achy, S.E., Hussein, W. and Refaat, T. (2014). Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature. *Mol. Clin. Oncol.* 2, 904908.
- Benwahhoud, M., Jouad, H., Eddouks, M. and Lyoussi, B. (2001). Hypoglycemic effect of *Suaeda fruticosa* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Rethnopharmacol.* 76:35-8.
- Bhatia, A. and Mishra, T. (2010). Hypoglycemic activity of *Ziziphus mauritiana* aqueous ethanol seed extract in alloxan-induced diabetic mice. *Pharmaceutical biology*, 48(6), 604-610.
- Bolzan, A.D. and Bianchi M.S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin. *Mutat Res.* 512: 121–134.
- Bouayed, J. and Bohn, T. (2010) Exogenous antioxidants-double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 3, 228–237.
- Buschard, K. and Rygaard J. (1978). T-lymphocytes transfer streptozotocin induced diabetes mellitus in mice. *Acta Pathol. Microbiol Scand.* C 86C, 277–82.
- Chandrashekhar, V.M., Ranpariya, V.L., Ganapaty, S., Parashar, A. and Muchandi, A.A. (2010). Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* L. against global model of ischemia in rats. *J. Ethnopharmacol.* 127, 645–651.
- Che, Y. and Zhang, Y.Q. (2011). Advances in the studies of chemical constituents of genus *Ziziphus*. *Nat Prod Res Dev.* 23:979–982.
- Chen, C., You, L.J., Abbasi, A.M., Fu, X., Liu, R.H. and Li, C. (2016). Characterization of polysaccharide fractions in mulberry fruit and assessment of their antioxidant and hypoglycemic activities in vitro. *Food & Function.* 7(1), 530-539.
- Chen, J., Li, Z., Maiwulanjiang, M., Zhang, W.L., Zhan, J.Y.X., Lam, C.T.W.,...Tsim, K.W.K. (2013). Chemical and biological assessment of *Ziziphus jujuba* fruits from China: different geographical sources and developmental stages. *J Agric Food Chem.* 61:7315–7324.
- Da Rosa, R.L., Nesello, L.A.N., Mariano, L.N.B., Somensi, L.B., Campos, A., Pinheiro, A.M.,...Da Silva, L.M. (2017). Gastroprotective activity of the methanol extract from peels of *Plinia edulis* (Vell.) Sobral fruits and its isolated triterpenes: maslinic and ursolic acids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 391:95–101.
- Ding, S.H., Wang, R.R., Wu, J.H., Dan, Y. and Hu, X.S. (2016). A review of the bioactive components and biological activities of *Ziziphus jujuba* Mill. Fruits. *Modern Food Sci Technol.* 32: 332–348, 321.

- Eizirik, D.L., Cardozo, A.K. and Cnop, M. (2008). The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 29:42–61.
- El-Kordy, E.A. and Alshahrani, A.M. (2015). Effect of genistein, a natural soy isoflavone, on pancreatic β cells of streptozotocin-induced diabetic rats: Histological and immunohistochemical study. *Journal of Microscopy and Ultrastructure.* 3(3), 108-119.
- Gao, Q.H., Wu, C. S. and Wang, M. (2013). The jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit: a review of current knowledge of fruit composition and health benefits. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(14), 3351-3363.
- Goldfine, A.B., Fonseca, V. and Shoelson S.E. (2011). Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes. *Clin Chem.* 57:162–167.
- Grover, J.K., Vats, V., Rahi, S.S. and Dawar, R. (2001). Traditional Indian antidiabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol.* 76:233-8.
- Guil-Guerrero, J.L., Delgado, A.D., Gonzalez, M.C.M. and Isasa M.E.T. (2004). Fatty acids and carotenes in some ber (*Ziziphus jujuba* Mill.) varieties. *Plant Foods Hum Nutr.* 59:23–27.
- Heinrich, M., Lardos, A., Leonti, M., Weckerle, C., Willcox, M., Applequist, W.,...Stafford, G. (2018). Best practice in research: consensus statement on ethnopharmacological field studies. *ConSEFS.J Ethnopharmacol.* 211:329–339.
- Hsieh, W., Lee, M., Lin, Y. and Liao, J. (2000). Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. *Journal of Ethnopharmacology.* 72: 20-23.
- Huang, Y.L., Yen, G.C., Sheu, F. and Chau, C.F. (2008). Effects of watersoluble carbohydrate concentrate from Chinese jujube on different intestinal and fecal indices. *J Agric Food Chem.* 56:1734–1739.
- Huang, Z.S. (2002). Chinese materia medica. *People's Medical Publishing House, Beijing.* pp, 427–428.
- Ignat, I., Volf, I. and Popa, V.I. (2011). A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chem.* 126:1821–1835.
- Jabłon'ska-Trypuc', A., Pankiewicz, W. and Czerpak, R. (2016). Traumatic acid reduces oxidative stress and enhances collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Lipids.* 51:1021–1035.
- Karlsen, A.E., Sparre, T., Nielsen, K., Nerup, J. and Pociot, F. (2001). Proteome Analysis-A Novel Approach to Understand The Pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus. *Dis Markers.* 17: 205-216.
- Kelly, M.A, Rayner, M.L., Mijovic, C.H. and Barnett, A.H. (2003). Molecular Aspects Of Type 1 Diabetes. *Mol Pathol.* 56: 1-10.
- Kim, J., Ha Quang Bao, T., Shin, Y.K. and Kim K.Y. (2018). Antifungal activity of magnoflorine against *Candida* strains. *World J Microbiol Biotechnol.* 34:167.
- King, A.J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 166:877-94.
- Koltover, V.K. (2017). Free radical timer of aging: from chemistry of free radicals to systems theory of reliability. *Curr Aging Sci.* 10:12–17.
- Kou, X., Chen, Q., Li, X., Li, M., Kan, C., Chen, B.,...Xue, Z. (2015). Quantitative assessment of bioactive compounds and the antioxidant activity of 15 jujube cultivars. *Food Chem.* 173:1037–1044.

- Kuliev, A.A. and Guseinova, N.K. (1974). The content of vitamin C, B1, B2 and E in some fruits. *Referativnyi Zhurnal*. 2: 69-73.
- Li, J.W., Fan, L.P. and Ding, S.D. (2011). Isolation, purification and structure of a new water-soluble polysaccharide from *Zizyphus jujuba* cv. Jinsixiaozao. *Carbohydrate Polymers*. 83(2), 477-482.
- Liu, G., Liu, X., Zhang, Y., Zhang, F., Wei, T., Yang, M.,...Zhao, Z. (2015). Hepatoprotective effects of polysaccharides extracted from *Zizyphus jujube* cv. Huanghetanzao. *International journal of biological macromolecules*, 76, 169-175.
- Liu, S.J., Tang, Z.S., Cui, C.L., Liu, H.B., Liang, Y.N., Zhang, Y. and Wang, M. (2015). Advances in studies on chemical constituents of *Zizyphus jujuba*. *J Yunnan Univ Trad Chin Med*. 38:96-100.
- Mahajan, R.T. and Chopda, M.Z. (2009). Phyto-Pharmacology of *Zizyphus jujuba* Mill – A Plant Review. *Phcog Rev*. Vol, 3, Issue 6, 320-329.
- Maritim, A.C., Sanders, R.A. and Watkins, J.B. (2003). Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *J Biochem Mol Toxicol*. 17: 24-38.
- Meigs, J.B., Shrader, P. and Sullivan, L.M. (2008). Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 359: 2208-19.
- Mukharjee, P.K., Mukharjee, K., Rajesh, M., Pal, M., and Saha, B.P. (2003). Evaluation of the wound healing Activity of Some Herbal Formulations. *Phytother. Res*. 17: 265-268.
- Noor, A., Gunasekaran, S., Manickam, A.S. and Vijayalakshmi, M.A. (2008). Antidiabetic activity of Aloe vera and histology of organs in streptozotocin-induced diabetic rats. *Current Sci*. 94 (8): 1070-1076.
- Onkamo, P., Vaananen, S. and Karvonen, M. (1999). Worldwide increase in incidence of Type I diabetes the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 42: 1395-403.
- Prentki, M. and Nolan, C.J. (2006). Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 116:1802-1812.
- Pushparaj, P., Tan, C.H. and Tan, B.K.H. (2000). Effects of *Averrhoa bilimbi* leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 72:69-76.
- Qiao, A., Wang, Y., Xiang, L., Zhang, Z. and He, X. (2014). Triterpenoids of sour jujube show pronounced inhibitory effect on human tumor cells and antioxidant activity. *Fitoterapia*. 98:137-142.
- Ren, L., Perera, C. and Hemar, Y. (2012). Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review. *Food & Function*. 3(11), 1118-1130.
- Rodriguez, V. J. and Rodriguez, V.L. (2017). Experimental and clinical pharmacology of *Zizyphus jujuba* Mills. *Phytotherapy Research*, 31(3), 347-365.
- Roep, B.O. and Atkinson, M. (2004). Animal models have little to teach us about type 1 diabetes. *Diabetologia*. 47:1650-6.
- Sarfaz, A., Ansari, S.H. and Porchezian, E. (2002). Antifungal activity of alcoholic extracts of *Zizyphus vulgaris* and *Acacia concinna*. *Hamdard Medicus. Bait al Hikmah Karachi Pak*. 14(15):42-45.
- Shah, A.H., Ai-Bekairi, A.M., Qureshi, S. and Ageel, A.M. (1989). *Zizyphus sativa* fruits: evaluation of some biological activities and toxicity. *Phytother Res*. 3:232-236.

- Shen, X.C., Tang, Y.P., Yang, R.H., Yu, L., Fang, T.H. and Duan, J.A. (2009). The protective effect of *Zizyphus jujube* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *J Ethnopharmacol.* 122:555–560.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 50:536-46.
- Theodorou, V., Fioramonti, J. and Bueno, L. (1996). Integrative neuroimmunology of the digestive tract. *Vet Res.* 27 (4-5), 427-442.
- Varlı, M., Hancı, H. ve Kalafat, G. (2020). Tıbbi ve aromatik bitkilerin üretim potansiyeli ve biyoyararlılığı. *Research Journal of Biomedical and Biotechnology*, 1(1), 24-32.
- Wang, B. (2011). Chemical characterization and ameliorating effect of polysaccharide from Chinese jujube on intestine oxidative injury by ischemia and reperfusion. *Int J Biol Macromol.* 48:386–391.
- Wang, B.N., Liu, H.F., Zheng, J.B., Fan, M.T. and Cao, W. (2011). Distribution of phenolic acids in different tissues of jujube and their antioxidant activity. *J Agric Food Chem.* 59:1288–1292.
- Wang, D.Y., Zhao, Y., Jiao, Y.D., Yu, L.H., Yang, S. and Yang, X.B. (2012). Antioxidative and hepatoprotective effects of the polysaccharides from *Zizyphus jujube* cv. Shaanbeitanzao. *Carbohydr Polym.* 88:1453–1459.
- Wang, G.Q. (2014). National compilation of Chinese herbal medicine, vol 1. *People's Medical Publishing House, Beijing*. pp 40–42.
- Wang, Y.J., Liu, X.Q., Zhang, J.Z., Liu, G.P., Liu, Y. and Wang, K.M. (2015). Structural characterization and in vitro antitumor activity of polysaccharides from *Zizyphus jujuba* cv. Muzao. *RSC Advances.* 5(11), 7860-7867.
- Wu, K.K. and Huan, Y. (2008). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol.* doi: 10.1002/0471141755.ph0547s40.
- Xu, M.Y., Lee, S.Y., Kang, S.S. and Kim, Y.S. (2014). Antitumor activity of Jujuboside B and the underlying mechanism via induction of apoptosis and autophagy. *J Nat Prod.* 77:370-376.
- Yan, J. K., Wang, W. Q. and Wu, J. Y. (2014). Recent advances in *Cordyceps sinensis* polysaccharides: Mycelial fermentation, isolation, structure, and bioactivities: A review. *Journal of Functional Foods.* 6, 33-47.
- Yu, L., Jiang, B.P., Luo, D., Shen, X.C., Guo, S., Duan, J.A. and Tang, Y.P. (2012). Bioactive components in the fruits of *Zizyphus jujuba* Mill. against the inflammatory irritant action of Euphorbia plants. *Phytomedicine.* 19:239–244.
- Yue, Y., Wu, S. C., Zhang, H. F., Zhang, X. Y., Niu, Y. H. and Cao, X. Q. (2014). Characterization and hepatoprotective effect of polysaccharides from *Zizyphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou sarcocarp. *Food and Chemical Toxicology.* 74, 76–84.
- Zhao, Y., Yang, X.B., Ren, D.Y., Wang, D.Y. and Xuan, Y. (2014). Preventive effects of jujube polysaccharides on fructose-induced insulin resistance and dyslipidemia in mice. *Food & Function.* 5(8), 1771-1778.

ÖZGEÇMİŞ

| | |
|--------------------------------------|--|
| Kişisel Bilgiler | |
| Adı Soyadı | Mustafa ASLAN |
| Eğitim | |
| Lise | Bigadiç Anadolu Lisesi (2011) |
| Lisans | İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2017) |
| Yüksek Lisans | Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı (2022) |
| Yabancı Dil Bilgisi | |
| İngilizce | İyi derecede |
| Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar | |
| Kuruluş Adı | Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği |

EKLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|------------------------|
| EK-1. Bap Proje Kabul Sözleşmesi..... | 51 |
| EK-2. Etik Kurul Onay Formu..... | 53 |





T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ
SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2020/090

MADDE 1: Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen 2020/090 no' lu, "Hünnap (Zizyphus jujuba Mill.) Meyvesinin Deneysel Tip-2 Diyabet Üzerine Etkisi" isimli projenin, Bilimsel Araştırma Projeler Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Balıkesir Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof.Dr. Turgut KILIÇ ile proje yürütücüsü Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI arasında aşağıda belirlenen koşullarla işbu sözleşme imzalanmıştır.

MADDE 2: Proje yürütücüsü, projenin Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi ve bu sözleşme hükümlerinde öngörülen amaç, kapsam, süre ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi ve sonuçlandırılmasından sorumludur.

MADDE 3: Desteklenmesi kabul edilen projenin amaç, kapsam, süre, program, yardımcı araştırmacılar ve bütçesinde yapılacak değişiklikler, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun kararıyla mümkündür.

MADDE 4: Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında alınan demirbaşlar bölüm ayniyat mutemetlerine zimetlenir. Adı geçen demirbaş ürününün proje bitim tarihinden itibaren 1 (bir) ay içerisinde iade edilmesinden proje yürütücüsü sorumlu olup, iade işleminin belirlenen süre içerisinde yapılmamasının sonucunda proje yürütücüsü ürün bedelini karşılayacağını kabul eder.

MADDE 5: Proje yürütücüsü, aşağıdaki tarihlerde ara ve sonuç raporlarını istenilmeden teslim etmek zorundadır :

- 1.Ara Rapor - 19-06-2020 - 18-12-2020
- 2.Ara Rapor - 19-12-2020 - 18-06-2021
- 3.Ara Rapor - 19-06-2021 - 18-12-2021
- Sonuç Raporu - 19-12-2021 - 18-06-2022

Ayrıca istenildiğinde proje ile ilgili ayrıntılı bilgileri ve kayıtları Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna vermekle yükümlüdür. Ara Raporlarının, kabul edilebilir mazeret bildirmeksizin bu sözleşme ile belirlenen tarihlerde teslim edilmemesi halinde proje yürütücüsüne ödeme yapılmaz bu durumda Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu projeyi iptal edebileceği gibi proje yürütücüsünün değiştirilmesine de karar verebilir.

Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen projeler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun ve / veya bu komisyonun belirleyeceği proje izleyicileri tarafından yerinde incelenebilir; proje yürütücüsü izleyicilere istenilen her türlü belgeyi vermekle yükümlüdür.

MADDE 6: Proje yürütücüsü, sonuçlanan projenin tüm yönlerini ve sonuçlarını kapsayan Kesin raporunu sözleşme tarihinin sona ermesinden itibaren dört ay içinde Bilimsel Araştırma Projeleri Birim'nce hazırlanmış olan "Kesin Raporu" formatına uygun olarak Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine vermekle yükümlüdür.Kesin Raporun kabul edilen sürede sunulmaması veya kabul edilebilir bir mazeret bildirilmemesi halinde proje iptal edilir.

Bilimsel Araştırmalar dâhilinde sunulan "Kesin Raporu" Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından incelendikten sonra kabul edilebilir veya gerekli düzeltmelerin yapılması istenebilir. Yapılan değişikliklerden sonra Kesin Raporu yeniden değerlendirilir. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından Kesin Raporda yapılması istenilen değişiklikler için tanınan süre azami proje süresinin kullanılmış olması halinde 2 ayı geçmez.

MADDE 7: Proje yürütücüsünün gerçekçi gerekçeler sunması koşuluyla, projeye en fazla toplam bütçesinin %50'si kadar ek ödenek ve / veya 1 yıla kadar ek süre verilmesi konusu Komisyon tarafından değerlendirilebilir.

MADDE 8: Proje yürütücüsü, tamamlanan proje ile ilgili veri, kayıt ve dokümanları en az 10 yıl saklamak zorundadır.

MADDE 9: Proje yürütücüsü, proje ile ilgili verileri ve bulguları, yayınladığı her türlü yazı, makale ve sunduğu bildirilerde "Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmiştir." ibaresini belirtmek zorundadır.

MADDE 10: Proje ile ilgili çalışmaların sürdürülmesinde, işyeri ve proje personeli yönünden çalışmanın gerektirdiği her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından proje yürütücüsü sorumludur.

MADDE 11: Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunca desteklenmek suretiyle ele alınan bu projenin sonucunda 17.7.1963 tarih ve 278 sayılı Kanunun 2/a maddesine göre bir ihtira meydana gelirse bu ihtira aynı kanunun 21. maddesi uyarınca Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonuna ait olacaktır. Ancak Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunun bu ihtiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edeceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'u ihtirayı yapan veya yapanlara verilecektir.

MADDE 12: Projeden elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Balıkesir Üniversitesine aittir.

MADDE 13: Proje kapsamında alınan araç-gereç vb. Üniversitemiz Öğretim Elemanlarının kullanımına açıktır.

MADDE 14: Bu sözleşme ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve ödeme planı bilimsel araştırma projeleri ödeneklerinin nakit akışında meydana gelebilecek kısıntıların neden olacağı aksamalar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bu nedenle taraflar sorumlu tutulamazlar.

MADDE 15- Lisansüstü Öğrenim Araştırma projelerinden tez basımı dışında, bir (1) yıl içinde yayın yapılmadığı takdirde, tez yürütücüsü tezi yapanında adının geçmesi koşuluyla tezden yayın hazırlamak hakkına da sahiptir.

MADDE 16- Projeler kapsamında alınan makine ve teçhizat için ayrıca oda, derslik, laboratuvar vb. gibi yerler talep edilmeyecektir.

MADDE 17- Projeyi desteklemek amacıyla Balıkesir Üniversitesi tarafından 2020 yılı için; **TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI** : 6.757,00 TL, **diğer Hizmet Alımları** : 1.240,00 TL, olmak üzere toplamda **7.997,00 TL** ödenek sağlanacaktır.

MADDE 18- .../.../2020 tarihinde taraflarca imzalanan bu sözleşmenin yürürlük süresi 18 aydır. Proje yürütücüsüne ek süre verilmesi halinde bu sözleşme ek sürede de geçerli olup, ayrı bir sözleşme imzalanmaz.

MADDE 19- Proje kapsamındaki, yazışmalar, ara rapor, sonuç raporu, harcama işlemleri ve takibinde tüm sorumluluk proje yürütücüsüne ait olup, bu işlemlerden doğabilecek hata ve zararlar proje yürütücüsü tarafından karşılanır.

MADDE 20- Sözleşme giderleri Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ödenir.

MADDE 21- Anlaşmazlık halinde yetkili merci Balıkesir Mahkeme ve İcra Daireleridir.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
adına

Prof.Dr. Turgut KILIÇ
Rektör Yardımcısı

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI
Öğretim Üyesi



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU

| | | | |
|--------------------------|------------------------------------|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN ADI | "Hünnap (<i>Zizyphus jujuba</i> Mill.) Meyvesinin Deneysel Tip-1 Diyabet Üzerine Etkisi" | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU | Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI BAÜN Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD. | |
| | YARDIMCI ARAŞTIRICILAR | Y.Lisans Öğrencisi Mustafa Aslan Prof. Dr. Adnan Adil Hişmioğulları Dr. Öğr. Üyesi Serpil Paksoy | BAÜN Veteriner Fakültesi BAÜN Tıp Fakültesi BAÜN Tıp Fakültesi |
| | ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ | Yüksek Lisans | |
| | ARAŞTIRMANIN SÜRESİ | 01/06/2020 – 31/12/2020 | |
| | KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI | SIÇAN – 36 ADET | |

| DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER | Belge Adı | Tarihi |
|---------------------------------|----------------------|------------|
| | HADYEK BAŞVURU FORMU | 20/09/2021 |

| | | |
|------------------------|---|---------------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No : 2021/8-6 | Tarih : 30.09.2021 |
| | Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. | |

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

| Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyelığı | Uzmanlık Dalı | Kurumu | İlişki (*) | İmza |
|---|-----------------------------------|------------------------|---|------|
| Doç. Dr. Elif AKSÖZ Başkan | Tıbbi-Farmakoloji | Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Prof. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı | Tıbbi- Fizyoloji | Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye | Veteriner - Mikrobiyoloji | Veteriner Fakültesi | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye | Moleküler Biyoloji ve Genetik | Fen Edebiyat Fakültesi | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Doç. Dr. Muharrem EROL Üye | Veteriner Cerrahi | Veteriner Fakültesi | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye | Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon | Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Hacer ERDEN Üye | Sivil Toplum Kuruluş Üyesi | Ev Hanımı | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Mehmet UÇAR Üye | Sivil Üye | Emekli | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye | Veteriner Hekim | BAUNDEHAM | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | |

(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılardan birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurul görüşmesine katılmaz.

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Yeri: Denev Hayvanları Üretim Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi Toplantı Salonu
Toplantı Tarihi: 30 Eylül 2021
Toplantı Saati: 13:00
Toplantı Sayısı: 2021/8

Balıkesir Üniversitesi Hayvan Denevleri Yerel Etik Kurulu 30 Eylül 2021 tarihinde Başkan Doç. Dr. Elif AKSÖZ Başkanlığında toplandı.

KARAR :6

Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI'nın, "*Hünnap (Zizyphus jujuba Mill.) Meyvesinin Deneysel Tip-1 Diyabet Üzerine Etkisi*" isimli projesinin görüşülmesine geçildi.

Görüşme Sonunda; proje dosyasının etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ÜYELERİ
(İMZA)

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Elif AKSÖZ
BAŞKAN



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

