



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



HÜNNAP EKSTRAKTI İLE LEVAN'IN
SAĞLIKLI VE TİP-2 DİYABETLİ RATLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

SERKAN KORKUT

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.08



BALIKESİR
2023

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HÜNNAP EKSTRAKTI İLE LEVAN'IN
SAĞLIKLI VE TİP-2 DİYABETLİ RATLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

SERKAN KORKUT

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ŞAHVER EGE HİŞMİOĞULLARI

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.08

Proje No: 2023/003 - Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2023



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde **Serkan KORKUT** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

“HÜNNAP EKSTRAKTI İLE LEVAN’IN SAĞLIKLI VE TİP-2 DİYABETLİ RATLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ”

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

DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28 /11 / 2023

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Songül SONAL
Uludağ Üniversitesi
(Başkan)

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

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ
Uludağ Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Ersoy BAYDAR
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Doktora Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 28/12/2023 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Ziya İLHAN
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.**

28/12/2023

İmza

Serkan KORKUT

İTHAF

Sevgili eşim ve tatlı kızlarıma...

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 SayınDr. Öğr. Üyesi **Oğuzhan KORKUT**'a,

BAÜN Tıp Fakültesi'nden hocalarım; Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın **Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI**, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Serpil PAKSOY**'a; Marmara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü'nden Sayın **Prof. Dr. Ebru TOKSOY ÖNER**'e; BAÜN Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın **Doç. Dr. Ayşe Ebru BORUM**'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Ersoy BAYDAR**'a, BAÜN 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, çok sevdiğim aileme sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fonksiyonel Gıda.....	3
2.2. Hünnap	3
2.3. Levan	6
2.4. Laktik Asit Bakterileri (LAB).....	7
2.5. Fenolik Bileşikler.....	7
2.5.1. Flavonoid Bileşikler.....	8
2.6. Polisakkaritler.....	8
2.7. Diabetes mellitus	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Gereç	10
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar	10
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	10
3.1.3. Hünnap	11
3.1.4. Levan	12
3.1.5. Deney Hayvanları	12
3.2. Yöntem	12
3.2.1. Hünnap Ekstraktının Hazırlanması.....	12
3.2.2. T2DM Oluşturulması.....	13
3.2.3. Çalışma Modeli.....	14
3.2.4. Numune Alma ve Analizler	14
3.2.5. İstatistiksel Analizler	16
4. BULGULAR	17

4.1. Genel Bulgular	17
4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	20
4.2.1. Diyabet Parametreleri.....	23
4.2.2. Böbrek Fonksiyon Parametreleri.....	25
4.2.3. Karaciğer Fonksiyon Parametreleri.....	26
4.2.4. Diğer Biyokimyasal Parametreler.....	28
4.3. Hemogram Analiz Sonuçları	31
4.4. Mikrobiyolojik Analiz Sonuçları.....	47
4.5. Histopatolojik Bulgular.....	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ.....	65
EKLER.....	66
EK-1. Etik Kurul Onay Formu	66
EK-2. BAP Proje Kabul Sözleşmesi	67

ÖZET

HÜNNAP EKSTRAKTI İLE LEVAN'IN SAĞLIKLI VE TİP-2 DİYABETLİ RATLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Hünnap meyvesi, antidiyabetik amaçla yaygın bir geleneksel kullanıma sahiptir. Levan ise uzun ömür getirdiğine inanılan geleneksel bir Japon yemeği olan 'natto' ile özdeşleşmiştir. Fakat her ikisinin de etki mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. *Diabetes mellitus*, hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı; hünnap ve levan'ın tek tek ve beraber kullanıldıklarında, Tip-2 DM'a karşı koruyucu veya tedavi edici etkinliğini araştırmaktır.

Bu tezde, ortalama 300 - 400 g ağırlığında 56 adet erkek Wistar ırkı sıçan kullanılmıştır. Streptozosin (STZ) modeli ile T2DM oluşturulan 4 diyabet ile 4 sağlıklı hayvan grubunda (toplamda 8 grup); levan ve hünnap ekstraktları, ayrı ayrı veya birlikte, 21 gün süreyle verilerek oluşturdukları etkiler *in vivo* incelenmiştir.

Deney süresince, deneklerin canlı ağırlık ve kan glukoz düzeyleri ölçülmüştür ve son günde (21.gün) tüm sıçanlardan kan numuneleri alınmış, sonrasında biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Karaciğer, böbrekler, pankreas alınarak histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. T2DM oluşturulan grupta, belirgin bir kan glukoz düzeyi artışı ve canlı ağırlık kaybı gözlemlenmiştir.

Hünnap ekstraktı ve levan, sağlıklı deneklerde anlamlı ölçüde kan glukoz değerini azalttığı, diyabetli gruplarda ise hünnap'ın hipoglisemik etki göstermediği, levan'ın da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düzeyde düşük etkili olduğu tespit edilmiştir.

Hünnap ve levan'ın prebiyotik etkinliğe sahip oldukları, birlikte verildiklerinde ise bu yönde daha güçlü bir etkinlik gösterdikleri laktik asit bakterilerinin (LAB) ürediğini teyit eden mikrobiyolojik analizler ile gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hünnap (*Zizyphus jujuba* Mill.), levan, streptozosin, tip-2 diyabet.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF JUJUBE EXTRACT AND LEVAN ON HEALTHY AND TYPE-2 DIABETIC RATS

Jujube fruit has widespread traditional use for antidiabetic purposes. On the other hand, levan attracts attention with 'natto' which is a traditional Japanese food believed to bring long life. However, both the mechanism of action have not been clarified yet. *Diabetes mellitus* is a metabolic disease characterized by hyperglycemia. The aim of this study is to investigate the protective or therapeutic effectiveness of jujube and levan against Type-2 *Diabetes mellitus* (T2DM), when used individually or combined.

In this thesis, 56 male Wistar breed rats with an average weight of 300 - 400 g were used. Four diabetic groups that were made by Nicotinamide/Streptozocin (STZ) model and 4 healthy animal groups (total 8 groups) were the subjects of the experiments. Levan and jujube extracts were administrated separately or together for 21 days beginning from the first day and their effects were examined *in vivo*.

During the experiment, the live weight and blood glucose levels of the subjects were measured and on the last day (day 21), blood samples were taken from all rats, and then biochemical parameters were examined. The livers, kidneys and pancreases were taken and evaluated histopathologically. The significant increase in blood glucose levels and body weight loss were observed in the T2DM group.

The jujube extract and levan reduced blood glucose levels significantly in healthy individuals. On the other hand, the jujube extract did not made any hypoglycemic effect in diabetic groups and levan was found to have a slight effect that was not statistically significant.

The jujube extract and levan have prebiotic activities and their effects stronger when administrated together that was determined by lactic acid bacteria (LAB) identification which showed via microbiological analysis.

Key Words: *Jujube (Zizyphus jujuba Mill.), levan, streptozocin, type-2 diabetes.*

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AI	: Aterojenik İndeks
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BA	: Bazofil
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
EO	: Eozinofil
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HOMA-IR	: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi
HOMA- β	: β -hücre fonksiyonunun homeostaz modeli değerlendirmesi
IQR	: Çeyrekler açıklığı
LAB	: Laktik asit bakterileri
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LYN	: Lenfosit
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobin
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MO	: Monosit
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
NEU	: Nötrofil
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
NRBC	: Çekirdekli eritrosit
PCT	: Prokalsitonin testi

PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PLT	: Trombosit
RBC	: Eritrosit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RDW-SD	: Eritrosit boyutlarının standart sapması
STZ	: Streptozosin
T2DM	: Tip 2 <i>Diabetes mellitus</i>
TG	: Total trigliserid
TP	: Total protein
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WBC	: Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 4.1. Tüm Grupların Zamana Göre Ortalama Vücut Ağırlıklarının Değişimi...	18
Şekil 4.2. Tüm Grupların 21. Gündeki Ortalama Vücut Ağırlıkları.....	19
Şekil 4.3. Tüm Grupların 21. Gün İnsülin Düzeyleri.....	23
Şekil 4.4. Tüm Grupların 21. Gün HbA1c Düzeyleri.....	23
Şekil 4.5. Tüm Grupların 21. Gün Glukoz Düzeyleri.....	24
Şekil 4.6. Tüm Grupların 21. Gün HOMA-IR Düzeyleri.....	25
Şekil 4.7. Tüm Grupların 21. Gün Üre Düzeyleri.....	25
Şekil 4.8. Tüm Grupların 21. Gün Kreatinin Düzeyleri.....	26
Şekil 4.9. Tüm Grupların 21. Gün AST düzeyleri.....	27
Şekil 4.10. Tüm Grupların 21. Gün ALT düzeyleri.....	27
Şekil 4.11. Tüm Grupların 21. Gün Kolesterol Düzeyleri.....	28
Şekil 4.12. Tüm Grupların 21. Gün HDL Düzeyleri.....	29
Şekil 4.13. Tüm Grupların 21. Gün VLDL Düzeyleri.....	29
Şekil 4.14. Tüm Grupların 21. Gün Direkt LDL Düzeyleri.....	30
Şekil 4.15. Tüm Grupların 21. Gün Total Protein Düzeyleri.....	30
Şekil 4.16. Tüm Grupların 21. Gün Trigliserid Düzeyleri.....	31
Şekil 4.17. Tüm Grupların 21. Gün Lökosit Değerleri.....	35
Şekil 4.18. Tüm Grupların 21. Gün Nötrofil Yüzdesi Değerleri.....	35
Şekil 4.19. Tüm Grupların 21. Gün Nötrofil Değerleri.....	36
Şekil 4.20. Tüm Grupların 21. Gün Lenfosit Yüzdesi Değerleri.....	37
Şekil 4.21. Tüm Grupların 21. Gün Lenfosit Değerleri.....	37
Şekil 4.22. Tüm Grupların 21. Gün Nötrofil Lenfosit Oranı Değerleri.....	38
Şekil 4.23. Tüm Grupların 21. Gün Monosit Yüzdesi Oranı Değerleri.....	38
Şekil 4.24. Tüm Grupların 21. Gün Monosit Değerleri.....	39
Şekil 4.25. Tüm Grupların 21. Gün Eozinofil Yüzdesi Değerleri.....	39
Şekil 4.26. Tüm Grupların 21. Gün Eozinofil Değerleri.....	40
Şekil 4.27. Tüm Grupların 21. Gün NRBC Yüzdesi Değerleri.....	40
Şekil 4.28. Tüm Grupların 21. Gün NRBC Değerleri.....	41
Şekil 4.29. Tüm Grupların 21. Gün Eritrosit Değerleri.....	41
Şekil 4.30. Tüm Grupların 21. Gün Hemoglobin Değerleri.....	42

Şekil 4.31. Tüm Grupların 21. Gün Hematokrit Değerleri.....	42
Şekil 4.32. Tüm Grupların 21. Gün MCV Değerleri.....	43
Şekil 4.33. Tüm Grupların 21. Gün MCH Değerleri.....	43
Şekil 4.34. Tüm Grupların 21. Gün MCHC Değerleri.....	44
Şekil 4.35. Tüm Grupların 21. Gün Eritrosit Dağılım Genişliği Değerleri.....	44
Şekil 4.36. Tüm Grupların 21. Gün RDW-SD Değerleri.....	45
Şekil 4.37. Tüm Grupların 21. Gün Trombosit Değerleri.....	45
Şekil 4.38. Tüm Grupların 21. Gün Ortalama Trombosit Hacmi Değerleri.....	46
Şekil 4.39. Tüm Grupların 21. Gün Ortalama Prokalsitonin Değerleri.....	46
Şekil 4.40. Tüm Grupların 21. Gün Ortalama Trombosit Dağılım Genişliği Değerleri.....	47
Şekil 4.41. Kontrol Grubu Böbrek, Karaciğer ve Pankreas Dokusu.....	51
Şekil 4.42. Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Glomerüler Değişiklikler.....	51
Şekil 4.43. Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Tubülo-İnterstisyel Değişiklikler.....	52
Şekil 4.44. Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Karaciğerde Görülen Değişiklikler.....	52
Şekil 4.45. Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Pankreasta Görülen Değişiklikler.....	53
Şekil 4.46. Diyabet+Hünnap+Levan Grubunda Pankreasta Görülen Değişiklikler.....	53

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Hünnap Ekstraktının Toplam Antioksidan, Toplam Oksidan ve Flavonoid Seviyeleri.....	5
Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar.....	10
Tablo 3.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar.....	11
Tablo 4.1. Tüm Gruplara Ait Vücut Ağırlıklarının Zamanla Değişimi	18
Tablo 4.2. Tüm Grupların 21. Gün Biyokimyasal Değişkenlerine Ait Analiz Sonuçları.	20
Tablo 4.3. Sağlıklı Grupların 21. Gün Biyokimyasal Değişkenlerine Ait Analiz Sonuçları.	21
Tablo 4.4. Kontrol Grubu ve Diyabetli Grupların Biyokimyasal Değişkenlerine Ait Analiz Sonuçları.....	22
Tablo 4.5. Sağlıklı Grupların 21. Gün Hemogram Değerlerine Ait Analiz Sonuçları.....	32
Tablo 4.6. Kontrol Grubu ve Diyabetli Grupların 21. Gün Hemogram Değerlerine Ait Analiz Sonuçları.....	34
Tablo 4.7. Sağlıklı Gruplarda Dışkı Örneklerinin Mikrobiyolojik Analiz Sonuçları.....	48
Tablo 4.8. Diyabetli Gruplarda Dışkı Örneklerinin Mikrobiyolojik Analiz Sonuçları.....	49

1. GİRİŞ

Kronik metabolik hastalıkların tümü, canlıların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve yaşam süresince devam eden önemli birer sorundur. Oksidatif stres, lipid profilinde düzensizlik, hiperglisemi gibi temel metabolik düzensizlikler; kalp-damar hastalıkları, diyabet, çoklu organ yetmezliği, tümöral oluşumlar ve yaşlanma ile yakından ilgilidir (Beulens ve ark., 2022; Khalid ve ark., 2022).

Diyabet, Dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturan kronik metabolik bir hastalıktır. Hayvanlar aleminde ise bu hastalık, karnivorlarda ve özellikle de evcil kedi ve köpeklerde sıkça görülmektedir. İleri glikasyon ürünleri ile çeşitli organ yetmezliklerine yol açabilen T2DM, kronik hastalıklara tipik bir örnektir. Diyabet, hiperglisemi ile karakterize çok faktörlü bir hastalık olup reaktif oksijen ürünlerini temizleyen enzimlerde yetersizlik ve yüksek oksidatif stres sonucu pankreasın β -hücrelerinde oluşan hasar ile karakterizedir. Hiperglisemi, birçok organ ve sistemde, genellikle ciddi bir doku hasarına neden olarak kronik komplikasyonlara da yol açmaktadır (Singh ve ark., 2001). Bu nedenle de oksidatif metabolizmayı destekleyen, hiperglisemi ve diyabet-ilişkili kronik komplikasyonları engelleyecek tedavi arayışları kritik bir öneme sahiptir. Geleneksel beslenme aracılı şifa arayışlarından yola çıkılarak araştırılmakta olan hünnap ve levan polisakaritleri, yapılan çalışmalarda gösterdikleri metabolik etkileri ile dikkat çekmektedir (Dahech ve ark., 2011; Kawabata ve ark., 2017).

Bu tezin amacı; sağlıklı ve T2DM'li ratlarda, hünnap ekstraktı ve levan'ın, ayrı ayrı ve birlikte kullanıldıklarında, T2DM'a karşı koruyucu veya tedavi edici etkinliğini araştırmak, önemli fonksiyonel özellikleri hakkında bulgular ortaya koymaktır. Her iki maddenin de belirli dozlarda gavaj aracılığıyla 21 gün süreyle verilmesi sonucunda oluşturdukları etkiler *in vivo* incelenmiştir. Bu süreçte; diyabet parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametreleri ve diğer önemli biyokimyasal parametreler üzerinde etkilerinin ölçülmesi, glikoz metabolizması

zerindeki değişikliklerin ve canlı ağırlık artışının izlenmesinin yanında, çeşitli dokulara (karaciğer, böbrek ve pankreas) olan etkileri, prebiyotik etkilerinin saptanması, ayrıca intestinal mikroflora ve probiyotik bakteri miktarı üzerinde yapacakları değişikliklerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fonksiyonel Gıda

Fonksiyonel gıdalar; temel besin ihtiyacını karşılamanın ötesinde, sağlığı koruyucu veya hastalıkları önleyici etkileri bulunan ve organizma üzerinde fizyolojik faydalar sağlayan gıda maddeleri olarak tanımlanabilir. 1980'li yıllarda, ilk kez Japonya'da, besleyici özelliğinin yanısıra, belirli vücut fonksiyonlarına yardımcı olan bileşenlere sahip yiyecekler için 'fonksiyonel gıda' tanımı kullanılmış ve fonksiyonel gıdaların belirlenmesi için özel düzenleyici onay süreçleri uygulanmaya başlanmıştır (Kaur ve Das, 2011). Fonksiyonel gıdalar, sağlığa yararlı biyo-etkin unsurları kapsayan gıdalardır; dolayısıyla bitkisel veya hayvansal kaynaklı olabilirler. Diğer yandan, bu gıdalar doğal ve güvenilir olmalı, alerjik ve toksik etkileri bulunmamalıdır. Fonksiyonel gıdalar; karotenoidler, polisakkaritler, yağ asitleri, fenolik maddeler, fitosteroller, prebiyotikler ve probiyotikler gibi farklı fonksiyonel bileşenlere sahip olabilirler (Abuajah ve ark., 2015).

2.2. Hünnap

Hünnap (*Ziziphus jujuba*), *Rhamnaceae* ailesine ait olup *Ziziphus* türlerinin en önemlisidir. Yetiştği bölgeye göre, erişkin boyutu 6 ila 9 m arasında değişen dayanıklı gövdeye sahip bir ağaçtır. Ağaçları, yarı yaprak dökken ve çok dallı yapıdadır. Kabuğu ise boylamasına derin oluklara sahiptir ve grimsi kahverengi ya da kırmızımsı renklidir. Hünnap ağacı, farklı toprak tiplerine ve iklimlere iyi uyum sağlar. 0 ile 2.000 m arasındaki rakımda veya pH'sı 5,5 ila 8,5 arası toprakta yetişebilir. Yazın 48,9°C sıcaklığı bile tolere edebilir ve kışın da -30°C soğuğa dayanabilir. Sezonunun geç başlaması nedeniyle de geç don riskinden büyük oranda kaçınır ve nadiren mahsul kaybına uğrar. Ağaçlar, düşük yağış koşullarında hayatta kalabilir, ancak daha iyi meyve ve meyve kalitesi için daha fazla yağış veya ek sulamaya ihtiyaç gösterir. Hünnap üretimi için kök filizleri kullanılabilir ya da ekşi

hünnap anaçları üzerine aşılama yapılabilir. En yaygın kullanılan çoğaltma yöntemi ise aşılama değildir. Hünnap, sert çekirdekli bir meyvedir ve ortasındaki tek çekirdekli kısımda, 2 adete kadar tohum içerir. Meyvesi, yumurtalık ve nektar diskten oluşur. Meyve büyüklüğü, çeşidine bağlı olarak başparmak büyüklüğünden golf topuna kadar değişir. Meyve şekli yuvarlak, oval, elma benzeri veya anormal şekilli olabilir (Mahajan ve Chopda, 2009; Sun ve ark., 2011; Yao, 2013)

Hünnap, biyolojik olarak etkin bileşenleri sayesinde, tarih boyunca çeşitli coğrafyalarda şifa kaynağı olarak kullanılmıştır. Biyolojik olarak etkin olan ana bileşenleri; polisakkaritler, fenolik bileşikler (flavonoidler), triterpenik asitler ve C vitamini (Guo ve ark., 2010; San ve Yıldırım, 2010; Wang ve ark., 2016). Hünnap meyvesinin fitokimyasal inceleme sonuçları; antioksidan, antitümöral, anti-inflammatuvar, obezite önleyici, immunstimülan, sinir dokusu ve karaciğeri koruyucu gibi önemli biyolojik etkilere sahip olduklarını göstermektedir (Chen ve ark., 2014; Chen ve ark., 2017; Cui ve ark., 2014; Gao ve ark., 2013; Ji ve ark., 2017; Ji ve ark., 2018; Wang ve ark., 2015; Yue ve ark., 2015).

Hünnap meyvesinin en önemli etkinliğe sahip bileşenleri ise polisakkaritlerdir. Polisakkaritlerin antioksidan etkileri; kimyasal ve yapısal özellikleriyle yakından ilişkilidir (Sülfat, amino, hidroksil ve karboksil gibi spesifik fonksiyonel gruplar). Saflaştırılmış fraksiyonlarının antioksidan kapasitesi, ham polisakkarite kıyasla önemli ölçüde azalmaktadır. Bu durum ise fenolik bileşikler, tokoferol veya pigmentler gibi diğer fitokimyasalların, saflaştırma işlemiyle azalmasına bağlı olabilir. Molekül ağırlığı, monosakkarit içeriği, suda çözünürlük kabiliyetleri ve asidik bileşenler de antioksidan etkinliği etkilemektedir (Ji ve ark., 2018; Wang ve ark., 2015).

Hünnap üzerinde yapılan çalışmalar, özellikle antioksidan ve antidiyabetik etki konusunda dikkat çekicidir (Wang ve ark., 2011; Gask ve ark., 2016). Hünnap çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre; serum glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL) seviyelerini önemli ölçüde azaltmaktadır. Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol seviyesini (HDL), insülin direnci (HOMA-IR) ve β - hücre işlevinin (HOMA- β) homeostatik modeli değerlendirmesi sonuçlarını da

belirgin şekilde iyileştirmiş ve yüksek fruktozlu suya maruz bırakılan farelerin aterojenik indeksini (AI) azaltmıştır (Zhao ve ark., 2014). Hünnaptan elde edilen triterpenoidlerin ise iskelet kası hücrelerinde glukoz alım etkinliğini artırdığı bildirilmiştir (Kawabata ve ark., 2017). Ayrıca hünnap ekstraktının oksidatif stres, karaciğer ve gastrointestinal sistem üzerinde koruyucu ve antitümoral etkinlikleri de çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm bu etkiler, T2DM kaynaklı sorunların giderilmesiyle yakından ilişkilidir (Li ve ark., 2007; Mahajan ve Chopda, 2009).

Çalışmamızda kullanılan hünnap ekstraktına ait toplam antioksidan, toplam oksidan ve flavonoid seviyeleri, **Tablo 2.1.**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Hünnap Ekstraktının Toplam Antioksidan, Toplam Oksidan ve Flavonoid Seviyeleri (Aydın, B. K., 2023)

		Ortalama Değerler
Toplam Antioksidan Seviyesi	Su ekstraksiyonu	0.96 µmol/L
	Etilalkol ekstraksiyonu	2.87 µmol/L
Toplam Oksidan Seviyesi	Su ekstraksiyonu	11.25 µmol/L
	Etilalkol ekstraksiyonu	77.86 µmol/L
Flavonoid	Su ekstraksiyonu	0.71 µg/ml
	Etilalkol ekstraksiyonu	2.24 µg/ml

2.3. Levan

Levan, β -2,6 bağlantılı bir fruktoz homopolimeri olup birçok bitkisel ve mikrobiyal üründe bulunmaktadır. *Levansükraz* enzimi, farklı bakteri türlerinin sükröz fermentasyonu sırasında levan oluşturabilmesinden sorumludur. Levan, amorf veya mikrokristal, beyaz toz halinde, sıcak suda daha çok olmak üzere suda

çözünebilen, alkolde %75 ve üzeri oranlarda çözünmeyen, toksik olmayan, biyolojik olarak da etkin olan hücre dışı bir polisakkarittir (Abou-Taleb ve ark., 2015).

Geleneksel bir Japon yemeği 'natto'yu sık ve düzenli tüketen kişilerin sağlıklı ve uzun bir ömür sürdüğüne inanılmaktadır. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar, bu geleneksel yemeğin biyolojik faydalara sahip olan levan maddesini içerdiğini göstermiştir. Günümüzde ise levan üretiminde, düşük maliyetli bir hammadde olan melas kullanılmaktadır (Abou-Taleb ve ark., 2015; Öner ve ark., 2016).

Levan; gıda, kozmetik ve ilaç endüstrisinde de kullanım alanı bulmaktadır. Yapılan çalışmalar, bu maddenin antitümoral, antioksidan ve anti-inflammatuvar özelliklere sahip olduğunu ve yüksek kolesterol, obezite, diyabet gibi sorunların giderilmesinde yararlı olduğunu göstermektedir. Bugüne dek elde edilen bilimsel verilere göre; yetişkin sıçanlarda diyete eklenmiş levan uygulamasının diyabetin neden olduğu oksidatif stresi normal seviyelere yakın hale getirebildiği, hiperglisemiye inhibe etmede etkili olduğu ve diyabetik komplikasyonların önlenmesinde yararlı olabileceği görülmektedir. Sonuç olarak; yükselen glukoz değeri, azalan karaciğer glikojeni ve antioksidan enzim etkinliklerini normal seviyelere yaklaştırdığı anlaşılmaktadır (Dahech ve ark., 2011; Öner ve ark., 2016).

Prebiyotik etkili bir frukto-oligosakkarit olan levanın bağırsak mikroflorasındaki patojen mikroorganizmaların sayısında azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca çiftlik hayvanlarında günlük canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanmayı artırdığına dair sonuçlar elde edilmiştir. (Adamberg ve ark., 2015; Zhao ve ark., 2013).

Levan uygulamasının kolesterolce zengin diyetle beslenen sıçanlarda plazma antioksidan enzim etkinliklerini ve lipid profillerini olumlu yönde değiştirdiği tespit edilmiştir. Hipolipidemik ve antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Levan'ın oksidatif strese bağlı ateroskleroza karşı koruma sağlayabileceği ve aterosjenik indeksi (AI) azaltabileceği kanıtlanmıştır (Belghith ve ark., 2012).

2.4. Laktik Asit Bakterileri (LAB)

Laktik asit bakterileri (LAB), insan ve diğer memelilerin bağırsak mikrobiyotasında bulunmakta olup probiyotik amaçlarla da kullanılan ve sağlığı koruyucu önemli etkilere sahip başlıca mikroorganizmalardır. LAB; gastrointestinal sistem başta olmak üzere çeşitli vücut boşlukları (ağız, vajina), diğer yandan fermente gıdalar, silajlar ve kompostlar da dahil olmak üzere, çok çeşitli habitatlarda bulunurlar (Li ve ark., 2020; Deng ve ark. 2022). Bu bakteriler *Listeria*, *Clostridium* ve *Salmonella* gibi patojen bakteriler ve duyarlı bakteri türlerini inhibe eden veya öldüren antimikrobiyal peptidler de (bakteriyosinler) üretirler. Bakteriyosinler ayrıca rotavirüs, norovirüs, adenovirüsler ve benzeri virüslerin sebep olduğu viral enfeksiyonlara karşı da etkilidir. Bağırsak mikrobiyotası, vücudun önemli bir parçasıdır ve çeşitli vücut fonksiyonlarının stabilizasyonunda anahtar rol oynar. LAB'nin sindirim sisteminin kronik inflamasyonu, kolorektal kanser ve obezitede, önleyici etkileri de gösterilmiştir (Albuquerque ve ark., 2023; Tiwari, 2022).

2.5. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, meyvelerde yaygın olarak bulunan, çoğunlukla da flavonoidler ve fenolik asitler ile temsil edilen ikincil metabolitlerdir. Bu maddelere olan ilginin artması, temel olarak antioksidan potansiyelleri ve bunların tüketimiyle bazı hastalıkların önlenmesi arasındaki ilişkilerin keşfedilmesinden kaynaklanmaktadır. Suda çözünen bileşikler (fenolik asitler, fenilpropanoidler, flavonoidler ve kinonlar) ve suda çözünmeyen bileşikler (yoğunlaştırılmış tanenler, ligninler ve hücre duvarına bağlı hidroksisinnamik asitler) olarak sınıflandırılabilirler (Haminiuk ve ark., 2012).

2.5.1. Flavonoid Bileşikler

Flavonoidler, difenilpropan ($C_6C_3C_6$) yapısında olup meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan polifenolik bileşiklerdir. Bu aile; monomerik flavanoller, flavanonlar, antosiyanidinler, flavonlar, izoflavonoidler ve flavonoller içerir. Flavonoidler; anti-inflammatuar ve antialerjik etkileri, antioksidan, antitrombotik ve damar koruyucu özellikleriyle bilinirler. Önemli biyo-etkinliğe sahip olmakla

birlikte, flavonoid içeren ve farklı farmakolojik etkinliklere sahip pek çok bitkisel ilaç bulunmaktadır (Kesarkar ve ark., 2009).

2.6. Polisakkaritler

Polisakkaritler, yaklaşık olarak 35'ten 60 000'e kadar (genellikle 100'den fazla) monosakkarit birimi içerebilen doğal karbonhidrat polimerleridir. Polisakkaritler, bir dizi genel yapı ve şekile sahiptir. Bakterilerin, mantarların, alglerin ve yüksek bitkilerin hücre duvarlarıyla böcek ve kabuklu hayvanların dış iskeletlerinin yapısal bileşenleri olup aynı zamanda enerji ve karbon depolama maddeleridirler. Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmaların hücre içi veya hücre dışı materyalleri olarak çeşitli işlevlere hizmet edebilirler (Bemiller, 2001).

Polisakkaritler; proteinler ve polinükleotidler ile birlikte, yaşam etkinliklerinde temel biyomakromoleküllerdir ve hücre-hücre iletişimde, hücre adhezyonunda ve immun sistemde moleküler düzeyde tanıma olaylarında önemli rollere sahiptirler. Son yıllarda, doğal kaynaklardan izole edilen bazı biyo-etkin polisakkaritler, biyokimya ve farmakoloji alanında büyük ilgi görmüştür. Bu polisakkaritler, sahip oldukları farklı kimyasal yapılardan kaynaklanan çeşitli biyolojik etkinliklere sahiptirler. Bunların başlıcaları da antioksidan, antitümoral, hipoglisemik, hipolipidemik ve immunmodülatör gibi farklı etkinliklerdir (Yang ve Zang, 2009).

2.7. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM), Dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturan kronik metabolik bir hastalıktır. Hayvanlar aleminde ise bu hastalığa karnivorlarda, özellikle de evcil kedi ve köpeklerde sıkça rastlanmaktadır. İleri glikasyon ürünleri ve yüksek oksidatif stres ile çoklu organ yetmezliklerine yol açabilen DM, hiperglisemi ile karakterize çok faktörlü bir hastalıktır (Khalid ve ark., 2022; Singh ve ark., 2001).

T2DM, karaciğer ile perifer dokularda ilerleyici insülin direnci gelişimi ile karakterize, belirgin bir hiperglisemiye yol açan ve pankreasın β -hücrelerinde etkisiz

insülin sekresyonunun olduğu metabolik bir hastalıktır. Etiyolojisinde genetik yatkınlık olmakla birlikte T2DM riski; ilerleyen yaş, obezite, kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, dislipidemi) ve fiziksel etkinlik eksikliğine bağlı olarak da artış gösterir (Beulens ve ark., 2022; Insucchi ve Sherwin, 2011). Tip-1 *Diabetes mellitus*'tan (T1DM) farklı olarak T2DM'ta, hastalığın hangi aşamada olduğuna bağlı olarak yüksek, normal veya düşük insülin düzeyleri görülebilir. T2DM, zamanla azalan pankreas işlevi ile ilişkilendirilen ilerleyici metabolik düzensizlik olarak kabul edilmektedir ve insülin direncinin varlığı ile karakterize edilen, önemli bir prediyabetik döneme sahip olduğu da gözlenmiştir. Diyabet gelişen kişilerde, hücrelerin insülin salgılama kapasitesindeki ilerleyici kaybın ise kimi zaman hastalığın ortaya çıkmasından yıllar önce başladığı kanıtlanmıştır (Cefalu, 2006).

Deneysel T2DM çalışmalarında; spontan diyabetik hayvanlar, beslenme kaynaklı diyabet oluşumu, kimyasal yöntemler, cerrahi yöntemler ve transgenik hayvanlar kullanılmaktadır. Alloksan ve streptozosin (STZ) gibi maddeler, pankreas β -hücrelerinin seçici hasarına neden olarak kimyasal T2DM modeli oluşturmaktadır. Hiperglisemi, insülin direncinin bir sonucu olarak değil, öncelikle β -hücreleri üzerindeki doğrudan sitotoksik etki ve insülin eksikliğiyle gelişir. Kimyasalların neden olduğu diyabet, çoğunlukla daha az kararludur ve β -hücrelerinin kendiliğinden yenilenmesi nedeniyle bazen geri döndürülebilir. Bu nedenle de uzun vadeli deneyler süresince, pankreas β -hücrelerinin işlevi ve diyabet durumunun izlenmesine özen gösterilmelidir. Ayrıca kullanılan kimyasallar, diğer vücut organları üzerinde de toksik etkiler üretebilir (Cefalu, 2006; Furman, 2021; Srinivasan ve Ramarao, 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan STZ, Beijing Solarbio Science&Technology Company'den (Pekin, Çin Halk Cumhuriyeti); nikotinamid, sodyum sitrat, asetik asit, fosfat tamponlu salin ve formaldehid maddeleri ise Sigma Aldrich Chemical Company'den (St. Louis, Missouri, Amerika Birleşik Devletleri) satın alınarak kullanıldı.

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

Kimyasal madde	Marka	Kullanım amacı
Nikotinamid	Sigma Aldrich Chemical	STZ'nin etkisinin sınırlandırılması
STZ	Solarbio Science&Technology	Diyabet oluşumu
Sodyum sitrat	Sigma Aldrich Chemical	pH ayarlanması
Fosfat tamponlu salin	Sigma Aldrich Chemical	Hünap ekstraktı ve levan çözdürülmesi
Formaldehid	Sigma Aldrich Chemical	Doku örneklerinin korunması
Asetik asit	Sigma Aldrich Chemical	pH ayarlanması

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Çalışmada; Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Laboratuvarları'nda bulunan rotavapor (Büchi R-200, USA), su banyosu (Büchi B490), liyofilizatör (Labconco, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Sartorius (CPA224S) hassas terazi, İKA vorteks 4, Heidolph MR ısıtıcı, Lifecek Silver GH82 kan şekeri ölçüm

cihazı ve Lifecek Silver GH82 kan şekeri ölçüm stripleri kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarı'nda bulunan Thermo Orion 3 Star pHmetre ölçüm cihazı kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan; Beckmann Coulter AU680 oto-analizörü ise glukoz, ALT, HDL, üre, AST, trigliserid, VLDL, kreatinin, kolesterol, total protein düzeyleri için kullanılmış olup Unicell DXI 800 oto-analizörü de insülin düzeyleri için (Beckman Coulter, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. HbA1c ölçümleri yine aynı laboratuvarda bulunan HPLC cihazında (Lifotronic, Çin Halk Cumhuriyeti) yapıldı. Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda bulunan mikroskop da (Nikon, Eclipse, Japonya) böbrekler, karaciğer ve pankreas dokularının histopatolojik görüntülenmesi için kullanıldı. Dışkı örneklerinin mikrobiyolojik analizleri de Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Tablo 3.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Cihaz	Marka	Kullanım amacı
Rotavapor	Büchi R-200	Buharlaştırma
Su Banyosu	Büchi B490	Isıtma, soğutma
Liyofilizatör	Labconco	Liyofilizasyon
Hassas Terazi	Sartorius Cpa224s	Ağırlık ölçümü
Vorteks	Ika Vorteks 4	Homojenizasyon
Isıtıcı Manyetik Karıştırıcı	Heidolph Mr	Homojenizasyon
Kan Şekeri Ölçüm Cihazı	Lifecek Silver Gh82	Kan şekeri ölçümü
pHmetre	Thermo Orion 3 Star	pH ölçümü
Oto-analizör	Beckmann Coulter AU680	Biyokimyasal ölçüm
Hormon Analizörü	Unicell DXI 800	İnsülin ölçümü
HPLC cihazı	Lifotronic	HbA1c ölçümü
Mikroskop	Nikon, Eclipse	Mikroskopik görüntüleme

3.1.3. Hünnap

Balıkesir ili, Bigadiç ilçesi, İskele Mahallesi'nde bulunan hünnap ağaçlarından 2019 yılının Eylül ve Ekim aylarında, olgunlaşmış olan meyveler toplandı. Bu çalışmada, hünnap meyvesinin yenilebilen etli kısmının ekstraktı kullanıldı.

3.1.4. Levan

Levan; Marmara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda hazırlandıktan sonra teslim alınmıştır. Halofilik *Halomonas spp.* AAD6 bakterileri tarafından levan polimeri üretimi gerçekleştirilmiş ve bakterilerin karbon kaynağı olarak ülkemizde çok yaygın ve ucuz olan şekerpancarı posası kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan levan, en az %98 saflık oranına sahiptir (Erkorkmaz ve ark., 2018; Sarılmışer, 2016).

3.1.5. Deney Hayvanları

Çalışmada; 56 adet, ortalama ağırlıkları 300-400 gr olan erkek Wistar ırkı sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları; Balıkesir Üniversitesi, Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezi (BAÜNDEHAM) tarafından temin edildi. Deney hayvanlarının bakımları ise yine aynı merkezde, 25±1°C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-karanlık olacak şekilde ve *ad libitum* beslenme şekline göre sağlandı. Çalışmanın Etik Kurul Onayı; Balıkesir Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (BAÜN-HADYEK) alındı (**EK-2**). Çalışmaya başlamadan önce tüm deney hayvanlarının glukoz seviyeleri ölçüldü ve hepsinin normal sınırlar içinde olduğu teyit edildi. Çalışma, toplam 8 gruptan oluştu.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hünnap Ekstraktının Hazırlanması

Hünnap, Balıkesir İli'nde olgunlaştığı zaman olan Eylül ve Ekim aylarında toplandı ve 10 adet meyve, kontrol amacıyla numune olarak ayrıldı. Toplanan meyvelerin yenilebilen kısmı ayrılarak elde edilen ürün, küçük parçalar halinde kesildi ve 21°C ısıya sabitlenmiş karanlık laboratuvar ortamında, 15 gün boyunca kurutuldu. Hünnap ekstraktı, etilalkol ekstraksiyon yöntemi ile elde edildi. Ekstraksiyon, Chang ve ark. (2010) ile Goswami ve ark. (2019) bildirdiği yöntemlere göre yapıldı. Kurutulmuş hünnap meyve parçaları, cihaza konularak işlem başlatıldı ve işleme 24 saat boyunca devam edildi. Bu sürenin sonunda, 1.300 ml ekstrakt elde edildi ve küçük plastik kaplara konularak -18°C'de bekletildi. Dondurulan hünnap

ekstraktı, liyofilizatörde -82°C’de ve 0.700 mBar da toz haline gelene kadar bekletildi. Bu işlemler; Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Laboratuvarları’nda gerçekleştirildi. Elde edilen ürün ise +4°C’de Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda muhafaza edildi.

3.2.2. T2DM Oluşturulması

Diyabet gruplarında T2DM, Gülsün ve Şahin’in (2017) Nikotinamid + STZ modeli örnek alınarak oluşturuldu. Bu metot ile T2DM oluşturulurken önce nikotinamid, 90 mg/kg dozda intraperitoneal (i.p.) yol ile uygulandıktan 15 dk sonra 0,1 mM sodyum sitrat tamponu (pH 4.5) içerisinde taze olarak hazırlanmış STZ çözeltisi, 65 mg/kg dozda (tek doz), yine i.p. yolla sıçanlara enjekte edildi. Sağlıklı deney gruplarına ise STZ içermeyen sodyum sitrat tamponu, aynı hacimde ve aynı yolla uygulanarak aynı stres faktörüne maruz kalmaları sağlandı. Deneyin ilk günü, öğleden önce saat 10’da uygulanmasına başlanan enjeksiyonlar, 1 saatlik sürede tamamlandı. STZ, β -hücrelerinde oluşturduğu harabiyet ile T2DM başlatırken, nikotinamid (piridin-3-karboksamid) ise STZ’nin sitotoksik etkilerini azaltan antioksidan kapasiteli B₃ vitamini (niasin) türevidir ve β -hücrelerini STZ’e karşı çeşitli mekanizmalarla koruma işlevi bulunmaktadır (Cefalu, 2006; Furman, 2021; Ghasemi ve ark., 2023; Srinivasan ve Ramarao, 2007).

3.2.3. Çalışma Modeli

Çalışmanın başlangıcından 7 gün önce, 48 mg liyofilize hünnap ekstraktı, 1 ml fosfat buffer içerisinde ve 48 mg levan, 1 ml fosfat buffer içerisinde çözdürülerek kullanıma hazır hale getirildi. Levan, hünnap ve hünnap+levan çözeltileri -18 °C’de dondurularak muhafaza altına alındı.

Çalışmanın başlangıcından 72 saat önce sıçanlar tartılarak kilogram ortalamaları ve kilogram dağılımları yakın olacak şekilde, 8 farklı gruba ayrılarak alıştırmaya alındı. Çalışma başladıktan sonra 3., 7., 10., 15. ve 18. günlerde yine tartımları yapılarak ağırlık değişimleri izlenmeye devam edildi.

Çalışma, toplam 8 gruptan oluştu: Bunlar, sırasıyla Kontrol grubu (n=6), Hünnap grubu (n=6), Levan grubu (n=6), Hünnap + Levan grubu (n=6), Diyabet grubu (n=8), Diyabet + Hünnap grubu (n=8), Diyabet + Levan grubu (n=8), Diyabet + Hünnap + Levan grubudur (n=8).

Çalışmanın 3. gününde; nikotinamid + STZ uygulamasından 72 saat sonra tüm gruplarda kuyruk venasından alınan kan numunelerinin glukometre cihazındaki ölçümünde kan glukoz düzeyi 150 mg/dl üzerinde bulunan tüm denekler 'diyabetik' olarak kabul edildi. Ölçümler; çalışmanın 10. ve 18. gününde, aynı saatte tekrarlanarak diyabet oluşumunun izlenmesine devam edildi. Doğaları gereği gece beslenen Wistar sıçanlarının sindirimlerinin tamamlanarak uyku ve istirahat saatine geçtikleri öğleden önce saat 10'da kan glukoz düzeyi ölçümleri yapıldı.

Çalışmanın sürdüğü 21 gün boyunca, sürekli olarak su ve standart yem kafeslerde hazır bulunduruldu ve en az 12 saatte bir kez kontrol edilerek sıçanların kesintisiz yiyecek ve suya erişmeleri sağlandı. Gavaj uygulaması, tüm hayvanların beslenmelerinin mümkün olduğunca en az etkilenmesi için öğleden önce saat 11'de, günde bir kez olacak şekilde, her gün uygulandı.

Kontrol grubu ve diyabet grubuna, levan veya hünnap ekstraktı içermeyen aynı hacimsel oranda fosfat buffer çözeltisi, bu gruplardaki sıçanları aynı stres faktörlerine maruz bırakmak amacıyla yine gavaj yoluyla uygulandı. Hünnap ve Diyabet + Hünnap gruplarına 300 mg/kg dozda hünnap ekstraktı 6,25 ml/kg çözelti halinde, Levan ve Diyabet + Levan gruplarına 300 mg/kg levan 6,25 ml/kg çözelti halinde, Hünnap + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarına ise 150 mg/kg dozda hünnap ekstraktı ve 150 mg/kg levan ile birlikte 6,25 ml/kg çözelti halinde gavaj uygulaması, planlanan saatte 21 gün süreyle gerçekleştirildi.

3.2.4. Numune Alma ve Analizler

Çalışmanın 20. gününde, gavaj uygulaması ile birlikte her deney grubu için 3 farklı hayvandan dışkı örneği alınarak her dışkı örneğinden bir kısım (0,025-0,10 g/kemirgen), 20 ml tamponlu peptonlu su ile karıştırıldı. Daha sonra süpernatant'tan 10 mikrolitre (μ L) alınarak 1 ml Rappaport Vassiliadis ortamına aktarıldı ve 42°C'de,

48 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda, izolasyon için bir öze dolusu medium'dan alınarak Ksiloz Lizin Deoksikolat agarda (XLD CM0469, Oxoid) inkübe edildi (Erdogan ve ark., 2019; Albuquerque ve ark., 2023; Uezen ve ark. 2023). Şüpheli kolonilere lizin (CM0381, Oxoid), sitrat (CM0155, Oxoid), üçlü şekerli demir (TSI, CM0277, Oxoid) ve üre (CM0053, Oxoid) uygulanarak biyokimyasal testler yapıldı (Erdogan ve ark., 2019; Albuquerque ve ark., 2023; Uezen ve ark. 2023; Li ve ark., 2020).

Yirminci gün numune alınan hayvanlardan 1 g dışkı, 9 ml pepton broth içinde süspanse edildi. Man Rogosa ve Sharp (MRS) agar (Solarbio, Çin) plakalarına 0,1 ml seri dilüsyon hazırlanarak yayıldı ve 37 °C'de aerobik, anaerobik ve mikro-aerofilik koşullarda 48 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra toplam LAB sayısı belirlendi. Her numune için tipik LAB özelliklerine sahip yaklaşık 5-10 koloni, besiyerlerinden seçildi ve 5 ml MRS broth'a aktarıldı. İzole edilen LAB kültürleri, tekrar MRS agara ekildi ve 37°C'de 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, petrileredeki koloni görünüşlerine göre izolat seçimi ise renk ve şekle göre yapıldı. *Lactobacillus spp.* için krem renkli, mat, düzgün kenarlı koloniler seçildi. Gram pozitif olan izolatlar, LAB şüpheli olarak seçildi. Suşların farklı sıcaklıklarda (10 °C, 15 °C, ve 45 °C) ve NaCl (%0,2, 3,0 ve %6,5) varlığında üreme testleri yapıldı. Tüm suşlar ayrıca katalaz, glikoz, laktoz fermentasyonu için test edildi. Enterobakteriler için MacConkey Agar (CM0007, Oxoid) kullanıldı ve 37 °C'de, aerobik koşullarda, 24-48 saat süreyle inkübe edildi. Diğer etkenlerin izolasyonu için ise Brain Heart Infusion agar (CM1136, Oxoid) ve koyun kanlı agar kullanıldı (Erdogan ve ark., 2019; Albuquerque ve ark., 2023; Uezen ve ark. 2023; Li ve ark., 2020)

İdentifikasyon için katalaz, oksidaz, indol, MacConkey agarda üreme ve koloni özellikleri, indol, metil red, hidrojen sülfür, Voges Preskauer testi ve sitrat testi uygulandı. LAB sayımında 30-300 koloni sayıldı (log cfu g⁻¹).

Çalışmanın 21. gününde; 12 saat öncesinden aç bırakılan sıçanlar, tartımları yapıldıktan sonra servikal dislokasyon yöntemi ile ötanazi edilerek jugular venlerinden kan alındı, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda total kan sayımı (hemogram), kan glukoz,

HbA1c, insülin, ALT, AST, total protein, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ve VLDL ölçümleri gerçekleştirildi.

Tüm sıçanlardan alınan taze böbrek, karaciğer ve pankreas dokuları, patolojik inceleme amacıyla içerisinde %10'luk formaldehid bulunan kaplar içerisinde tespit edildi, daha sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklara gömülen dokulardan mikrotom ile 3µm'lik kesitler alındı. Kesitlerde; Hematoksilen ve Eozin, Retikülin ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama gerçekleştirildi. Hazırlanan preparatlar; Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda bulunan mikroskop (Nikon, Eclipse, Japonya) altında incelendi ve fotoğraflandı.

3.2.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı ile gerçekleştirildi. Gruplardaki sürekli sayısal verilerin dağılımlarının tespiti için Shapiro-Wilk normallik analizinin yanısıra çarpıklık, basıklık değerleri ile histogram grafikleri incelendi. Buna göre; tüm gruplarda verilerin normal dağılıma uymadığı ve örneklem sayısının küçük olduğu tespit edildiğinden ortanca değerlerinin kullanıldığı non-parametrik istatistiksel analizler kullanıldı (Kirkwood ve Sterne, 2010). Bu nedenle de gruplara ait tanımlayıcı istatistikler, ortanca (IQR, çeyrekler açıklığı) kullanılarak raporlandı. Gruplar arasında, sayısal değişkenler arasındaki fark analizi için Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile yapıldı. Gruplar arasında anlamlılık tespit edilmemesi durumunda, bu analizlerden elde edilen p değerleri raporlandı. Ağırlığın zamanla değişimi, Friedman testi kullanılarak incelendi. Gereği halinde, ikişerli karşılaştırmalar Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Çalışmadan elde edilen sonuçlara ait grafikler "ortalama ± ortalamanın standart hatası" şeklinde belirtildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

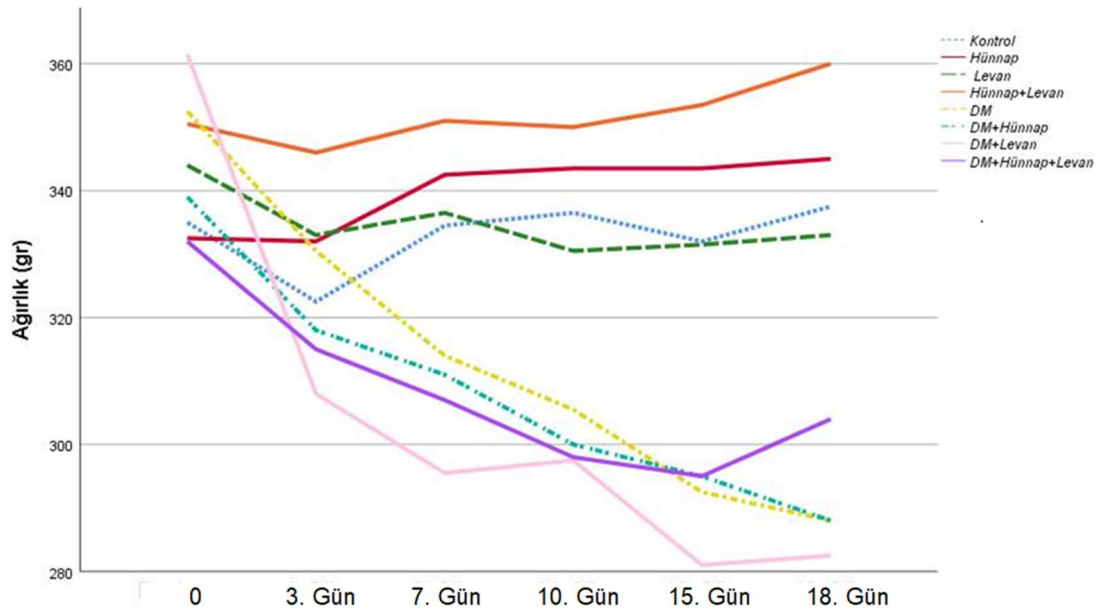
Denemenin başlangıç, 3., 10. ve 18. günlerinde; tüm sıçanların tokluk kan glikozu düzeyleri, kuyruk venalarından alınan kan numuneleri, glukometre cihazı kullanılarak ölçüldü. STZ + nikotinamid ile diyabet tablosu oluşturulan gruplarda, 3. günde yapılan analizde, tüm sıçanların kan glikozu değerlerinin 150 mg/dL üzerinde olduğu görüldü ve diyabetik olarak kabul edildi. 10. ve 18. günlerde tekrarlanan ölçümlerde de diyabet tablosunun geçici olmadığı ve devam ettiği teyit edildi.

Sıçanların başlangıç, 3., 7., 10., 15., 18. ve 22. günlerdeki vücut ağırlıkları kaydedildi. Başlangıç vücut ağırlıkları açısından, gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p=0,999$). Diyabet modeli oluşturulan tüm gruplarda, vücut ağırlıkları 7. günden itibaren, başlangıç vücut ağırlıklarına göre anlamlı şekilde azaldı. Sağlıklı gruplarda, kilo artışı kaydedilmiş ancak Levan ve Hünnap + Levan gruplarında, zamanla vücut ağırlığında anlamlı değişim olmadı (Sırasıyla $p=0,527$, $p=0.085$) (**Tablo 4.1.**).

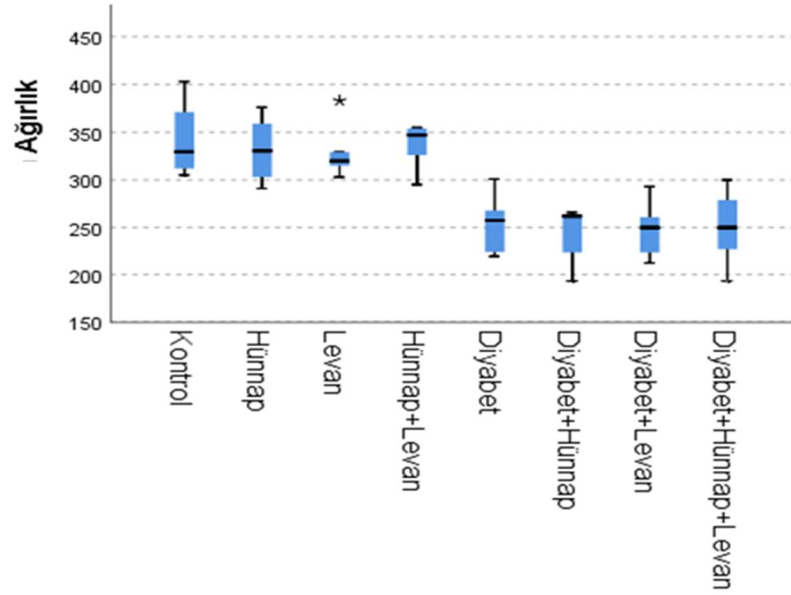
Tablo 4.1. Tüm Gruplara Ait Vücut Ağırlıklarının Zamanla Değişimi

Gruplar	Ağırlık						p*
	Başlangıç	3. Gün	7. Gün	10. Gün	15. Gün	18. Gün	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Hünnap	332,5 (39)	332 (67)	342,5 (48)	343,5 (54)	343,5 (61)	345 (60)	0,033
Diyabet+ Hünnap	339 (59)	318 (67)	311 (63)	300 (68)	295 (53)	288 (57)	<0,001
Levan	344 (17)	333 (22)	336,5 (18)	330,5 (19)	331,5 (13)	333 (23)	0,527
Diyabet+ Levan	361,5 (46)	308 (42)	295,5 (31)	297,5 (29)	281 (47)	282,5 (49)	0,016
Hünnap+ Levan	350,5 (30)	346 (40)	351 (35)	350 (30)	353,5 (26)	360 (33)	0,085
Diyabet+ Hünnap+ Levan	332 (68)	315 (46)	307 (52)	298 (66)	295 (79)	304 (82)	0,009
Diyabet	352,5 (51,5)	330,5 (23,5)	314 (22,5)	305,5 (30)	292,5 (31,5)	288 (36)	<0,001
Kontrol	335 (40)	322,5 (64)	334,5 (59)	336,5 (57)	332 (58)	337,5 (53)	0,03

*Friedman 2 yönlü varyans analizi **IQR: Inter Quantile Range (Çeyrekler açıklığı)

**Şekil 4.1.** Tüm Grupların Zamana Göre Ortalama Vücut Ağırlıklarının Değişimi

Yirmibirinci günde; vücut ağırlıkları açısından sağlıklı gruplar ve diyabet grupları kendi aralarında anlamlı bir fark göstermezken, tüm diyabet gruplarının sağlıklı gruplara kıyasla, anlamlı derecede düşük vücut ağırlığına sahip oldukları görüldü ($p<0,001$).



Şekil 4.2. Tüm Grupların 21. Gündeki Ortalama Vücut Ağırlıkları

Klinik bakıda; diyabet gruplarında çalışmanın 2. gününden itibaren beklenildiği gibi polifaji, polidipsi ve poliüri semptomları gözlemlendi. Besin ve su ihtiyacı sınırlandırılmadığı için net bir ölçüm yapılamasa da diyabetli grupların yiyeceklerle daha çok ilgilendiği, özellikle de su tüketiminin %50 ila %60 arasında arttığı tespit edildi. Ayrıca diyabet gruplarında genel olarak halsizlik, hareketlerde azalma, uykudan uyanmada güçlük de görüldü. Diyabet grupları arasında Diyabet + Hünnap + Levan grubu, hareketlilik ve tüylerde parlaklık gibi belirtiler bakımından daha sağlıklı görünüme sahipti. Gerek STZ uygulamasının toksik etkisi, gerekse hızlı diyabet gelişiminin yol açtığı nedenlerle diyabetli gruplarda beklenildiği üzere kayıplar yaşandı. Diyabet + Levan grubunda 2 adet, Diyabet + Hünnap grubunda 1 adet, Diyabet + Hünnap + Levan ise 1 adet sıçan, çalışma sonlandırılmadan önce telef oldu.

4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Yirmibirinci günün sonunda; ötanazi yapılan sıçanlardan elde edilen kan numunelerinde HbA1c, insülin, glukoz, kreatinin, AST, HDL, ALT, total protein, üre, kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri ölçüldü; VLDL ve HOMA-IR indeksi değerleri hesaplandı. Biyokimyasal analiz sonuçlarına ait tanımlayıcı istatistikler, **Tablo 4.2.**'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Tüm Grupların 21. Gün Biyokimyasal Değişkenlere Ait Analiz Sonuçları

	Gruplar							
	Kontrol	Hünnap	Levan	Hünnap+ Levan	Diyabet	Diyabet+ Hünnap	Diyabet+ Levan	Diyabet+ Hünnap+ Levan
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
HbA1c	2 (0,1)	0 (2,1)	2 (2,1)	2 (0,2)	2,6 (0,3)	3,1 (0,6)	2,4 (2,8)	2,3 (1)
İnsülin	0,04 (0,01)	0,03 (0,04)	0,08 (0,06)	0,04 (0,04)	0,14 (0,66)	0,08 (0,14)	0,1 (0,03)	0,06 (0,06)
Glukoz	151 (27)	121 (39)	108 (16)	109 (16)	220 (204)	553 (298)	210 (353)	235 (295)
Kreatinin	0,51 (0,05)	0,57 (0,03)	0,51 (0,04)	0,55 (0,05)	0,56 (0,06)	0,59 (0,05)	0,57 (0,1)	0,56 (0,12)
AST	258 (12)	253 (71)	334 (116)	319 (109)	266 (247)	270 (95)	258 (42)	304 (163)
HDL	51 (1)	43 (13)	50 (11)	47 (11)	35 (16)	40 (10)	23 (29)	31 (30)
TP	66,6 (4,2)	67,9 (3,4)	65,3 (6,3)	64,4 (0,6)	62 (5,1)	60,7 (5,5)	62,4 (25,7)	57,6 (15,5)
VLDL	18 (2)	12 (2)	12 (5)	14 (3)	7 (9)	24 (27)	5 (9)	8 (8)
Üre	44 (14)	54 (18)	59 (17)	52 (25)	112 (55)	90 (41)	120 (30)	116 (119)
ALT	65 (10)	59 (18)	62 (27)	58 (6)	102 (110)	101 (40)	86 (75)	82 (91)
Kolesterol	80 (7)	67 (19)	74 (27)	74 (15)	51 (28)	76 (27)	35 (44)	45 (44)
TG	91 (10)	58 (8)	60 (27)	67 (14)	35 (44)	120 (133)	26 (44)	40 (40)
LDL	24 (4)	21 (5)	27 (4)	25 (6)	15 (9)	23 (12)	12 (11)	13 (12)
HOMA IR	0,012 (0,006)	0,009 (0,016)	0,019 (0,018)	0,009 (0,016)	0,093 (0,248)	0,057 (0,054)	0,048 (0,083)	0,031 (0,058)

Sağlıklı gruplarda HbA1c, insülin, kreatinin, AST, HDL, ALT, üre, kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleriyle VLDL ve HOMA-IR indeks değerleri benzer bulundu. Kontrol grubuna kıyasla; Hünnap, Levan ve Hünnap + Levan gruplarında kan glukoz düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,011$). Sağlıklı gruplarda, total protein düzeyi açısından farklılık olduğu gözlemlendi. Buna göre;

total protein düzeyleri, Hünnap + Levan grubunda kontrol grubuna, Hünnap + Levan grubunda Hünnap grubuna göre düşük, Levan grubunda ise Hünnap grubuna göre düşük saptandı (Sırasıyla p=0,03, p=0,01, p=0,037) (**Tablo 4.3.**).

Tablo 4.3. Sağlıklı Grupların 21. Gün Biyokimyasal Değişkenlere Ait Analiz Sonuçları

	Hünnap	Levan	Hünnap+Levan	Kontrol	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
HbA1c	0 (2,1)	2 (2,1)	2 (0,2)	2 (0,1)	0,765
İnsülin	0,03 (0,04)	0,08 (0,06)	0,04 (0,04)	0,04 (0,01)	0,211
Glukoz	121 (39)	108 (16)	109 (16)	151 (27)	0,011
Kreatinin	0,57 (0,03)	0,51 (0,04)	0,55 (0,05)	0,51 (0,05)	0,054
AST	253 (71)	334 (116)	319 (109)	258 (12)	0,097
HDL	43 (13)	50 (11)	47 (11)	51 (1)	0,256
TP	67,9 (3,4)	65,3 (6,3)	64,4 (0,6)	66,6 (4,2)	0,024
VLDL	12 (2)	12 (5)	14 (3)	18 (2)	0,058
Üre	54 (18)	59 (17)	52 (25)	44 (14)	0,147
ALT	59 (18)	62 (27)	58 (6)	65 (10)	0,879
Kolesterol	67 (19)	74 (27)	74 (15)	80 (7)	0,186
TG	58 (8)	60 (27)	67 (14)	91 (10)	0,066
LDL	21 (5)	27 (4)	25 (6)	24 (4)	0,123
HOMA IR	0,009 (0,016)	0,019 (0,018)	0,009 (0,016)	0,012 (0,006)	0,322

* Kruskal-Wallis Testi

Diyabet gruplarında HbA1c, insülin, glukoz, AST, VLDL, ALT, trigliserid ve HOMA-IR indeksi değerleri, sağlıklı gruplar ile benzer bulundu. Kreatinin, HDL, total protein, üre, kolesterol, direkt LDL düzeyleri açısından, diyabet grupları ile sağlıklı gruplar arasında farklılıklar saptandı. Kreatinin düzeyi; Diyabet ve Diyabet + Hünnap gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı (Sırasıyla p=0,048, p=0,002). HDL düzeyi; Diyabet, Diyabet + Levan ile Diyabet + Levan + Hünnap gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı (Sırasıyla p=0,04, p=0,003, p=0,009). Diyabet, Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında total protein düzeyi; kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (Sırasıyla p=0,013, p=0,002, p=0,017 ve p=0,005). Üre düzeyi

ise Diyabet, Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında, kontrol grubuna göre yüksek saptandı (Sırasıyla $p=0,003$, $p=0,014$, $p=0,006$ ve $p=0,012$) Kolesterol düzeyi açısından, kontrol ile Diyabet, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan grupları arasında farklılıklar saptandı (Sırasıyla $p=0,029$, $p=0,001$ ve $p=0,004$). Kontrol ile Diyabet + Hünnap grubunun kolesterol düzeyleri benzer iken ($p=0,156$), Diyabet + Levan grubunda Diyabet + Hünnap grubuna göre daha düşük kolesterol düzeyi ölçüldü ($p=0,046$) Direkt LDL düzeyi; kontrol grubu ile Diyabet + Hünnap gruplarında benzer iken ($p=0,387$) Diyabet, Diyabet + Levan, Diyabet + Levan + Hünnap gruplarında, kontrole kıyasla daha düşük düzeyde bulundu (Sırasıyla $p=0,029$, $p=0,006$ ve $0,032$). Ayrıca Diyabet + Levan grubunda, Diyabet + Hünnap grubuna kıyasla LDL düzeyi daha düşüktü ($p=0,044$). Kontrol ve sağlıklı gruplarda HOMA-IR indeksi açısından bir fark saptanmadı ($p=0,322$). Diyabet gruplarında, kontrol grubuna kıyasla HOMA-IR indeksi daha yüksek olmasına rağmen fark bulunmadı ($p=0,052$) (**Tablo 4.4.**).

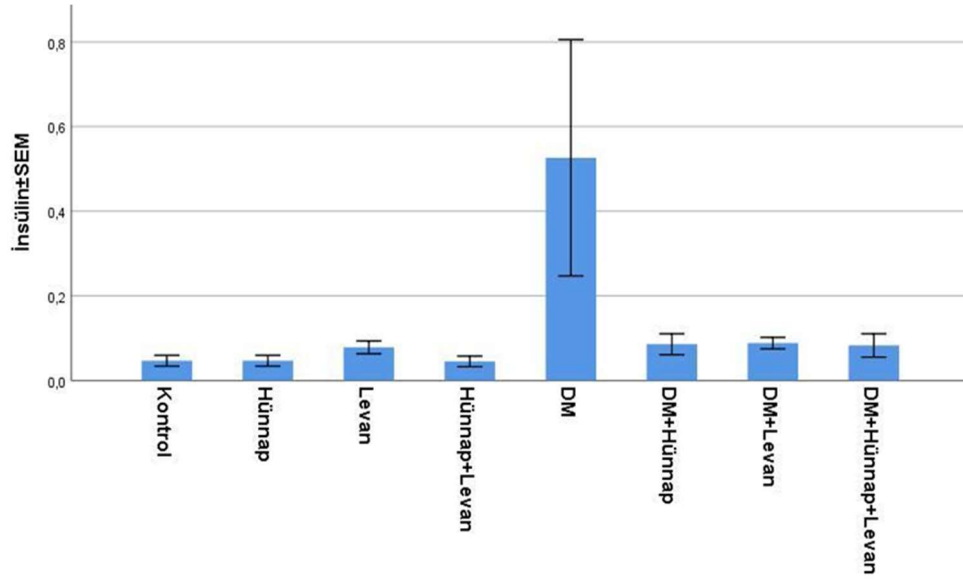
Tablo 4.4. Kontrol Grubu ve Diyabetli Grupların Biyokimyasal Değişkenlere Ait Analiz Sonuçları

	Diyabet+ Hünnap	Diyabet+ Levan	Diyabet+ Hünnap+ Levan	Diyabet	Kontrol	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
HbA1c	3,1 (0,6)	2,4 (2,8)	2,3 (1)	2,6 (0,3)	2 (0,1)	0,054
Insulin	0,08 (0,14)	0,1 (0,03)	0,06 (0,06)	0,14 (0,66)	0,04 (0,01)	0,192
Glukoz	553 (298)	210 (353)	235 (295)	220 (204)	151 (27)	0,091
Kreatinin	0,59 (0,05)	0,57 (0,1)	0,56 (0,12)	0,56 (0,06)	0,51 (0,05)	0,039
AST	270 (95)	258 (42)	304 (163)	266 (247)	258 (12)	0,972
HDL	40 (10)	23 (29)	31 (30)	35 (16)	51 (1)	0,031
TP	60,7 (5,5)	62,4 (25,7)	57,6 (15,5)	62 (5,1)	66,6 (4,2)	0,018
VLDL	24 (27)	5 (9)	8 (8)	7 (9)	18 (2)	0,082
Üre	90 (41)	120 (30)	116 (119)	112 (55)	44 (14)	0,023
ALT	101 (40)	86 (75)	82 (91)	102 (110)	65 (10)	0,205
Kolesterol	76 (27)	35 (44)	45 (44)	51 (28)	80 (7)	0,009
TG	120 (133)	26 (44)	40 (40)	35 (44)	91 (10)	0,084
LDL	23 (12)	12 (11)	13 (12)	15 (9)	24 (4)	0,036
HOMA IR	0,057 (0,054)	0,048 (0,083)	0,031 (0,058)	0,093 (0,248)	0,012 (0,006)	0,052

* Kruskal-Wallis Testi

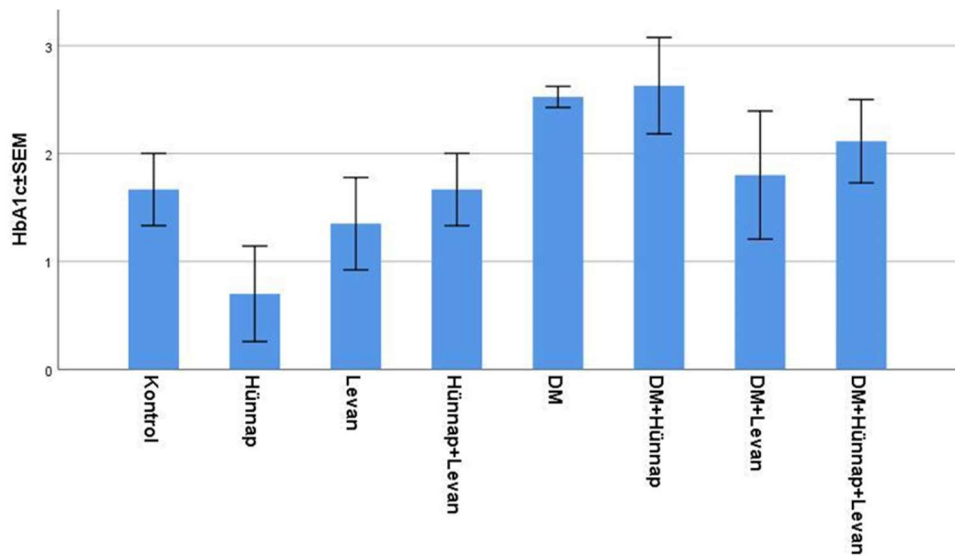
4.2.1. Diyabet Parametreleri

En yüksek insülin düzeyi, diyabet grubunda olmakla birlikte, diyabetli gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 4.3.).



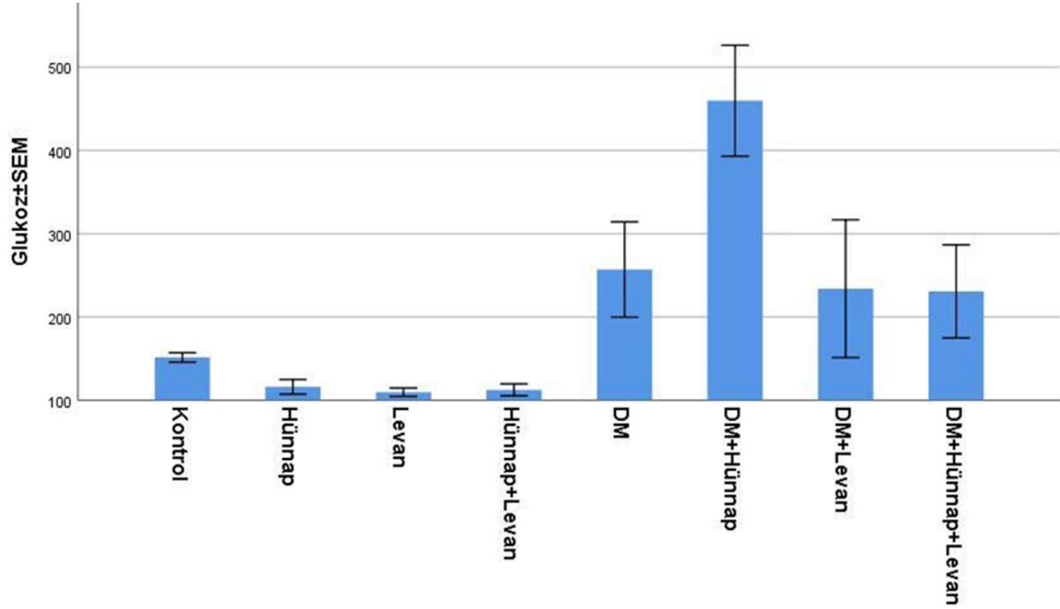
Şekil 4.3. Tüm Grupların 21. Gün İnsülin Düzeyleri

HbA1c değerleri, tüm gruplarda benzerdi. Diyabetli gruplar ile kontrol grubu arasında bir fark saptanmadı (Şekil 4.4.).



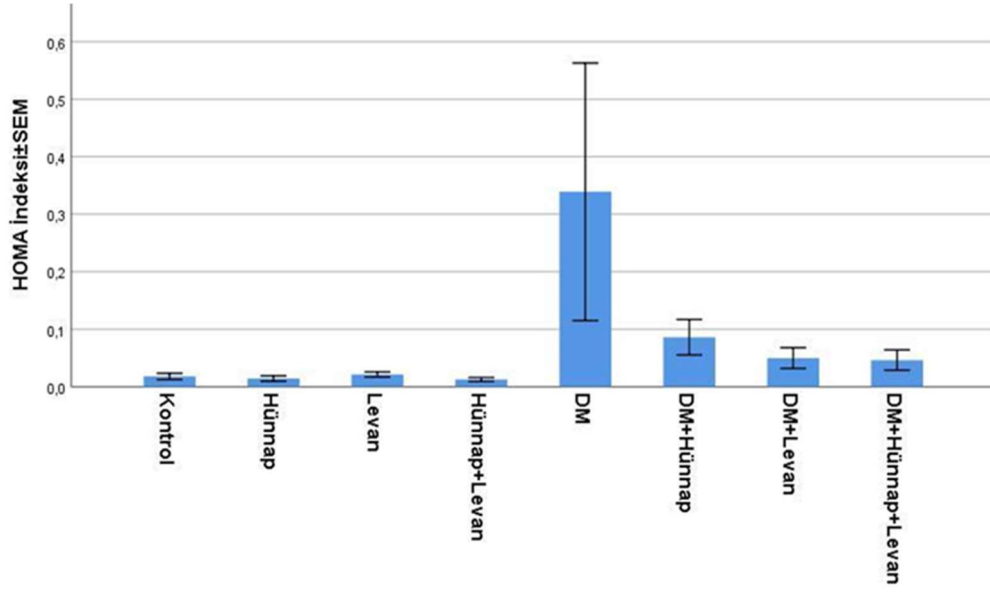
Şekil 4.4. Tüm Grupların 21. Gün HbA1c Düzeyleri

Sağlıklı gruplardan Hünnap, Levan, Hünnap + Levan alt gruplarındaki glukoz düzeyleri, kontrol grubundan daha düşük düzeyde idi. Diyabet grupları arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı. En yüksek glukoz düzeyleri ise Diyabet + Hünnap grubunda görüldü (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Tüm Grupların 21. Gün Glukoz Düzeyleri

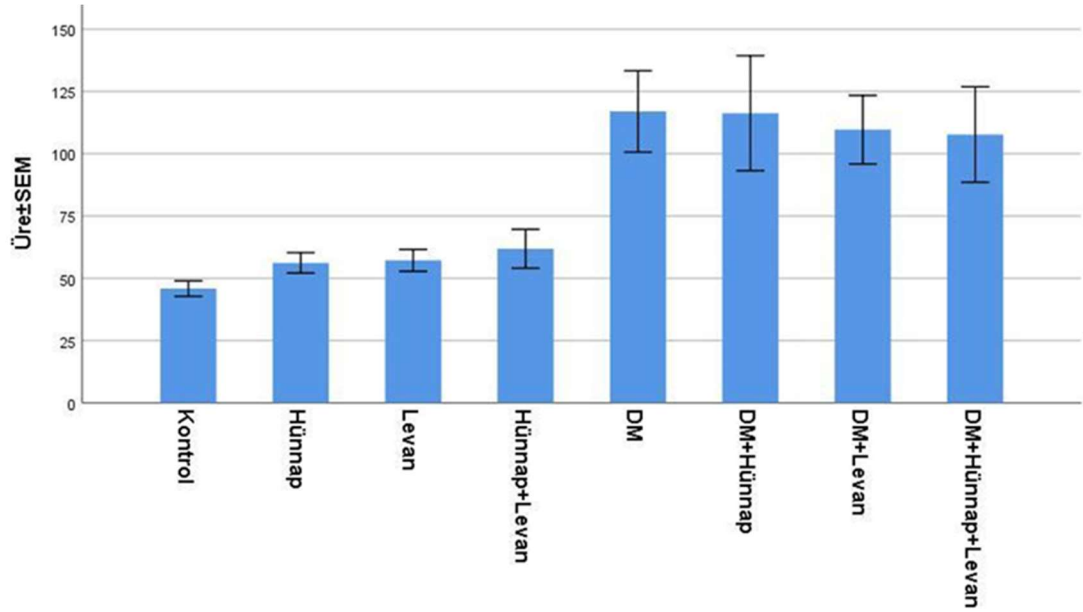
Kontrol ve sağlıklı gruplarda, HOMA-IR indeksi açısından fark saptanmadı ($p=0,322$). Diyabet gruplarında, kontrol grubuna kıyasla HOMA-IR indeksi daha yüksek olmasına rağmen fark, anlamlı değildi ($p=0,052$) (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Tüm Grupların 21. Gün HOMA-IR Düzeyleri

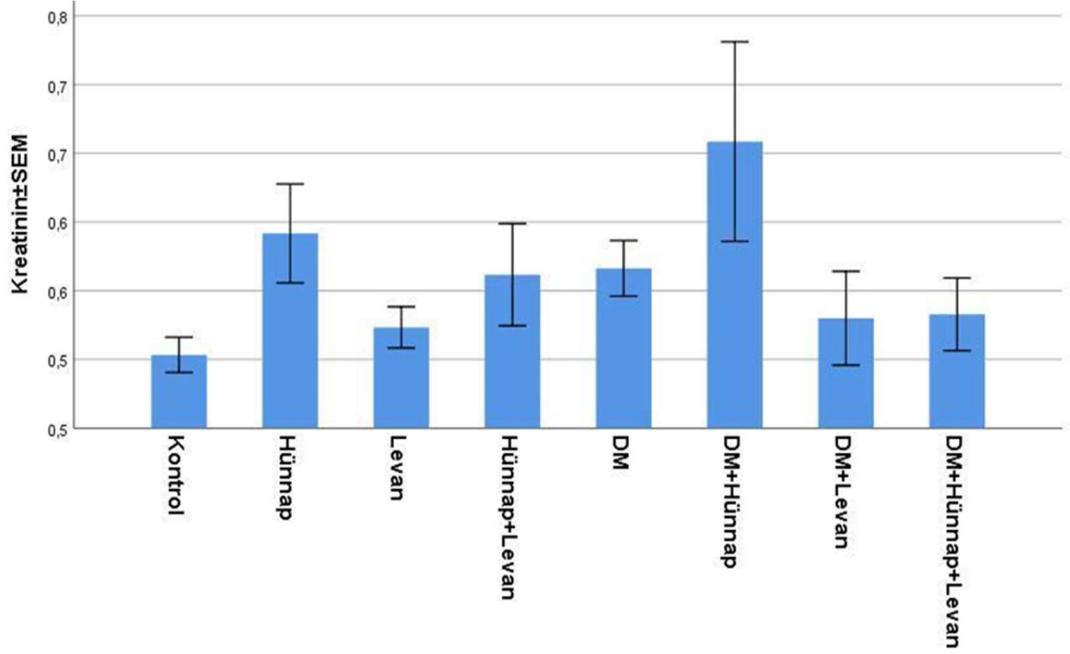
4.2.2. Böbrek Fonksiyon Parametreleri

Üre düzeyi, diyabet gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p=0,023$). Diyabetli gruplar arasında ise en yüksek değer, diyabet grubunda görüldü (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. Tüm Grupların 21. Gün Üre Düzeyleri

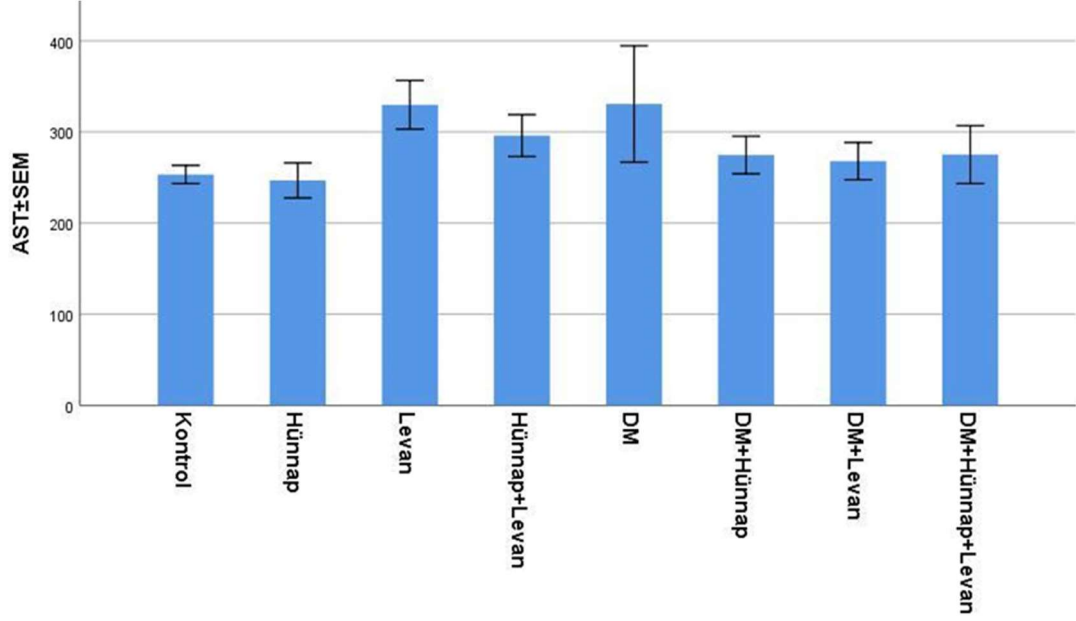
Sağlıklı gruplarda, kreatinin düzeyleri de benzerdi. Diyabet ve Diyabet + Hünnap grupları, kontrol grubuna göre daha yüksek kreatinin değerlerine sahipti (Şekil 4.8.).



Şekil 4.8. Tüm Grupların 21. Gün Kreatinin Düzeyleri

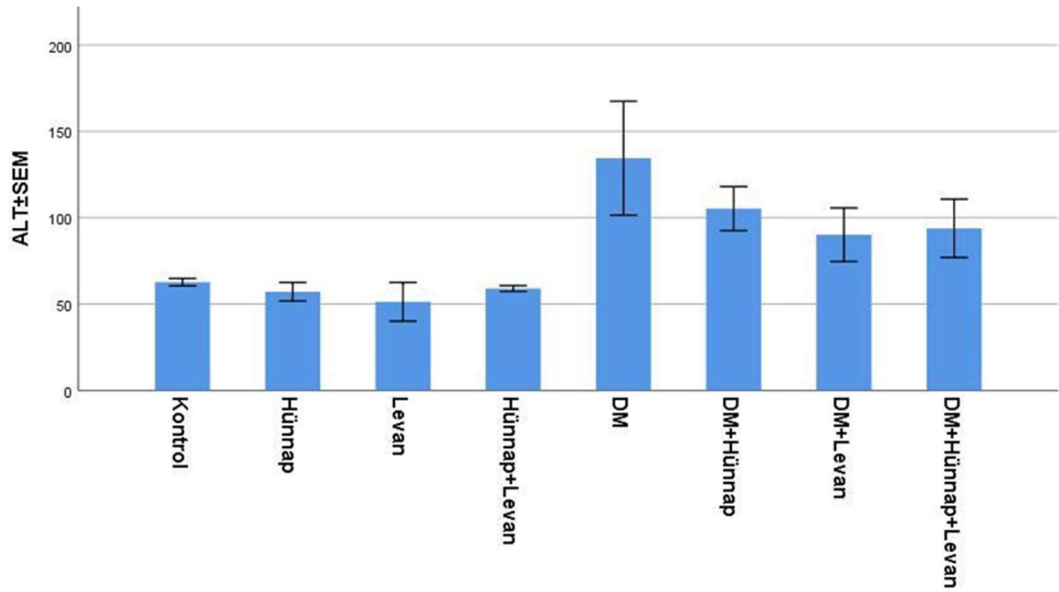
4.2.3. Karaciğer Fonksiyon Parametreleri

AST düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı derecede bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Tüm Grupların 21. Gün AST Düzeyleri

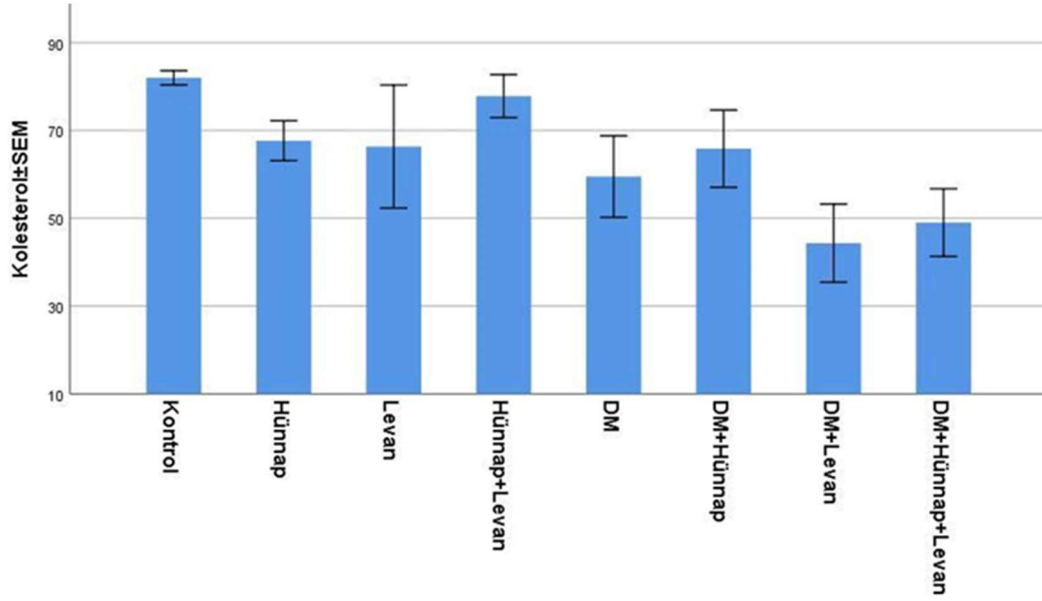
ALT düzeyleri, diyabet gruplarında daha yüksek olsa da bu yükseklik, istatistiksel anlamlılık düzeyinde bulunmadı. Ayrıca diyabet grubundaki ALT düzeyi; Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarından daha yüksekti; ancak bu yükseklik, yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.10.).



Şekil 4.10. Tüm Grupların 21. Gün ALT Düzeyleri

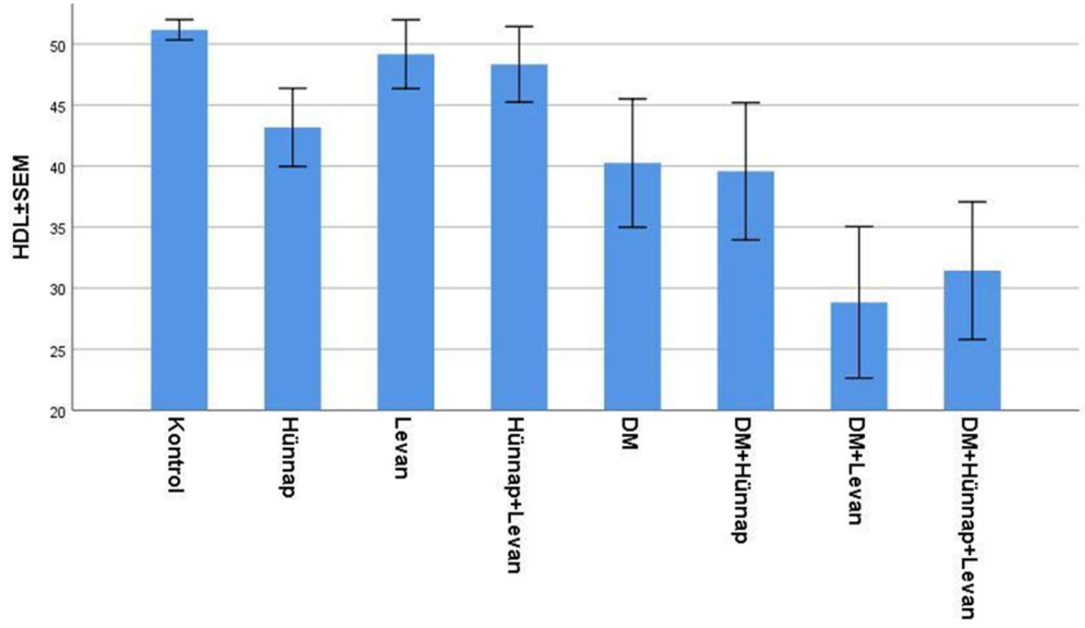
4.2.4. Diğer Biyokimyasal Parametreler

Kolesterol düzeyi, diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. Kontrol ile Diyabet + Hünnap grubunun kolesterol düzeyleri benzer iken, Diyabet + Levan grubunda en düşük kolesterol düzeyleri görüldü (Şekil 4.11.).

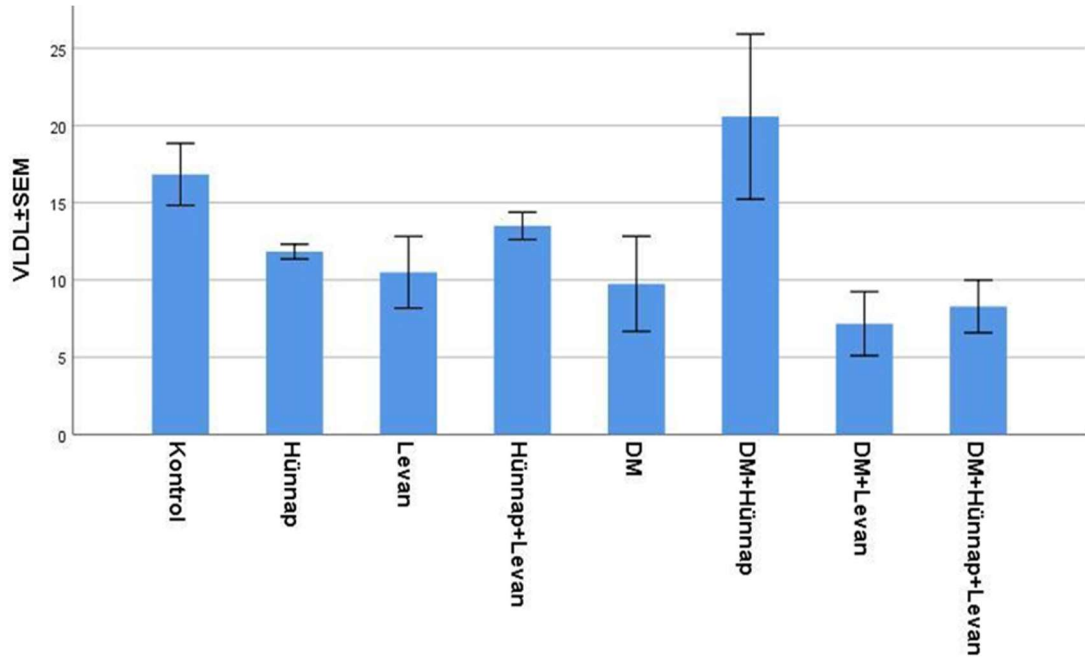


Şekil 4.11. Tüm Grupların 21. Gün Kolesterol Düzeyleri

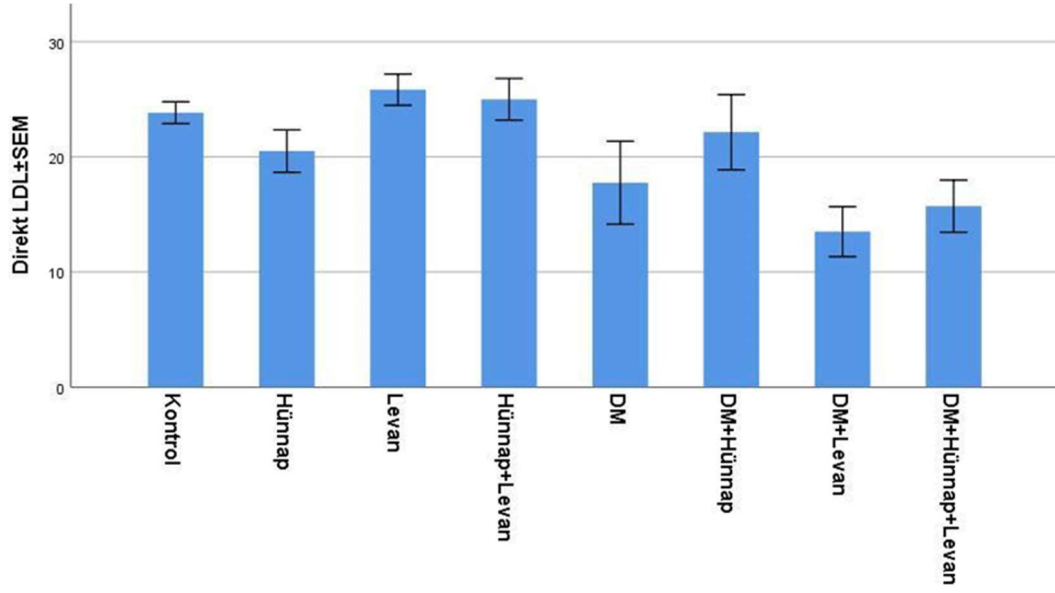
HDL düzeyi; Diyabet, Diyabet + Levan ile Diyabet + Levan + Hünnap gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı (Şekil 4.12.). VLDL, diyabet grupları ile kontrol grubu arasında benzer değerlere sahip bulundu (Şekil 4.13.). Direkt LDL düzeyi ise kontrol grubu ile Diyabet + Hünnap gruplarında benzer iken Diyabet, Diyabet + Levan, Diyabet + Levan + Hünnap gruplarında kontrol ve Diyabet + Hünnap gruplarına kıyasla daha düşük saptandı (Şekil 4.14.).



Şekil 4.12. Tüm Grupların 21. Gün HDL Düzeyleri

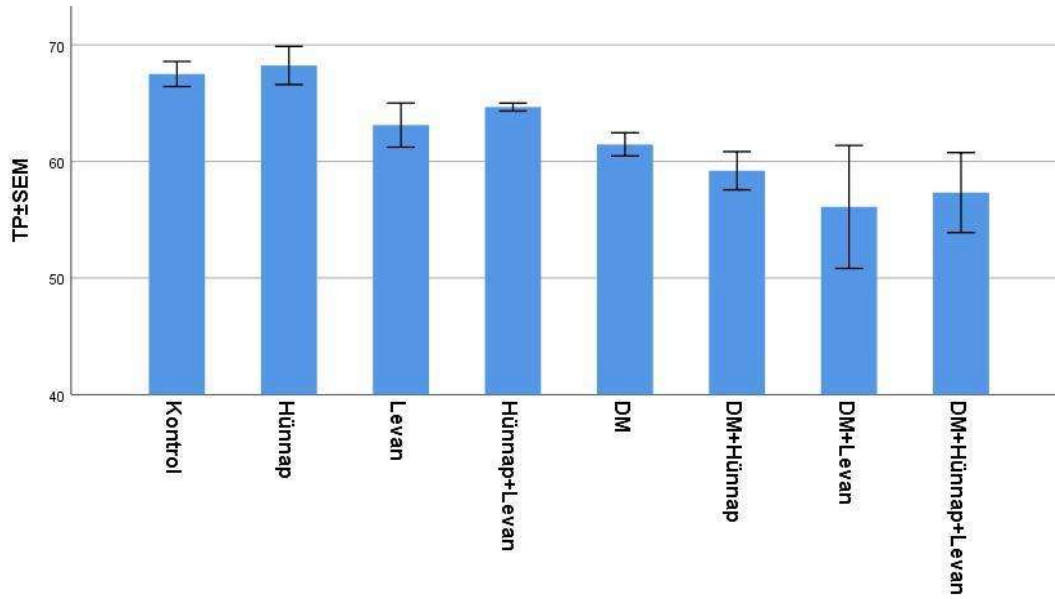


Şekil 4.13. Tüm Grupların 21. Gün VLDL Düzeyleri



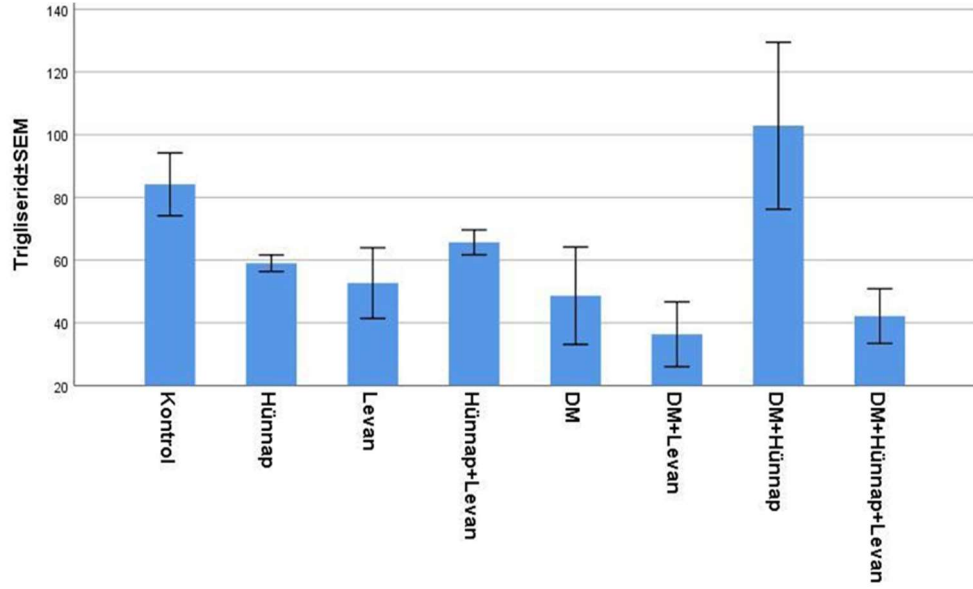
Şekil 4.14. Tüm Grupların 21. Gün Direkt LDL Düzeyleri

Diyabet gruplarındaki total protein düzeyi, kontrol grubuna göre düşük saptandı ($p=0,018$) (Şekil 4.15.).



Şekil 4.15. Tüm Grupların 21. Gün Total Protein Düzeyleri

Trigliserid düzeyleri; Hünnap, Levan ve Hünnap + Levan gruplarında, kontrole göre daha düşük tespit edilmesine rağmen bu farklılık, anlamlı değildi. Diyabet + Hünnap grubu hariç, diğer deney gruplarındaki trigliserid düzeyleri, kontrole göre düşüktü ancak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.16.).



Şekil 4.16. Tüm Grupların 21. Gün Trigliserid Düzeyleri

4.3. Hemogram Analiz Sonuçları

Kontrol ve diğer sağlıklı grupların hemogram değerleri karşılaştırıldığında; MCHC dışında, tüm değerlerin benzer olduğu görüldü (Tablo 4.5.). MCHC düzeyi; Levan grubunda, Levan + Hünnap ve kontrol gruplarına göre daha düşüktü (Sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,03$) Benzer şekilde, Hünnap grubunda da Hünnap + Levan grubuna göre, MCHC düzeyi daha düşüktü ($p=0,049$).

Tablo 4.5. Sağlıklı Grupların 21. Gün Hemogram Değerlerine Ait Analiz Sonuçları

	Hünnap	Levan	Hünnap+Levan	Kontrol	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
WBC	11,6 (0,6)	7 (2,9)	9,05 (6,6)	11,8 (3,5)	0,189
NEU%	8,82 (4,69)	9,37 (6,15)	10,39 (9,82)	5,75 (2,66)	0,596
NEU	1,015 (0,65)	0,685 (0,69)	0,965 (1,17)	0,75 (0,79)	0,975
LYN%	80,945 (15,71)	86,73 (9,39)	79,685 (10,72)	85,62 (4,9)	0,56
LYN	9,44 (0,86)	6,205 (1,91)	6,955 (6,19)	10,385 (2,97)	0,123
NLR	0,109 (0,073)	0,11 (0,079)	0,132 (0,131)	0,065 (0,036)	0,761
MO%	8,95 (9,6)	0,765 (0,44)	7,37 (8,76)	8,47 (4,5)	0,434
MO	1,035 (1,14)	0,055 (0,04)	0,795 (1,05)	1,07 (0,91)	0,323
EO%	1,01 (0,72)	1,61 (0,39)	1,02 (0,16)	0,975 (0,64)	0,078
EO	0,12 (0,08)	0,11 (0,06)	0,115 (0,11)	0,115 (0,1)	0,975
BA%	0,18 (0,13)	0,08 (0,39)	0,35 (0,36)	0,425 (0,37)	0,485
BA	0,04 (0,18)	0,005 (0,01)	0,015 (0,04)	0,055 (0,06)	0,164
NRBC%	24,415 (41,52)	217 (102,56)	162,495 (249,11)	112,695 (208)	0,356
NRBC	2,985 (4,9)	16,16 (4,99)	7,55 (18,79)	11,205 (21,18)	0,276
RBC	8,77 (0,62)	7,895 (3,16)	8,61 (1,58)	8,835 (0,8)	0,879
HGB	15,55 (1)	14,6 (4)	15,25 (1,4)	15,4 (1)	0,405
HCT	44,05 (2,5)	42,55 (10,4)	42,3 (2,8)	43,65 (2,2)	0,294
MCV	51,8 (1)	53,95 (5,8)	49,6 (2,1)	50,3 (3,2)	0,183
MCH	18 (0)	18,4 (1,9)	18,05 (1,9)	17,7 (0,6)	0,957
MCHC	34,6 (0,2)	34,35 (0,8)	35,05 (0,7)	35 (1)	0,016
RDW	16,25 (1,6)	17,35 (2)	16 (3,4)	15,9 (1)	0,28
RDWSD	33,25 (3)	35,45 (5,7)	31,95 (7)	31,75 (1,3)	0,522
PLT	422 (147)	784 (472)	354 (122)	425,5 (155)	0,284
MPV	5,6 (0,1)	5,15 (0,7)	5,5 (0,3)	5,55 (0,3)	0,333
PCT	0,2455 (0,064)	0,3845 (0,23)	0,191 (0,062)	0,2365 (0,064)	0,444
PDW	16,9 (0,6)	16,25 (1)	16,75 (0,8)	16,65 (0,3)	0,227

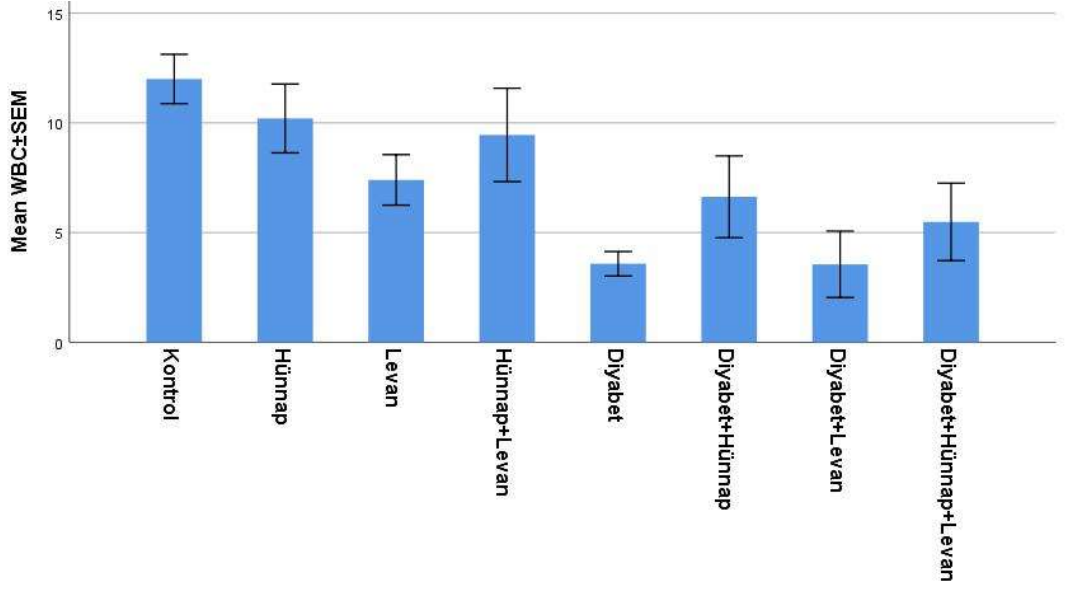
Diyabet grupları ile kontrol grubu hemogram parametreleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında WBC, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları, lenfosit ve eozinofil yüzdeleri, RDW ve MPV değerleri arasında fark olduğu görüldü (**Tablo 4.6.**). WBC sayıları; kontrol grubunda Diyabet, Diyabet + Levan, Diyabet + Hünnap + Levan gruplarına kıyasla daha yüksekti (Sırasıyla p:0.006, p=0,001, p=0,017). Nötrofil sayısı; Diyabet grubunda kontrol grubu ile Diyabet + Levan + Hünnap grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Sırasıyla p=0,001, p=0,005). Lenfosit sayısı; Diyabet, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Sırasıyla p=0,008,

p=0,002, p=0,006). Lenfosit yüzdesi; Diyabet grubunda kontrol, Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan grubuna kıyasla daha yüksekti (Sırasıyla p=0,006, p=0,016, p=0,019, p<0,001). Monosit sayısı; Diyabet ve Diyabet + Levan grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü (Sırasıyla p=0,003, p=0,042). Eozinofil sayısı; Diyabet, Diyabet + Hünnap ve Diyabet + Levan gruplarında, kontrol grubuna kıyasla daha düşük düzeyde idi (Sırasıyla p=0,001, p=0,01, p=0,004). Eozinofil yüzdesi; Diyabet, Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan gruplarında, kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü (Sırasıyla p=0,001, p=0,016, p=0,026). Ayrıca eozinofil yüzdesi; Diyabet + Hünnap + Levan grubunda, Diyabet grubuna göre daha yüksekti (p=0,031). RDW değerleri; Diyabet, Diyabet + Levan, Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında, kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti (Sırasıyla p=0,002, p=0,045, p=0,036) Ayrıca Diyabet grubunun RDW düzeyi; Diyabet + Hünnap düzeyine göre daha yüksekti (p=0,01). RDW-SD değeri; Diyabet ve Diyabet + Levan grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti (Sırasıyla p=0,004, p=0,039). Ayrıca RDW-SD değeri; Diyabet + Hünnap grubunda, Diyabet ve Diyabet + Levan grubuna göre düşüktü (Sırasıyla p=0,002, p=0,03). MPV değeri ise Diyabet + Hünnap grubunda; kontrol, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksekti (Sırasıyla p=0,017, p=0,026, p=0,005).

Tablo 4.6. Kontrol Grubu ve Diyabetli Grupların 21. Gün Hemogram Değerlerine Ait Analiz Sonuçları

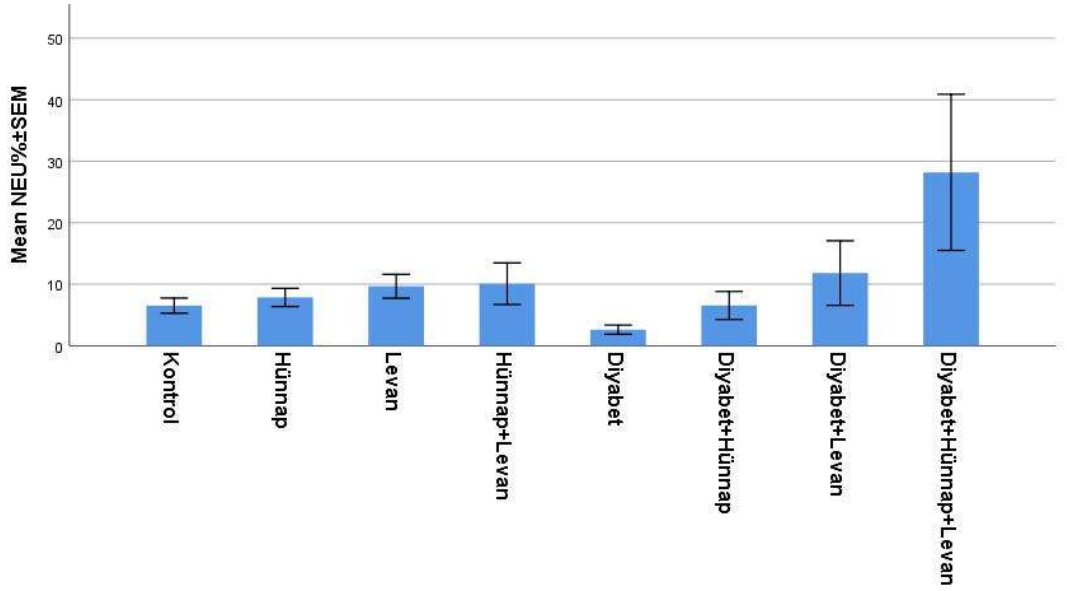
	Diyabet+ Hünnap	Diyabet+ Levan	Diyabet+Hünnap +Levan	Diyabet	Kontrol	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
WBC	4,9 (8,8)	2,5 (2,9)	4,9 (8,9)	3,7 (3)	11,8 (3,5)	0,014
NEU%	4,52 (6,75)	8,82 (11,76)	10,32 (69,7)	2,3 (1,05)	5,75 (2,66)	0,082
NEU	0,22 (0,34)	0,19 (0,39)	1,12 (1,13)	0,1 (0,1)	0,75 (0,79)	0,009
LYN%	91,75 (20,11)	86,29 (11,73)	72,49 (70,86)	96,95 (0,99)	85,62 (4,9)	0,005
LYN	3,6 (7,97)	1,95 (2,9)	3,59 (6,86)	3,65 (2,99)	10,39 (2,97)	0,015
NLR	0,046 (0,1)	0,101 (0,137)	0,142 (2,774)	0,022 (0,012)	0,065 (0,036)	0,061
MO%	4,92 (9,78)	0,77 (1,73)	0,74 (10,58)	0,26 (0,36)	8,47 (4,5)	0,132
MO	0,37 (0,75)	0,02 (0,02)	0,25 (0,81)	0,01 (0,02)	1,07 (0,91)	0,045
EO%	0,24 (0,12)	0,12 (0,28)	0,48 (0,49)	0,02 (0,25)	0,98 (0,64)	0,01
EO	0,01 (0,03)	0 (0,01)	0,02 (0,09)	0 (0,01)	0,12 (0,1)	0,006
BA%	0,19 (0,46)	0,78 (0,6)	0,33 (1,37)	0,08 (0,32)	0,43 (0,37)	0,222
BA	0,01 (0,01)	0,02 (0,03)	0,01 (0,03)	0 (0,02)	0,06 (0,06)	0,082
NRBC%	42,17 (196,27)	9,62 (179,34)	188,82 (189,95)	0 (105,53)	112,7 (208)	0,303
NRBC	6,32 (7,46)	0,13 (10,57)	4,91 (7,64)	0 (2,58)	11,21 (21,18)	0,211
RBC	9,23 (1,16)	9,02 (3,99)	9,14 (1,96)	9,87 (1,75)	8,84 (0,8)	0,442
HGB	16 (2,3)	15,7 (5,7)	15,6 (2,1)	16,9 (2,3)	15,4 (1)	0,677
HCT	45,4 (4,2)	45,6 (15,3)	44,3 (5,9)	48,6 (6,7)	43,7 (2,2)	0,635
MCV	49,9 (1,9)	52,6 (7,4)	49,3 (4,6)	49,3 (1,6)	50,3 (3,2)	0,498
MCH	17,3 (0,2)	17,8 (2,2)	17,3 (1,5)	17,3 (0,7)	17,7 (0,6)	0,364
MCHC	34,8 (1,1)	33,7 (1,1)	34,5 (1,2)	34,8 (1)	35 (1)	0,094
RDW	16,7 (1,9)	22,7 (9,2)	29,1 (27)	33,7 (25)	15,9 (1)	0,013
RDWSD	31,9 (3,5)	42,9 (18,4)	57,8 (47,4)	64,4 (44,9)	31,8 (1,3)	0,007
PLT	469 (331)	513 (668)	476 (680)	384 (245)	426 (155)	0,691
MPV	6,2 (0,2)	5,7 (0,6)	5,3 (0,6)	5,7 (0,6)	5,6 (0,3)	0,045
PCT	0,28 (0,195)	0,293 (0,331)	0,298 (0,313)	0,246 (0,161)	0,237 (0,064)	0,738
PDW	17,8 (2)	16,9 (0,3)	16,5 (0,7)	17,3 (1,2)	16,7 (0,29)	0,301

Lökosit (WBC) sayıları ise kontrol grubunda; Diyabet, Diyabet + Levan, Diyabet + Hünnap + Levan gruplarına kıyasla daha yüksekti (Sırasıyla p=0,006, p=0,001, p=0,017). (Şekil 4.17).



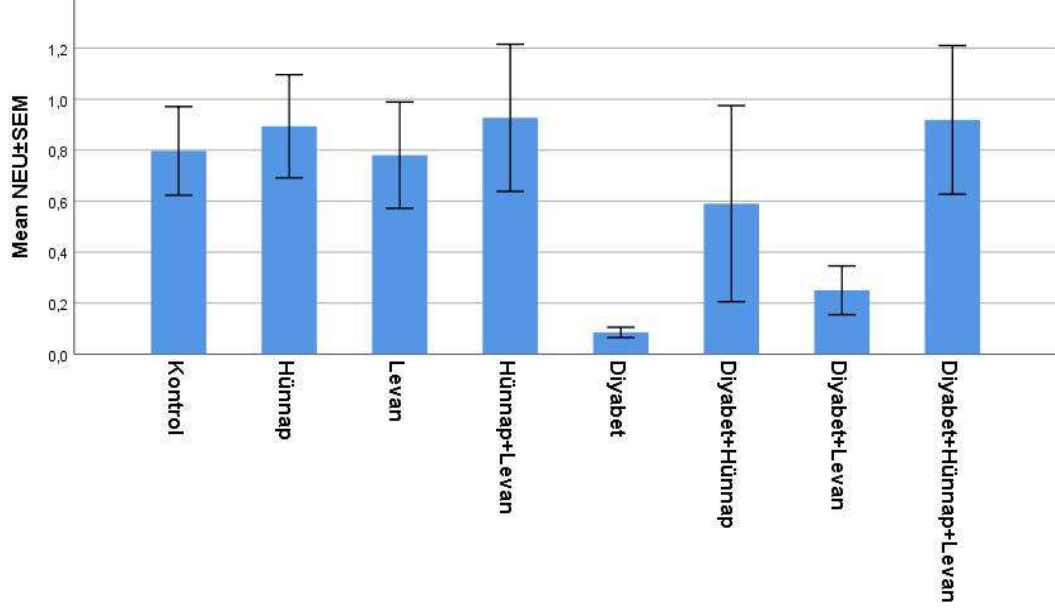
Şekil 4.17. Tüm Grupların 21. Gün Lökosit Değerleri

Nötrofil yüzdesine bakıldığında; Diyabet grupları ile kontrol grubu arasında bir fark bulunmadı ancak en yüksek nötrofil yüzdesi, Diyabet + Levan + Hünnap grubunda görüldü (Şekil 4.18.).



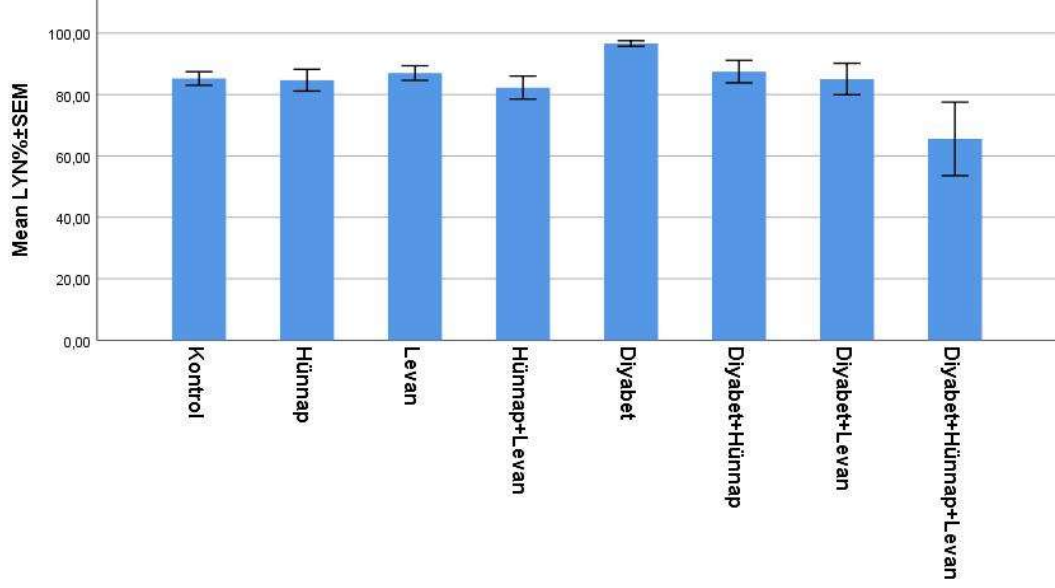
Şekil 4.18. Tüm Grupların 21. Gün Nötrofil Yüzdesi Değerleri

Nötrofil sayısı; Diyabet grubunda, kontrol grubu ile Diyabet + Levan + Hünnap grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Sırasıyla $p=0,001$, $p=0,005$) (Şekil 4.19.).



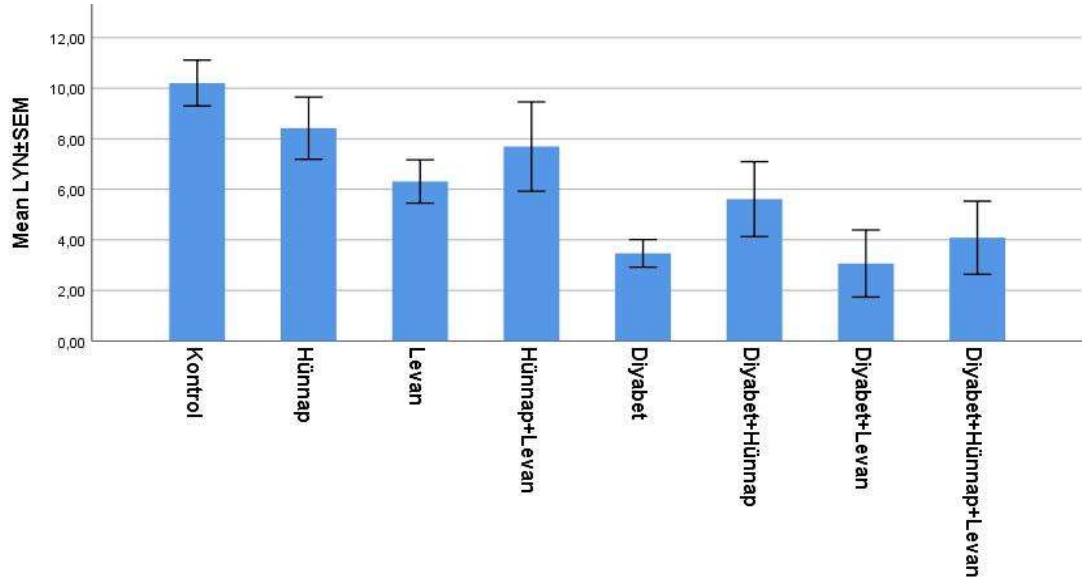
Şekil 4.19. Tüm Grupların 21. Gün Nötrofil Değerleri

Lenfosit yüzdesi; Diyabet grubunda kontrol, Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan grubuna kıyasla daha yüksekti (Sırasıyla $p=0,006$, $p=0,016$, $p=0,019$, $p<0,001$) (Şekil 4.20.).



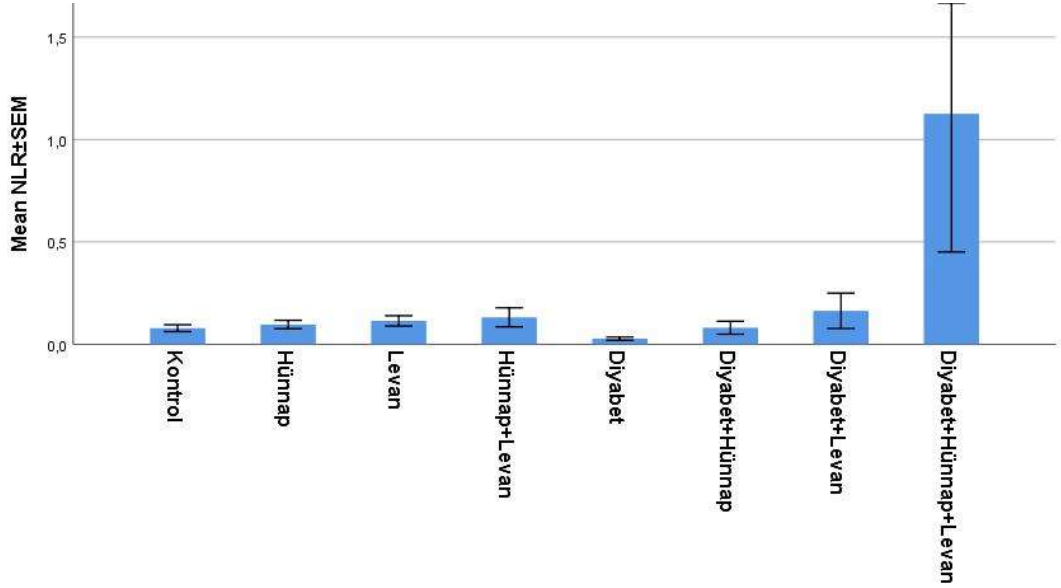
Şekil 4.20. Tüm Grupların 21. Gün Lenfosit Yüzdesi Değerleri

Lenfosit sayıları; Diyabet, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Sırasıyla $p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,006$) (Şekil 4.21.).

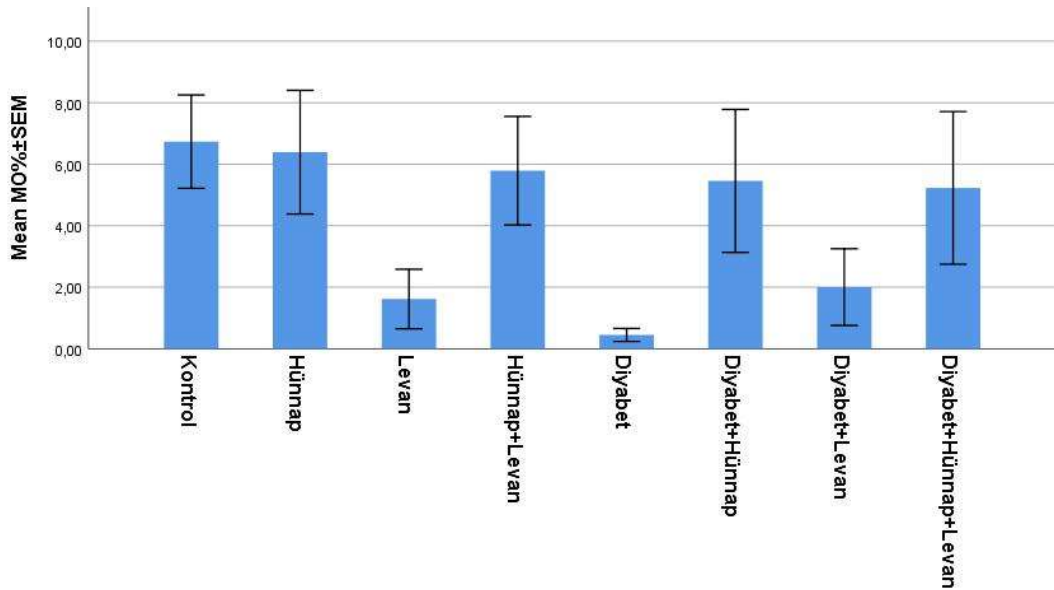


Şekil 4.21. Tüm Grupların 21. Gün Lenfosit Değerleri

Nötrofil lenfosit oranı; kontrol grubu ile sağlıklı gruplarda, kendi aralarında benzer değerlere sahipti. Kontrol grubu ile diyabet grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. En yüksek değer ise Diyabet + Hünnap + Levan grubunda bulundu (Şekil 4.22.).

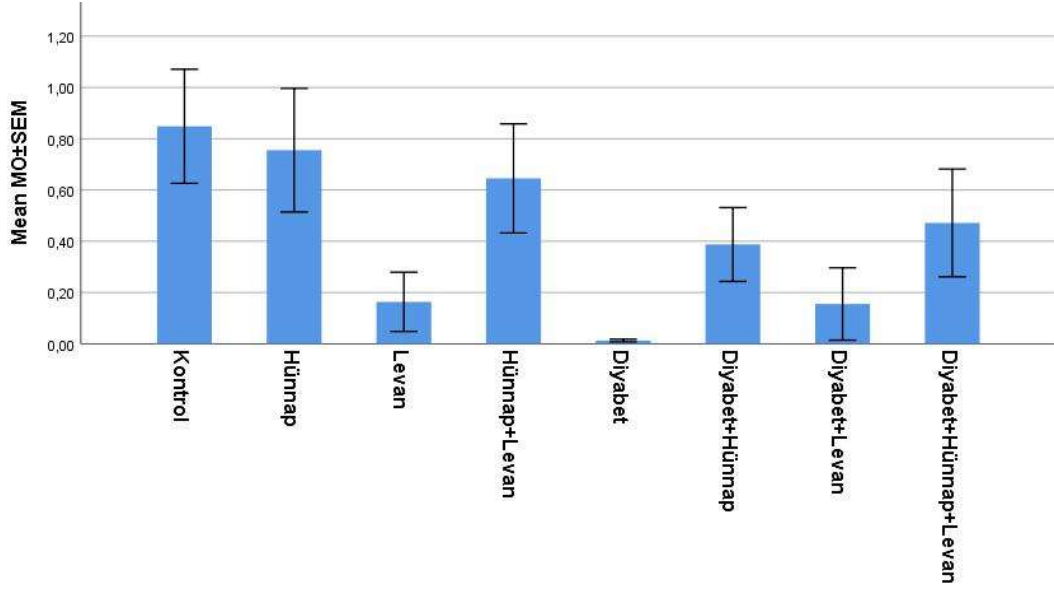


Şekil 4.22. Tüm Grupların 21. Gün Nötrofil Lenfosit Oranı Değerleri



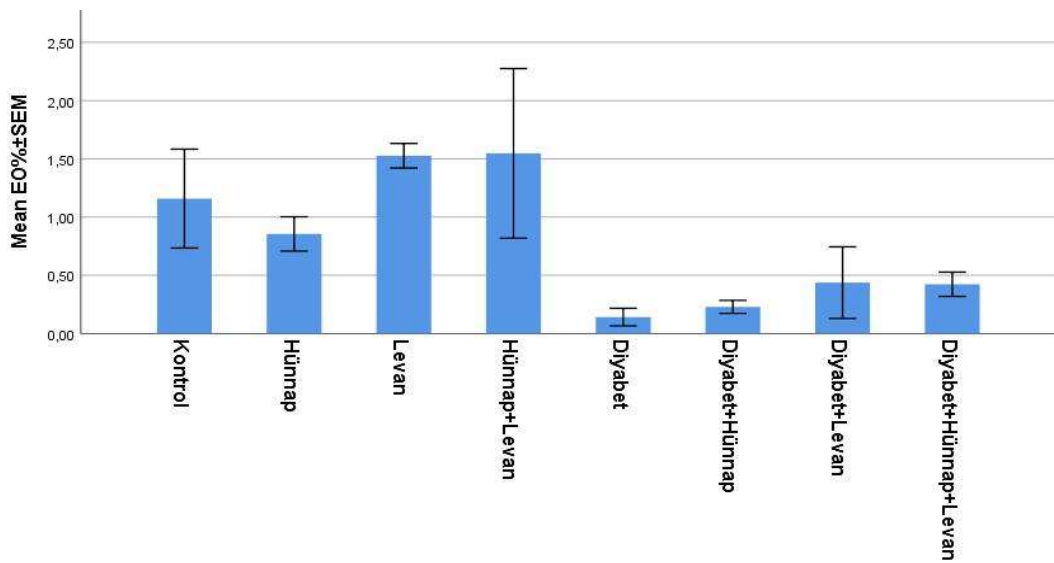
Şekil 4.23. Tüm Grupların 21. Gün Monosit Yüzdesi Oranı Değerleri

Monosit sayısı, Diyabet ve Diyabet + Levan grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü (Sırasıyla $p=0,003$, $p=0,042$) (Şekil 4.24).



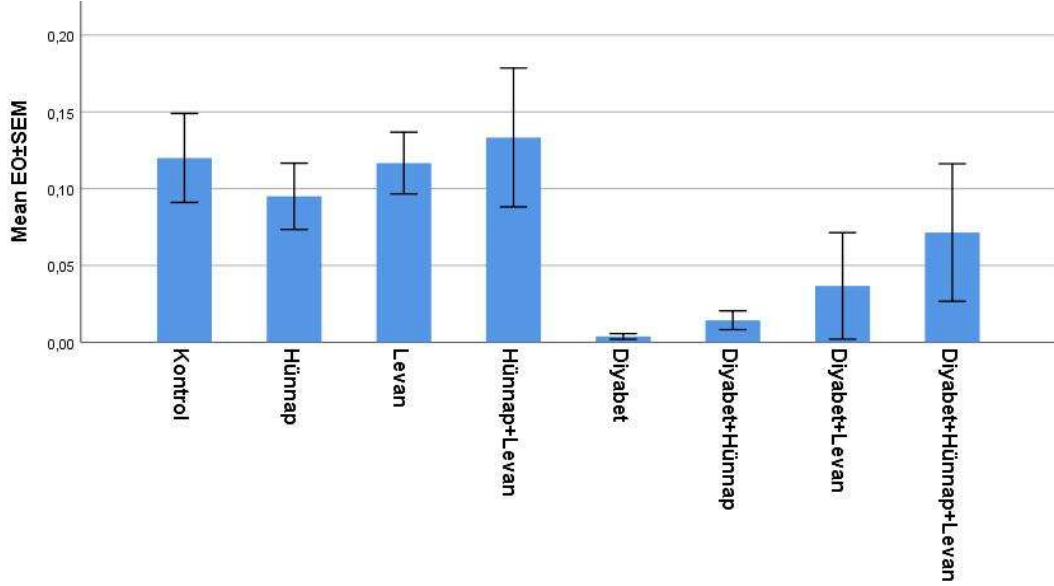
Şekil 4.24. Tüm Grupların 21. Gün Monosit Değerleri

Eozinofil yüzdesi; Diyabet, Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan gruplarında, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu (Sırasıyla $p=0,001$, $p=0,016$, $p=0,026$). Diğer yandan eozinofil yüzdesi, Diyabet + Hünnap + Levan grubunda, Diyabet grubuna göre daha yüksekti ($p=0,031$) (Şekil 4.25).

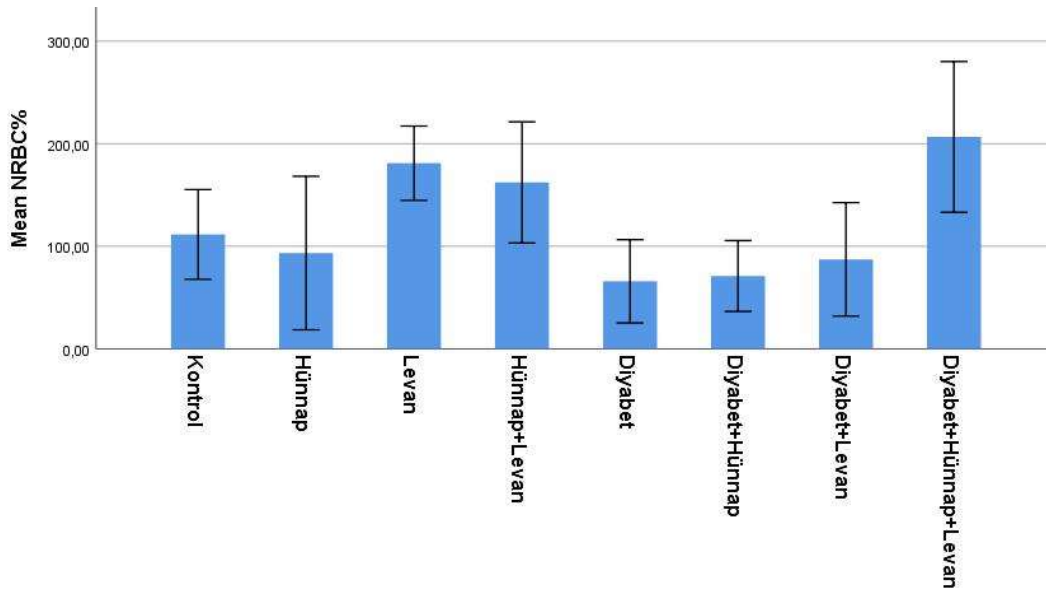


Şekil 4.25. Tüm Grupların 21. Gün Eozinofil Yüzdesi Değerleri

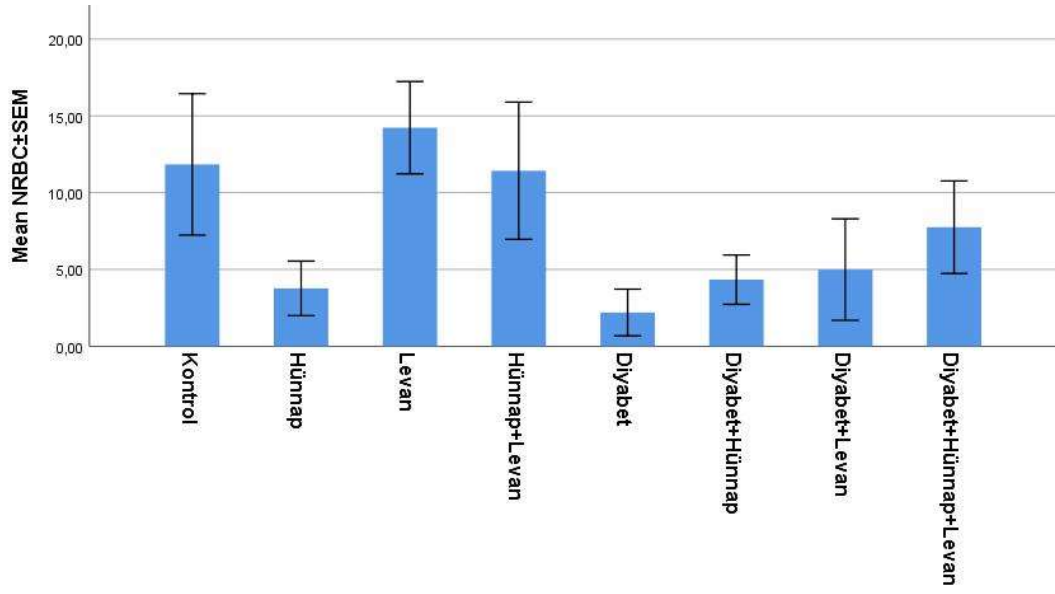
Eozinofil sayısı; Diyabet, Diyabet + Hünnap ve Diyabet + Levan gruplarında, kontrol grubuna kıyasla daha düşük düzeyde idi (Sırasıyla $p=0,001$, $p=0,01$, $p=0,004$) (Şekil 4.26.).



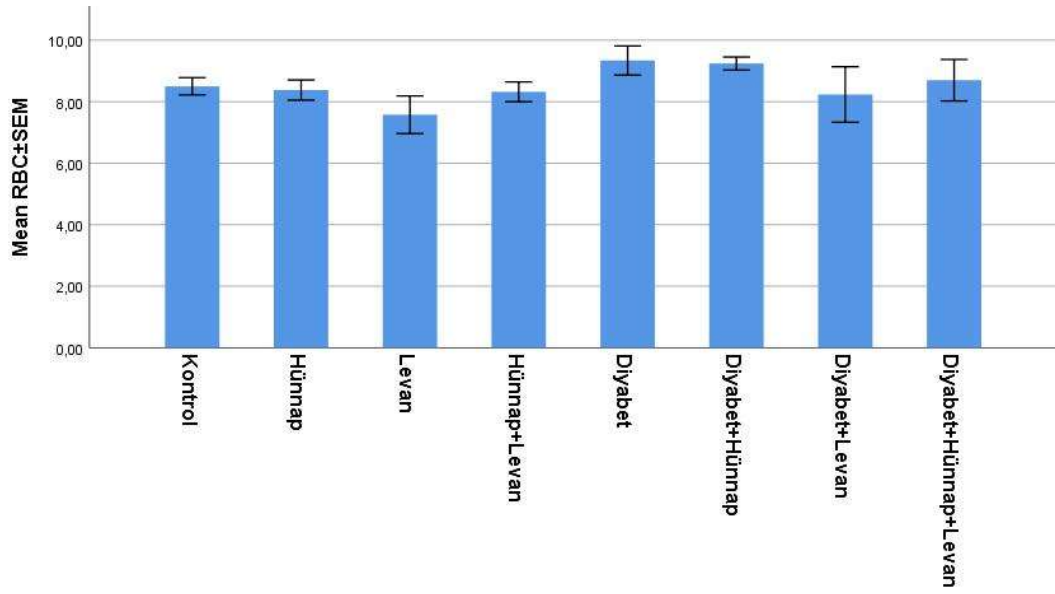
Şekil 4.26. Tüm Grupların 21. Gün Eozinofil Değerleri



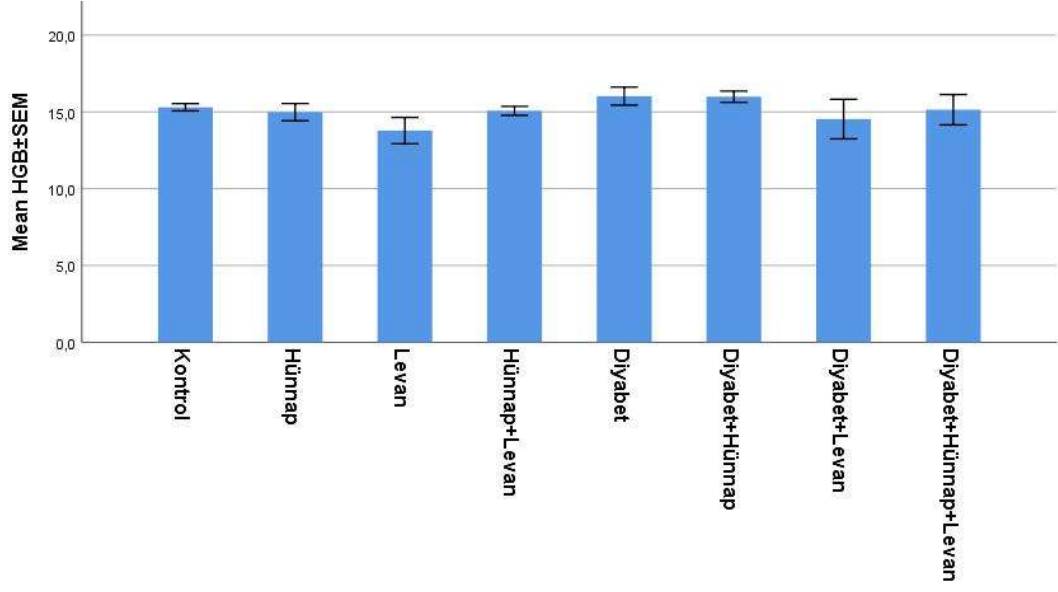
Şekil 4.27. Tüm Grupların 21. Gün NRBC Yüzdesi Değerleri



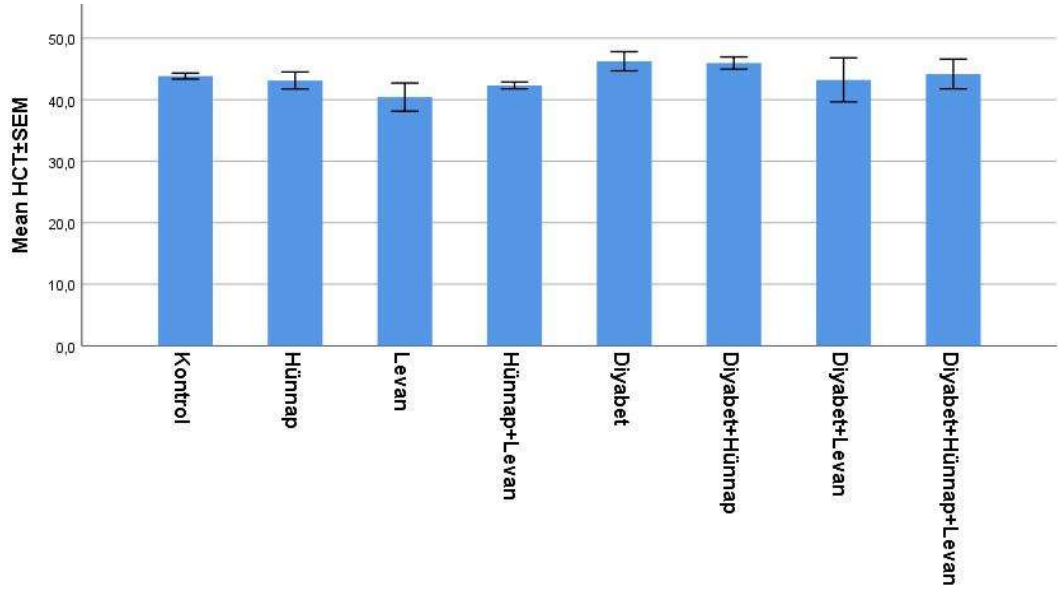
Şekil 4.28. Tüm Grupların 21. Gün NRBC Değerleri



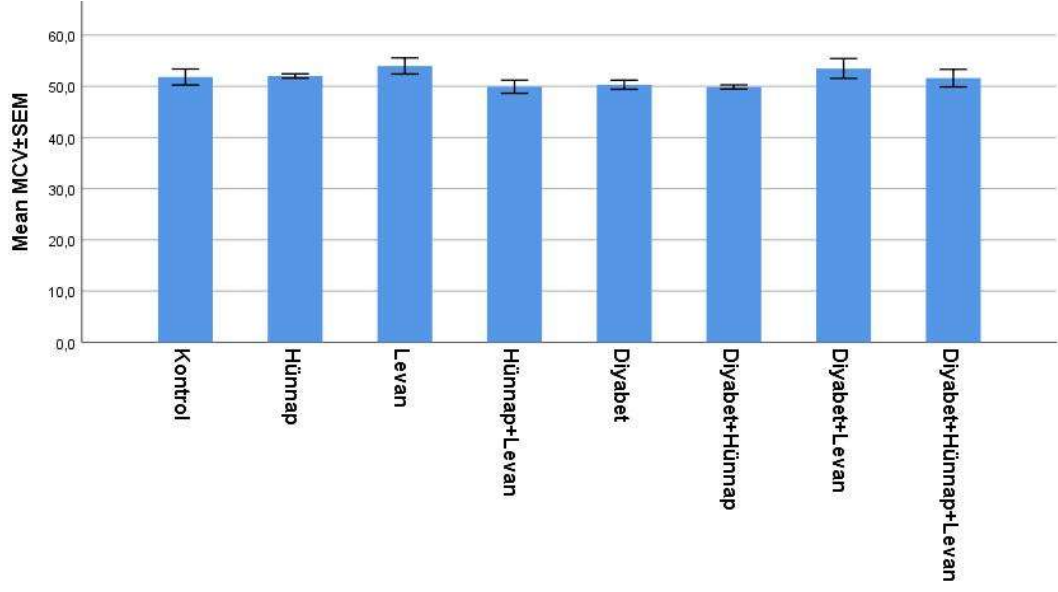
Şekil 4.29. Tüm Grupların 21. Gün Alyuvar Değerleri



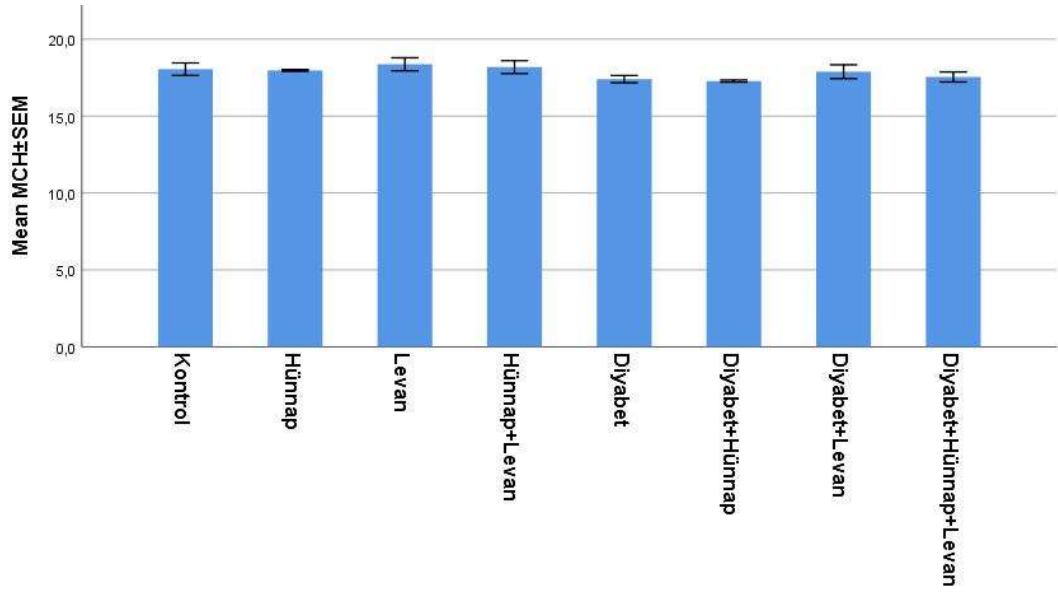
Şekil 4.30. Tüm Grupların 21. Gün Hemoglobin Değerleri



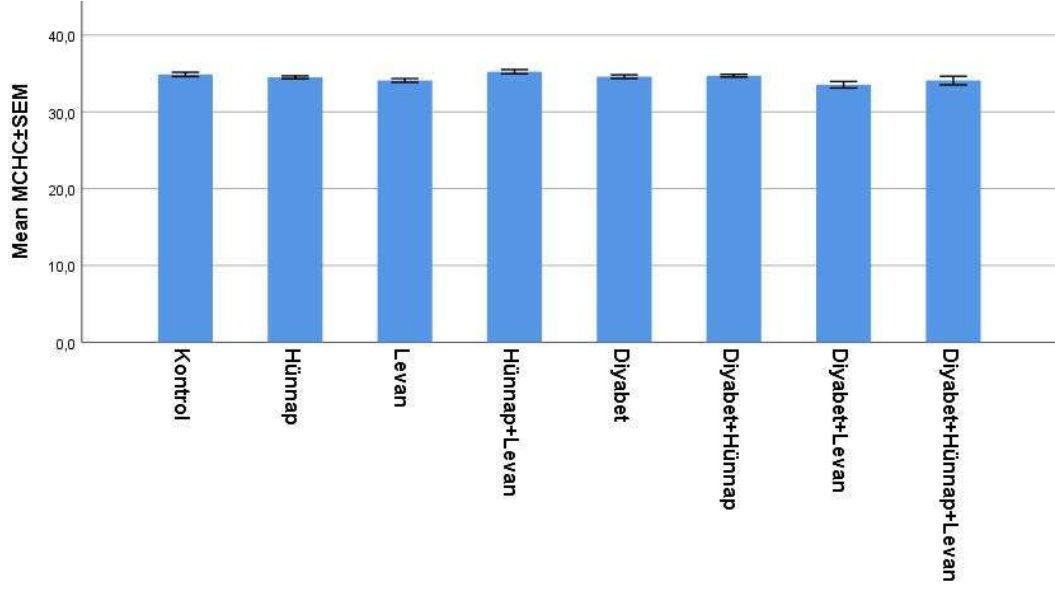
Şekil 4.31. Tüm Grupların 21. Gün Hematokrit Değerleri



Şekil 4.32. Tüm Grupların 21. Gün MCV Değerleri

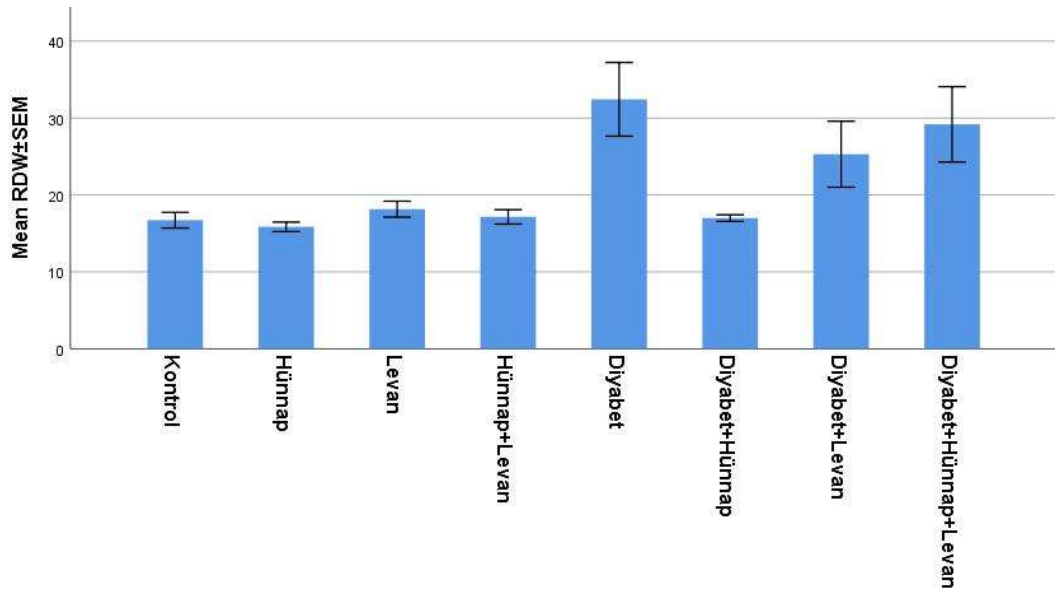


Şekil 4.33. Tüm Grupların 21. Gün MCH Değerleri



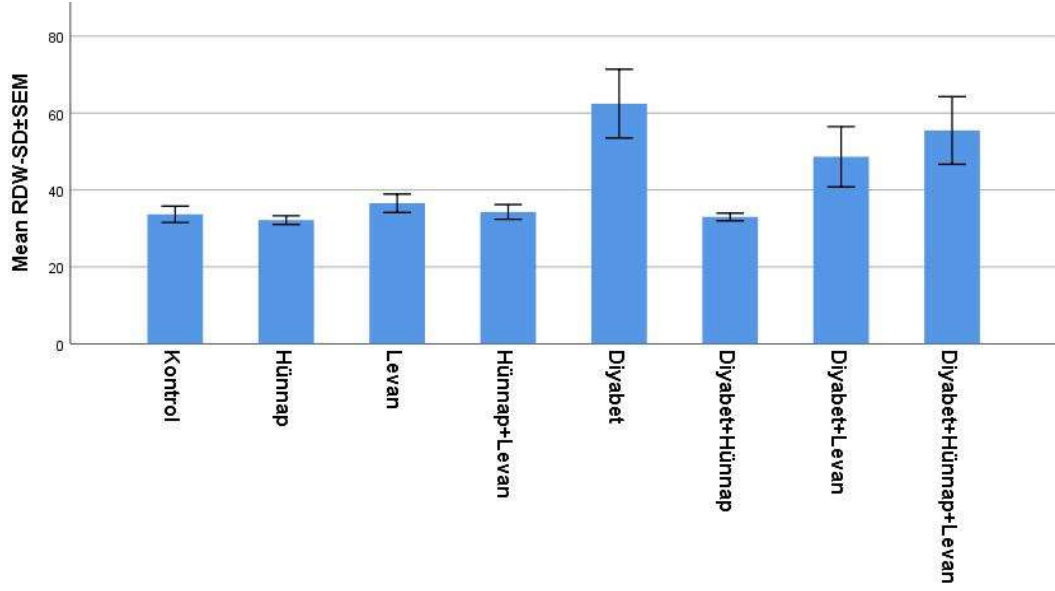
Şekil 4.34. Tüm Grupların 21. Gün MCHC Değerleri

Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değerleri; Diyabet, Diyabet + Levan, Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında, kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti (Sırasıyla $p=0,002$, $p=0,045$, $p=0,036$). Ayrıca Diyabet grubunun RDW düzeyi, Diyabet + Hünnap grubunun düzeyine göre daha yüksek bulundu ($p=0,002$) (Şekil 4.35).

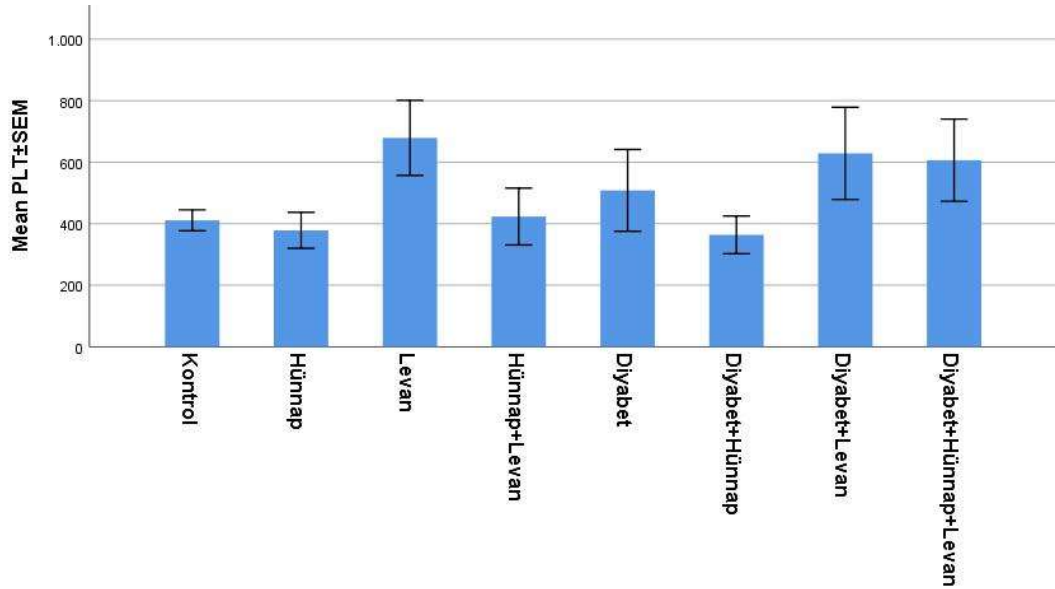


Şekil 4.35. Tüm Grupların 21. Gün Eritrosit Dağılım Genişliği Değerleri

RDW-SD değeri; Diyabet ve Diyabet + Levan gruplarında, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iken (Sırasıyla $p=0,004$, $p=0,039$), aynı değer Diyabet + Hünnap grubunda, Diyabet ve Diyabet + Levan grubuna göre düşüktü (Sırasıyla $p=0,002$, $p=0,03$) (Şekil 4.36.).

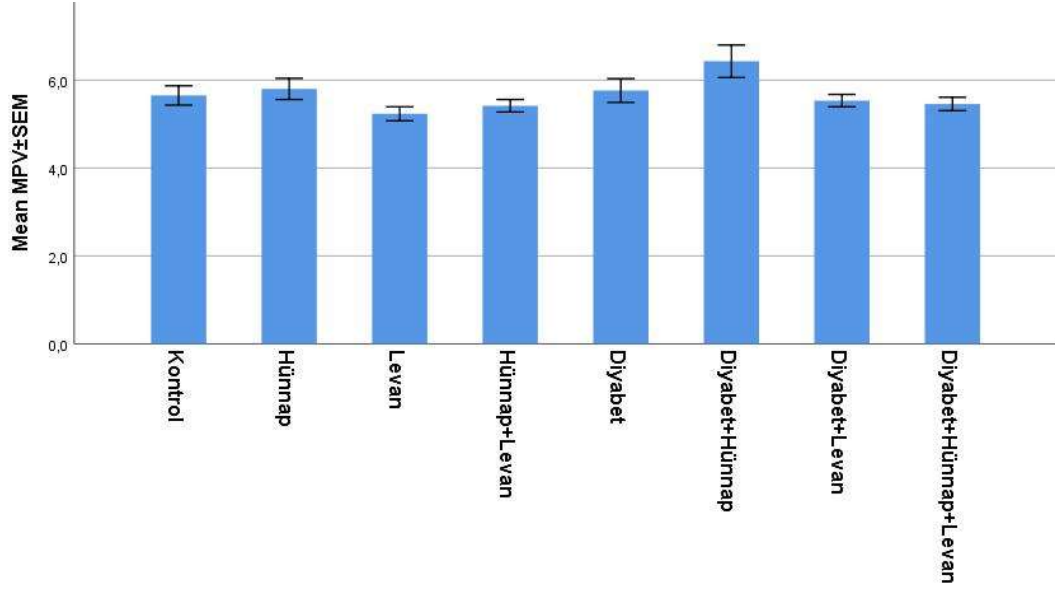


Şekil 4.36. Tüm Grupların 21. Gün RDW-SD Değerleri

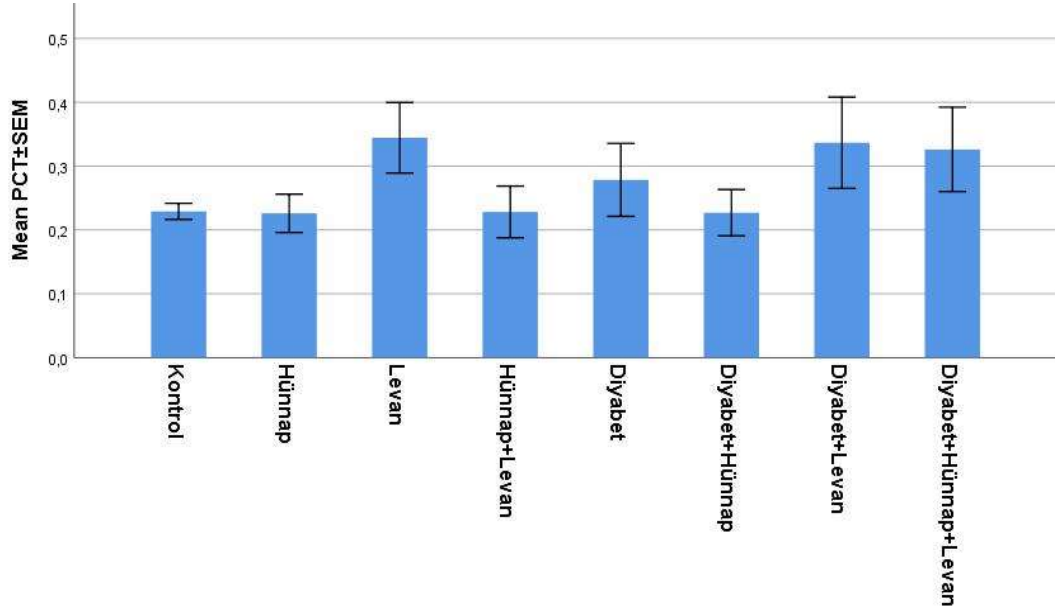


Şekil 4.37. Tüm Grupların 21. Gün Trombosit Değerleri

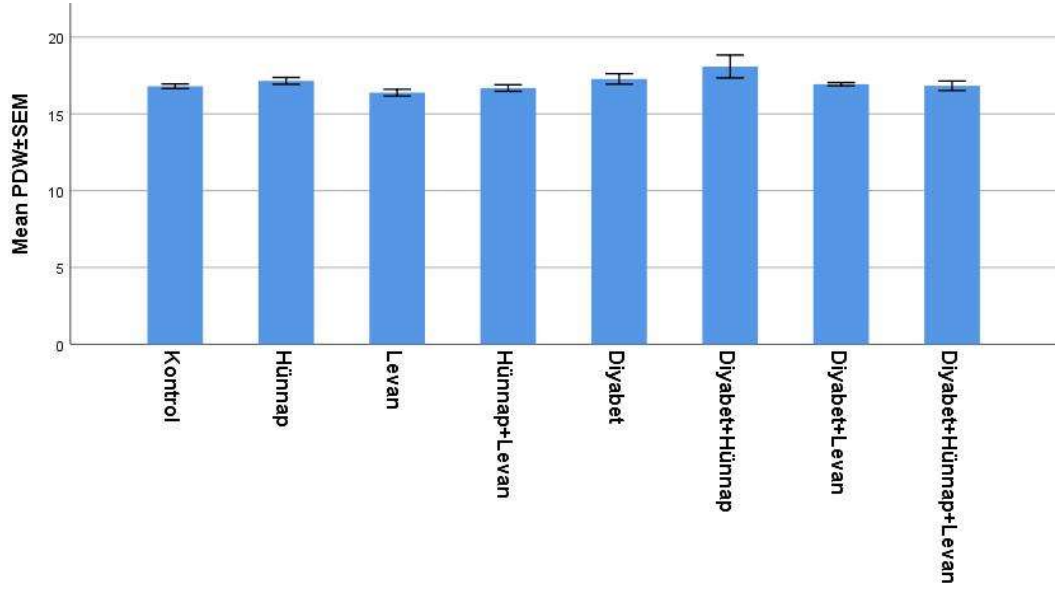
Trombosit Hacmi (MPV) değeri ise Diyabet + Hünnap grubunda; kontrol, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarına kıyasla, anlamlı derecede yüksekti. (Sırasıyla $p=0,017$, $p=0,026$, $p=0,005$) (Şekil 4.38).



Şekil 4.38. Tüm Grupların 21. Gün Ortalama Trombosit Hacmi Değerleri



Şekil 4.39. Tüm Grupların 21. Gün Prokalsitonin Değerleri



Şekil 4.40. Tüm Grupların 21. Gün Ortalama Trombosit Dağılım Genişliği Değerleri

4.4. Mikrobiyolojik Analiz Sonuçları

Levan kullanılan gruptaki hayvanların dışkılarının daha yumuşak kıvamlı olduğu görüldü. Grupların hiçbirinde *Salmonella* spp., *Bifidobacterium* spp. izole ve identifiye edilmedi. Kontrol grubu ve diyabet grubunda *Lactobacillus* spp. izole edilmez iken, levan ve hünnap verilen sağlıklı ve diyabetli tüm gruplarda, *Lactobacillus* spp. tespit edildi. Total LAB miktarı ise en fazla sağlıklı ve diyabetli gruplar içinde Hünnap + Levan verilen gruplardaydı. Sağlıklı ve diyabetli gruplar kendi içinde kıyaslandığında ise sağlıklı gruplardaki total LAB'nin daha fazla bulunduğu gözlemlendi. Mikrobiyolojik analiz sonuçları **Tablo 4.7.** ve **Tablo 4.8.**'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Sağlıklı Gruplarda Dışkı Örneklerinin Mikrobiyolojik Analiz Sonuçları

Deney grubu	İzole edilen Mikroorganizmalar	TLAB
Kontrol		
Kontrol 1	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	İzole ve identifiye edilmedi.
Kontrol 2	<i>Bacillus</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>S.aureus</i>	İzole ve identifiye edilmedi.
Kontrol 3	<i>E.coli</i> <i>Bacillus</i> spp.	İzole ve identifiye edilmedi.
Hünnap		
Hünnap 1	<i>E. coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.17
Hünnap 2	<i>S.aureus</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.25
Hünnap 3	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.23
Levan		
Levan 1	<i>E. coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.27
Levan 2	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.20
Levan 3	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.25
Hünnap + Levan		
Hünnap+ Levan 1	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.53
Hünnap + Levan 2	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.66
Hünnap + Levan 3	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	7.63

Tablo 4.8. Diyabetli Gruplarda Dışkı Örneklerinin Mikrobiyolojik Analiz Sonuçları

Deney grubu	İzole edilen mikroorganizmalar	TLAB
Diyabet		
Diyabet 1	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i>	İzole ve tanımlanmadı.
Diyabet 2	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i>	İzole ve tanımlanmadı.
Diyabet 3	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i>	İzole ve tanımlanmadı.
Diyabet + Hünnap		
Diyabet + Hünnap 1	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	4.23
Diyabet + Hünnap 2	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	4.34
Diyabet + Hünnap 3	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	4.46
Diyabet + Levan		
Diyabet + Levan 1	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	5.21
Diyabet + Levan 2	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	5.33
Diyabet + Levan 3	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	5.12
Diyabet + Hünnap + Levan		
Diyabet + Hünnap + Levan 1	<i>E.coli</i> <i>S.aureus</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	6.54
Diyabet + Hünnap + Levan 2	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	6.46
Diyabet + Hünnap + Levan 3	<i>E.coli</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	6.72

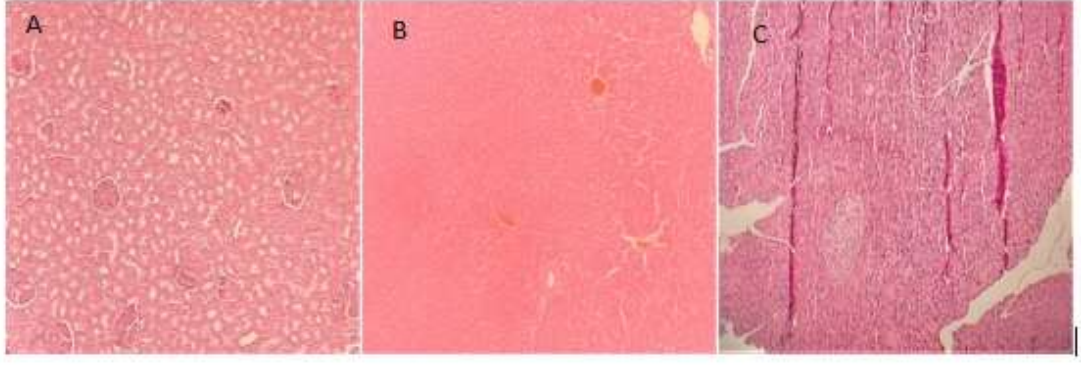
4.5. Histopatolojik Bulgular

Diyabet oluşturulan sıçanların böbrek örnekleri incelendiğinde; 6 tanesinde glomerüllerde hafif mezengial genişleme, böbrek tübül epitelyum hücrelerinde berraklaşma saptandı. Diyabet sonrası hünnap verilen 7 örneğin 2'sinde, bulgularda

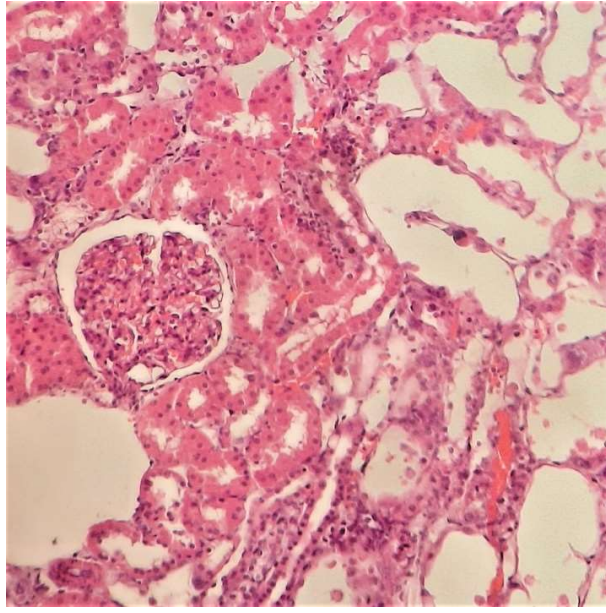
hiçbir düzelme görülmezken 5 tanesinde ise glomerüller ve tübüllerdeki bulguların gerilediği gözlemlendi. Diyabet sonrası levan verilen grupta; 6 örneğin 2 tanesinde bulgularda düzelme görülmedi, 4 tanesinde glomerüller ve tübüllerdeki bulguların gerilediği gözlemlendi. Diyabet sonrası hünnap ve levan verilen 7 örneğin 3'ünde bulgularda hiçbir düzelme görülmedi, 4 tanesinde glomerüller ve tübüllerdeki bulguların gerilediği gözlemlendi.

Diyabet oluşturulan sıçanların tümünde, karaciğerin santral venlerinde genişleme görüldü. Diyabet sonrası hünnap verilen sıçanların 2'sinde, bulgularda hiçbir düzelme görülmedi, diğerlerinde ise bulgularda gerileme görüldü. Diyabet sonrası levan verilen sıçanların 3'ünde, bulgularda gerileme gözlemlendi, diğerlerinde düzelme görülmedi. Diyabet sonrası hünnap ve levan verilen sıçanların 3'ünde bulgularda gerileme gözlemlendi, diğerlerinde ise düzelme görülmedi.

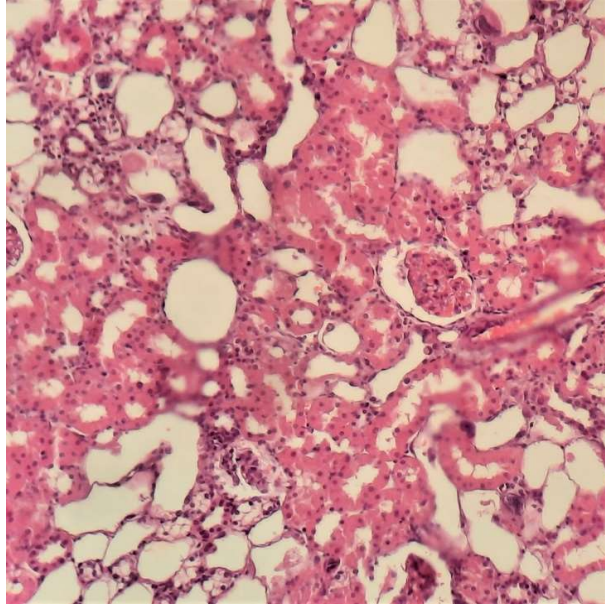
Kontrol grubundaki sıçanların tümünün pankreaslarında 8'er adet Langerhans adacığı tespit edildi. Diyabet oluşturulan gruptaki sıçanların sadece birinin pankreasında 1 adet Langerhans adacığı görüldü. Diğerlerinde ise Langerhans adacıklarının ortadan kalktığı görüldü. Diyabet sonrası hünnap verilen gruptan alınan örneklerin hiçbirinde Langerhans adacıkları görülmedi. Aynı şekilde diyabet sonrası levan verilen sıçanların hiçbirinde yine Langerhans adacıkları görülmedi. Diyabet sonrası hünnap ve levan birlikte verilen sıçanların 2 tanesinde, 8 adet Langerhans adacığı saptandı. Diğerlerinde yine Langerhans adacıkları görülmedi.



Şekil 4.41. Kontrol Grubu Böbrek, Karaciğer ve Pankreas Dokusu.
A) Kontrol Grubu böbrek dokusu (Hematoksilen/Eozin X200) **B)** Kontrol Grubu karaciğer dokusu (Hematoksilen/EozinX40) **C)** Kontrol Grubu pankreas dokusu (RetikülinX100)



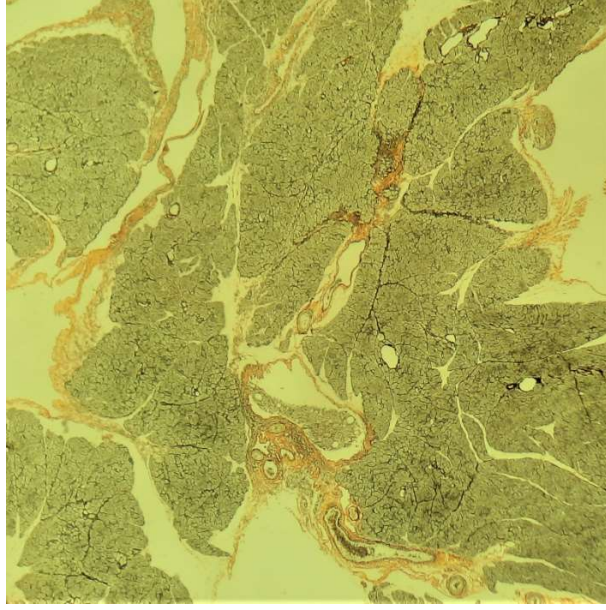
Şekil 4.42. Diyabet Oluşturulan Sıçanda Glomerüler Değişiklikler.
Hafif mezengial genişleme (Hematoksilen/EozinX200)



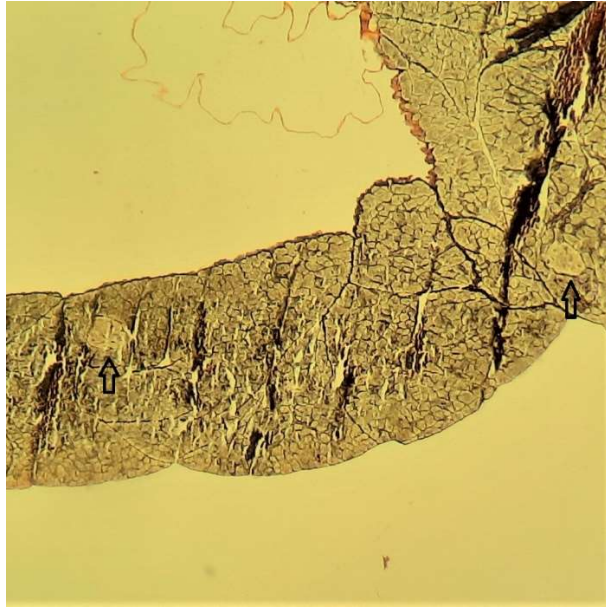
Şekil 4.43. Diyabet Oluşturulan Sıçanda Tubülo-interstisyel Değişiklikler. Tubüllerde belirgin dilatasyon, tübül epitelyum hücrelerinde yassılaşma, interstisyel alanda ödem ve inflammatuvar hücre birikimi (Hematoksilen/EozinX200).



Şekil 4.44. Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Karaciğerde Görülen Değişiklikler. Santral venlerde genişleme (Hematoksilen/EozinX40).



Şekil 4.45. Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Pankreasta Görülen Değişiklikler.
Langerhans adacıkları görülmemektedir (RetikülinX100)



Şekil 4.46. Diyabet + Hünnap + Levan Grubunda Pankreasta Görülen Değişiklikler.
Langerhans adacığı ok ile gösterilmiştir (RetikülinX200).

5. TARTIŞMA

Hünnap meyvesinin içeriğinde lif, mineral, protein, organik asitler, fenolik bileşenler ve çeşitli vitaminler bulunmakla birlikte, içeriğindeki en önemli unsur, polisakkaritlerdir. Farklı organ ve dokular üzerinde bugüne dek önemli koruyucu ve düzenleyici etkileri gösterilmiş olup temel etkisini antioksidan özelliği oluşturmaktadır. Kronik metabolik hastalıkların tedavisi, önlenmesi veya semptomlarının giderilmesinde, oksidatif metabolizmanın desteklenmesi büyük öneme sahiptir. Diyabet gibi kronik hastalıklarda semptomların geriletilmesi, ileri glikasyon ürünleri gibi oksidatif metabolizmanın bozulması sonucu ortaya çıkan reaktiflerin giderilmesi, Langerhans adacıklarının korunması ve doku hasarının en aza indirilmesi gibi süreçlerin hepsi de antioksidan etkinliğe bağlıdır (Aafi ve ark., 2022; Chang ve ark., 2010; Guo ve ark., 2009; Mahmoud ve ark., 2022).

Hünnap meyvesinin bir diğer önemli özelliği de yüksek prebiyotik etkinliğidir. Bu sayede, bağırsak mikroflorasını optimum şekilde düzenlemesinin yanısıra, diğer hastalık ve semptomların giderilmesinde de doğrudan veya dolaylı faydalar sağlar. Prebiyotikler, Bifidobakteriler ve LAB gibi probiyotik bakterilerin çoğalması için substrat görevi görürken gastrointestinal sistem ile immun sistemin korunması ve düzenlenmesini sağlar. Dolayısıyla beslenmeyle ilgili metabolik hastalıkların oluşma riskini azaltır ve tedavinin desteklenmesinde önemli rol oynar (Liu ve ark., 2021; Zou ve ark., 2022).

Levan, fermentasyon sonucu oluşan bir homopolisakkarit olup en önemli biyo-etkin özelliği, antioksidan ve prebiyotik etkinliğidir. Bu durum, hayvanların diyabet ve benzeri metabolik hastalıklardan korunmasında, iyileşme sürecinin desteklenmesinde ve semptomların giderilmesinde büyük öneme sahiptir (Jang ve ark., 2003).

Prebiyotik etkiyle mikrofloranın düzenlenmesi, öncelikle patojen mikroorganizmaların üremesini baskılar. Bu durum da diyabet gibi metabolik hastalıklara sahip canlıların oksidatif yükünü doğrudan azaltır. Aynı zamanda probiyotik bakterilerin çoğalması sonucu oluşan farklı post-probiyotik ürünler de immün sistemi ve lipid profilini düzenleyici, anti-inflammatuvar, antioksidan ve T2DM'nin yol açtığı doku-organ hasarına karşı koruyucu ve hipoglisemik etki gösterirler (Park ve ark., 2022; Younis ve ark., 2015). Çalışmamızda prebiyotik etkinlik tespiti, hünnap veya levan uygulanan hem sağlıklı, hem de diyabetli gruplarda ve birlikte verildikleri Hünnap + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan grubunda etkilerinin arttığı görülmüştür.

STZ modeli, pankreastaki Langerhans adacıklarında seçici toksik etki ile kimyasal yolla diyabet oluşturmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, çeşitli sakıncalara da sahiptir. Bunların başlıcaları; diyabetin doğal gelişiminden daha hızlı ve güçlü gelişmesi ve semptomların insülin direncinden ziyade, insülin eksikliğinden kaynaklanmasıdır. Hızla gelişen metabolik bozulma, parametrelerin izlenmesini ve tedavi denemelerinin olası etkilerinin açığa çıkmasını geciktirebilir (Ghasemi ve ark., 2023; Srinivasan ve Ramarao, 2007).

Diyabet gruplarında yüksek insülin düzeyi, yüksek kan glikoz seviyesi ile birlikte görülmektedir. Bu durum, β -hücrelerinde oluşan hasara bağlı insülin sentez basamaklarının tamamlanamaması nedeniyle pro-insülin veya yapısı bozulmuş insülin kaynaklanmış olabilir. Ayrıca i.p. STZ enjeksiyonunun plazma glukoz seviyesinde artışla birlikte, insülin direnç gelişimine neden olduğu ve hepatosellüler hasar, yüksek HbA1c, böbrek hasarı, hiperlipidemi, kardiyovasküler hasar ve insülin sinyal yolunun hasarı gibi diyabetik komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2023).

Hünnap ve levan gibi doğal biyo-etkin bileşenlerin faydalarının izlenmesi için nispeten uzun bir süre gerekebilir. Bunun nedeni de evcil hayvanların diyabet benzeri kronik metabolik hastalıklarında, klinik pratikte uzun süreli veya sürekli tedaviler uygulanmasıdır.

Hünnap ve levan, her ikisi de ayrı ayrı veya birlikte uygulandığında, sağlıklı gruplarda kan glukoz değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdükleri tespit edilmiş ancak diyabetli gruplarda benzer etki gözlenmemiştir. Sağlıklı gruplarda ölçülen hipoglisemik etki, insülin direncinin gelişimini ve karbonhidrat mekanizmasını düzenleyerek henüz diyabet oluşmamış canlılarda diyabete karşı koruyucu etki sağlayabilir.

Hızlı test kitleri ile oto-analizörde yapılan kan glukoz düzeyi ölçümlerinde yaklaşık %20'lik bir fark tespit edilmiştir. Hızlı test kitleri, daha düşük oranda kan glukoz düzeyi tespit etmektedir. Bu nedenle de hızlı test kitleriyle yapılan ölçümler kendi içinde değerlendirilmiş ve iki farklı ölçüm metodu ile yapılan ölçümlerin sonuçları birbirleriyle kıyaslanmamıştır.

Diyabet oluşturulan tüm gruplarda vücut ağırlıkları, 7.günden itibaren, başlangıç vücut ağırlıklarına göre, anlamlı şekilde azaldı. Glukozun hücre içine girişi diyabet nedeniyle azaldığından, metabolizmanın enerji kaynağı olarak yağ ve proteinleri kullanımında artış oluşmuş dolayısıyla vücut ağırlıklarında azalma kaydedildi.

Diyabetli 4 deney grubu arasında en yüksek ALT ve AST değerleri, Diyabet grubunda görüldü. Diyabet + Hünnap, Diyabet + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan grupları daha düşük ALT ve AST değerlerine sahip olmakla birlikte, istatistiksel anlamda bir farklılık tespit edilmedi. Diyabet grubunun tamamında, karaciğer santral venlerinde genişleme görüldü. Hünnap veya Levan verilen diyabetli grupların tamamında olmasa da alınan örneklerin bazılarında, lezyonlarda gerileme görüldü.

Diyabet grubundan alınan böbrek doku örneklerinin hepsinde, glomerüller hafif mezengial genişleme ve böbrek tubül epitel hücrelerinde berraklaşma görüldü. Diyabet sonrası Hünnap, Levan veya Hünnap + Levan verilen gruplardan alınan örneklerin bazılarında ise sözkonusu bulguların gerilediği gözlemlendi.

Hünnap veya Levan verilen diyabetli grupların gerek karaciğer, gerekse böbrek dokularında karşılaşılan koruyucu etkinlik, örneklerin tamamında gözlenmedi.

de diğerk çalışmalarda tespit edilen karaciğerk ve böbrek koruyucu, antioksidan ve diyabet sonrası doku hasarını önleyici etkinliği doğrular niteliktedir (Goswami ve ark., 2019; Ji ve ark., 2017; ner, 2023; Yue ve ark., 2015; Zainulabdeen ve ark., 2023).

Dahech ve ark. (2011)'nin çalışmasından elde edilen sonuçlarda; levan, diyabetli hayvanlarda hiperglisemiyi önemli ölçüde azaltmış olup diğerk yandan karaciğerk enzimlerinden AST ve ALT düzeyleri incelendiğinde Diyabet + Levan gruplarında benzer şekilde koruyucu etkinlik gösterdiği grlmektedir. Çalışmamızın sonuçları, istatistiksel hesaplamalara göre anlamlı olmamakla birlikte, bu çalışmanın sonuçlarıyla aynı yönde eğilim göstermektedir. Söz konusu çalışmada; çalışmamızdan farklı olarak levan, yemlere katılarak yüksek oranda verilmiş ve diyabet oluşumunda alloksan yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda; sağlıklı deneklerde levan, glukoz seviyelerini istatistiksel olarak da anlamlı derecede düşürdü. Ancak Dahech ve ark. (2011)'nin çalışmasında böyle bir sonuca rastlanmamış olup glukoz değerleri, sağlıklı deney gruplarında değişmemiş şekilde seyretmektedir.

Melo ve ark. (2012)'nin çalışmamıza benzer şekilde STZ kullanarak diyabet oluşturdukları 15 gün süren çalışmalarında; levan, gavaj yolu ile günlük 200 mg/kg dozda sıçanlara verilmiş ve levan verilmeyen gruplarla karşılaştırılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre; diyabetli ve sağlıklı gruplarda, levan verilen ve verilmeyen gruplar arasında bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda; Diyabet + Levan grubunun glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ancak sağlıklı gruplar arasında glukoz düzeyleri, levan grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede dş.

Zhao ve ark. (2013), broiler kanatlılar üzerinde levan'ın yemlere eklenmesinin büyümeyi hızlandırdığını, diğerk yandan mikrobiyal florayı da düzenleyerek *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* sayılarını artırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda; sağlıklı hayvanlarda levan kullanılan gruplarda *Bifidobacterium spp.* identifiye edilmedi; ancak benzer şekilde *Lactobacillus spp.* artışı saptandı. Ayrıca kilo alımı, levan verilen grupta kontrol grubuna kıyasla azaldı. Domuzlarda ise 1 g/kg levan içeren rasyon ile takviye durumunda, günlük kilo alımını artırdığı ve besin

sindirilebilirliğinin iyileŖtiđi dolayısıyla levan'ın büyüme teŖvik edici etkilere sahip olduğu Zhang ve Kim (2014) tarafından gösterilmiŖtir.

Zhao ve ark. (2014) yaptıkları alıŖmada ise sağlıklı deneklerde hünnap ekstraktının, beslenmede kullanılan suya yüksek fruktoz ilavesiyle deneysel olarak baŖlatılan hiperglisemiyi engellediği görölmektedir. alıŖmamızda; benzer Ŗekilde sağlıklı gruplar arasında hünnap grubunda glukoz seviyesindeki azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak diyabet gruplarında aynı etki görölmedi. Aksine glukoz seviyesindeki en yüksek değerler, bu gruplarda görölmüŖtür.

Solati ve Solaimani (2010)'nin STZ modeli ile diyabet oluŖturdukları alıŖmalarında; hünnap ekstraktının oral yol ile uygulanması sonucunda, diyabetli sıçanların serum glukoz düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiŖlerdir. alıŖmamızda; diyabet sonrası hünnap verilen grupta böyle bir duruma rastlanmadı. Aksine glukoz düzeyinde artış tespit edildi. Ancak sağlıklı gruplarda uygulanan hünnap'ın kan glukoz düzeyini düŖürdüđu saptanmıŖtır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hünnap ekstraktı, sağlıklı bireylerde anlamlı ölçüde kan glukoz değerini azaltmaktadır. Ancak bu etki, diyabetli gruplarda görülmemiş olup aksine Diyabet + Hünnap grubu, en yüksek kan glukoz değerine sahip olmuştur.

Levan uygulaması, sağlıklı hipoglisemik etkinlik göstermiştir ancak diyabetli gruplarda azalan kan glukoz parametresi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, denek sayısının artırılması, deneme süresinin uzatılması veya gavaj aracılığıyla uygulanan dozun artırılması gibi yöntemde yapılacak değişiklikler ile belirgin dolayısıyla anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Levan veya hünnap kullanılan diyabetli gruplarda, prebiyotik etkinlik sağlıklı gruplara göre daha düşük seyretmekte, total LAB'nin sayısı daha az görülmektedir. Sağlıklı gruplarda kan glukoz miktarındaki azalmanın diyabetli gruplarda görülememesi, post-prebiyotik etkiyle ilişkili olabilir. Diğer taraftan STZ enjeksiyonundan kaynaklı insülin direnci de diyabetli gruplarda hipoglisemik etkinliğin ortaya çıkmasını engellemiş olma olasılığı vardır.

HbA1c (glikolize hemoglobin), son 3-4 aydaki ortalama kan şekeri düzeyini yansıtır ve günümüzde halen en güçlü, uzun süreli glisemik kontrol ölçüsüdür. Bu durum, kanda sürekli yüksek glukozun hemoglobine bağlanmasıyla ilgilidir dolayısıyla deneme süremizin 21 gün olması nedeniyle sağlıklı ve diyabetli bireyler arasında anlamlı bir fark saptanamamış olabilir. Daha uzun süreli deneylerin uygulanması HbA1c ve HOMA-IR indeks değerlerinde değişimlerin izlenmesine olanak sağlayabilir.

En yüksek insülin düzeyi, diyabet grubunda olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Diyabetli gruplar arasında ise Diyabet +

Levan, Diyabet + Hünnap, Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında insülin düzeyleri daha düşük değerlere sahiptir.

Sağlıklı ve diyabetli gruplarda, en yüksek oranda total LAB, Hünnap + Levan ve Diyabet + Hünnap + Levan gruplarında bulunmaktadır, dolayısıyla hünnap ve levan birlikte verildiğinde, daha yüksek prebiyotik etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Sağlıklı gruplarda, levan ve hünnap kullanımını sonucunda; hipoglisemik etkileriyle insülin direncinin gelişimini ve karbonhidrat mekanizmasını düzenleyerek diyabete karşı koruyucu bir etki sağladığı ileri sürülebilir. Koruyucu etkinliklerinin ve olası faydalarının tespit edilmesi için farklı çalışma modelleri geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Hünnap ve levan'ın prebiyotik etkileriyle özellikle gıda kaynağı olarak yetiştirilen kanatlı ve çiftlik hayvanlarında gastrointestinal sistemin korunması, genel vücut direncinin iyileştirilmesi ve büyümenin hızlandırılması konusundaki katkıları, ekonomik olarak önemlidir.

Bu etkileri gözönüne alınarak hünnap ve levan ile yemden yararlanma ve büyüme hızının izlenmesi amacıyla farklı hayvan türlerinde beslenme esaslı uygulama metotları kullanıp farklı parametreler izlenerek koruyucu etkinliklerinin aydınlatılması bağlamında daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Aafi, E., Reza, M. ve Mirabzadeh, M. (2022). Jujube [*Ziziphus jujuba* Mill.(*Rhamnaceae*)]: A review on its pharmacological properties and phytochemistry. *Traditional Medicine Research*, 7(4), 1-9.
- Abou-Taleb, K. A., Abdel-Monem, M. O., Yassin, M. H. ve Draz, A. A. (2015). Production, purification and characterization of levan polymer from *Bacillus lentus* V8 strain. *British Microbiology Research Journal*, 5(1), 22-32.
- Abuajah, C. I., Ogbonna, A. C. ve Osuji, C. M. (2015). Functional components and medicinal properties of food: A review. *Journal of Food Science and Technology*, 52, 2522-2529.
- Adamberg, K., Tomson, K., Talve, T., Pudova, K., Puurand, M., Visnapuu, T. ve Adamberg, S. (2015). Levan enhances associated growth of *Bacteroides*, *Escherichia*, *Streptococcus* and *Faecalibacterium* in fecal microbiota. *PLoS One*, 10(12), e0144042.
- Albuquerque Pereira, M. D. F., Morais de Ávila, L. G., Ávila Alpino, G. D. C., dos Santos Cruz, B. C., Almeida, L. F., Macedo Simões, J. ve Gouveia Peluzio, M. D. C. (2023). Milk kefir alters fecal microbiota impacting gut and brain health in mice. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 107(16), 5161-5178.
- Aydın, B. K., (2023). Hünnap (*Zizyphus Jujuba* Mill.) Meyvesinin Farklı Yöntemler ile Yapılan Ekstraksiyonlarında Flavonoid, Antioksidan ve Eser Element Düzeylerinin Tayini ve Asetilkolinesteraz Aktivitesine Etkisi. [Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Belghith, K. S., Dahech, I., Hamden, K., Feki, A., Mejdoub, H. ve Belghith, H. (2012). Hypolipidemic effect of diet supplementation with bacterial levan in cholesterol-fed rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 50(4), 1070-1074.
- Beulens, J. W., Pinho, M. G., Abreu, T. C., den Braver, N. R., Lam, T. M., Huss, A. ve Vermeulen, R. C. (2022). Environmental risk factors of Type 2 diabetes—An exposome approach. *Diabetologia*, 65(2), 263-274.
- BeMiller, J. N. (2001). Polysaccharides. *e LS*.
- Cefalu, W. T. (2006). Animal models of Type 2 diabetes: Clinical presentation and pathophysiological relevance to the human condition. *ILAR journal*, 47(3), 186-198.
- Chang, S. C., Hsu, B. Y. ve Chen, B. H. (2010). Structural characterization of polysaccharides from *Zizyphus jujuba* and evaluation of antioxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 47(4), 445-453.
- Chen, J., Liu, X., Li, Z., Qi, A., Yao, P., Zhou, Z. ve Tsim, K. W. (2017). A review of dietary *Zizyphus jujuba* fruit (*Jujube*): Developing health food supplements for brain protection. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Chen, J., Maiwulanjiang, M., Lam, K. Y., Zhang, W. L., Zhan, J. Y., Lam, C. T. ve Tsim, K. W. (2014). A standardized extract of the fruit of *Zizyphus jujuba* (*Jujube*) induces neuronal differentiation of cultured PC12 cells: A signaling mediated by protein kinase A. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(8), 1890-1897.
- Cui, G., Zhang, W., Wang, Q., Zhang, A., Mu, H., Bai, H. ve Duan, J. (2014). Extraction optimization, characterization and immunity activity of polysaccharides from *Fructus Jujubae*. *Carbohydrate Polymers*, 111, 245-255.
- Dahech, I., Belghith, K. S., Hamden, K., Feki, A., Belghith, H. ve Mejdoub, H. (2011). Antidiabetic activity of levan polysaccharide in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(4), 742-746.

- Deng, Z., Hou, K., Zhao, J. ve Wang H. (2022) The probiotic properties of lactic acid bacteria and their applications in animal husbandry. *Current Microbiology*, 79:22.
- Erdogan, F. S., Ozarslan, S., Guzel-Seydim, Z. B. ve Kök Taş, T. (2019). The effect of kefir produced from natural kefir grains on the intestinal microbial populations and antioxidant capacities of Balb/c mice. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 115, 408–413.
- Erkorkmaz, B. A., Kirtel, O., Ateş Duru, Ö. ve Toksoy Öner, E. (2018). Development of a cost-effective production process for *Halomonas* levan. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 41, 1247-1259.
- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 1(4), e78.
- Gao, Q. H., Wu, C. S. ve 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.
- Gask, E. R., Valavi, M., Haghighi, F., Hemmati, M., Zarban, A. ve Mezginjad, F. (2016). Effectiveness of aqueous and alcoholic extracts of barberry, jujube, and saffron against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Modern Care Journal*, 13(3), e11162.
- Ghasemi, A. ve Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: A practical guide. *EXCLI Journal*, 22, 274.
- Goswami, P., Banerjee, R. ve Mukherjee, A. (2019). Potential antigenotoxicity assessment of *Ziziphus jujuba* fruit. *Heliyon*, 5(5), e01768.
- Guo, S., Duan, J. A., Tang, Y. P., Yang, N. Y., Qian, D. W., Su, S. L. ve Shang, E. X. (2010). Characterization of triterpenic acids in fruits of *Ziziphus* species by HPLC-ELSD-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(10), 6285-6289.
- Guo, S., Duan, J. A., Tang, Y., Su, S., Shang, E., Ni, S. ve Qian, D. (2009). High-performance liquid chromatography two wavelength detection of triterpenoid acids from the fruits of *Ziziphus jujuba* containing various cultivars in different regions and classification using chemometric analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49(5), 1296-1302.
- Gülsün İnal, T. ve Şahin, S., (2017). Development of Type 1 and Type 2 diabetes in rats using streptozotocin and nicotinamide/streptozotocin. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, Vol.37, No.1, 9-17.
- Haminiuk, C. W., Maciel, G. M., Plata-Oviedo, M. S. ve Peralta, R. M. (2012). Phenolic compounds in fruits—an overview. *International Journal of Food Science & Technology*, 47(10), 2023-2044.
- Inzucchi, S. E. ve Sherwin, R. S. (2011). Type 2 diabetes mellitus. *Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier*.
- Jang, K. H., Kang, S. A., Cho, Y. H., Kim, Y. Y., Lee, Y. J., Hong, K. H. ve Choue, R. W. (2003). Prebiotic properties of levan in rats. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 13(3), 348-353.
- Ji, X., Liu, F., Ullah, N. ve Wang, M. (2018). Isolation, purification, and antioxidant activities of polysaccharides from *Ziziphus jujuba* cv. *Muzao*. *International Journal of Food Properties*, 21(1), 1-11.
- Ji, X., Peng, Q., Yuan, Y., Shen, J., Xie, X. ve Wang, M. (2017). Isolation, structures and bioactivities of the polysaccharides from jujube fruit (*Ziziphus jujuba* Mill.): A review. *Food Chemistry*, 227, 349-357.
- Kaur, S. ve Das, M. (2011). Functional foods: An overview. *Food Science and Biotechnology*, 20, 861-875.
- Kawabata, K., Kitamura, K., Irie, K., Naruse, S., Matsuura, T., Uemae, T. ve KAWAKAMI, B. (2017). Triterpenoids isolated from *Ziziphus jujuba* enhance glucose uptake activity in skeletal muscle cells. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 63(3), 193-199.

- Khalid, M., Petroianu, G. ve Adem, A. (2022). Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives. *Biomolecules*, 12(4), 542.
- Kesarkar, S., Bhandage, A., Deshmukh, S., Shevkar, K. ve Abhyankar, M. (2009). Flavonoids: An overview. *Journal of Pharmacy Research*, 2(6), 1148-1154.
- Kirkwood, B. R. ve Sterne, J. A. (2010). *Essential Medical Statistics*. John Wiley & Sons.
- Li, J. W., Fan, L. P., Ding, S. D. ve Ding, X. L. (2007). Nutritional composition of five cultivars of Chinese jujube. *Food chemistry*, 103(2), 454-460.
- Li, M., Wang, Y., Cui, H., Li, Y., Sun, Y. ve Qiu, H. J. (2020). Characterization of lactic acid bacteria isolated from the gastrointestinal tract of a wild boar as potential probiotics. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 49.
- Liu, F., Zhang, Y. ve Wang, F. (2021). Effect of jujube (*Ziziphus jujuba*) extract on intestinal flora, digestion, and immunity of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture Reports*, 21, 100890.
- Mahajan, R. T. C. M. ve Chopda, M. (2009). Phyto-Pharmacology of *Ziziphus jujuba* Mill. - A plant review. *Pharmacognosy Reviews*, 3(6), 320.
- Mahmoud, K. B., Wasli, H., Mansour, R. B., Jemai, N., Selmi, S., Jemmali, A. ve Ksouri, R. (2022). Antidiabetic, antioxidant and chemical functionalities of *Ziziphus jujuba* (Mill.) and *Moringa oleifera* (Lam.) plants using multivariate data treatment. *South African Journal of Botany*, 144, 219-228.
- Melo, F. C. B. C. D., Zaia, C. T. B. V. ve Celligoi, M. A. P. C. (2012). Levan from *Bacillus subtilis* Natto: Its effects in normal and in streptozotocin-diabetic rats. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43, 1613-1619.
- Öner, E. T., Hernández, L. ve Combie, J. (2016). Review of levan polysaccharide: From a century of past experiences to future prospects. *Biotechnology Advances*, 34(5), 827-844.
- Öner, E. T. (2023). Levan as a functional polymer for biomedical applications. In: *The Book of Fructans* (pp. 257-274). Academic Press.
- Park, M., Joung, M., Park, J. H., Ha, S. K. ve Park, H. Y. (2022). Role of postbiotics in diet-induced metabolic disorders. *Nutrients*, 14(18), 3701.
- San, B. ve Yıldırım, A. N. (2010). Phenolic, alpha-tocopherol, beta-carotene and fatty acid composition of four promising jujube (*Ziziphus jujuba* Miller) selections. *Journal of Food Composition and Analysis*, 23(7), 706-710.
- Sarılmışer, H. K. (2016). Biological activities of levan by *Halomonas* sp. [Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi].
- Sharma, M., Chan, H. K., Lavilla Jr, C. A., Uy, M. M., Froemming, G. R. A. ve Okechukwu, P. N. (2023). Induction of a single dose of streptozotocin (50 mg) in rat model causes insulin resistance with Type 2 Diabetes mellitus. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 37(4), 769-778.
- Singh, R. B. A. M., Barden, A., Mori, T. ve Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia*, 44, 129-146.
- Solati, J. ve Soleimani, N. (2010). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Ziziphus vulgaris* L. on streptozotocin-induced diabetic adult male Wistar rats. *Acta Diabetologica*, 47, 219-223.
- Srinivasan, K. ve Ramarao, P. (2007). Animal models in Type 2 diabetes research: An overview. *Indian Journal of Medical Research*, 125(3), 451-472.
- Sun, Y. F., Liang, Z. S., Shan, C. J., Viernstein, H. ve Unger, F. (2011). Comprehensive evaluation of natural antioxidants and antioxidant potentials in *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex HF Chou fruits based on geographical origin by TOPSIS method. *Food Chemistry*, 124(4), 1612-1619.
- Tiwari, S. K. (2022). Bacteriocin-producing probiotic lactic acid bacteria in controlling dysbiosis of the gut microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 851140.

- Uezen, J. D., Ficoseco, C. A., Fátima Nader-Macías, M. E. ve Vignolo, G. M. (2023). Identification and characterization of potential probiotic lactic acid bacteria isolated from pig feces at various production stages. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Veterinaire*, 87(2), 127–145.
- Wang, B. N., Liu, H. F., Zheng, J. B., Fan, M. T. ve Cao, W. (2011). Distribution of phenolic acids in different tissues of jujube and their antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(4), 1288-1292.
- Wang, M., Gao, Q. H., Shen, J., Wang, X. Q. ve Ji, X. L. (2016). The jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) fruit: A review of current knowledge of fruit composition and health benefits. *Chinese Dates*, 53-82.
- Wang, Y., Liu, X., Zhang, J., Liu, G., Liu, Y., Wang, K. ve Zhao, Z. (2015). Structural characterization and *in vitro* antitumor activity of polysaccharides from *Zizyphus jujuba* cv. Muzao. *RSC Advances*, 5(11), 7860-7867.
- Yang, L. ve Zhang, L. M. (2009). Chemical structural and chain conformational characterization of some bioactive polysaccharides isolated from natural sources. *Carbohydrate Polymers*, 76(3), 349-361.
- Yao, S. (2013). Past, present, and future of jujubes Chinese dates in the United States. *HortScience*, 48(6), 672-680.
- Younis, K., Ahmad, S. ve Jahan, K. (2015). Health benefits and application of prebiotics in foods. *Journal of Food Processing & Technology*, 6(4), 1.
- Yue, Y., Wu, S., Li, Z., Li, J., Li, X., Xiang, J. ve Ding, H. (2015). Wild jujube polysaccharides protect against experimental inflammatory bowel disease by enabling enhanced intestinal barrier function. *Food & Function*, 6(8), 2568-2577.
- Zainulabdeen, S. M. S., Khalaf, K. J. ve Salman, J. A. S. (2023). Levan, medical applications and effect on pathogens. *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 34(4), 207-213.
- Zhang, Z. F., ve Kim, I. H. (2014). Effects of levan supplementation on growth performance, nutrient digestibility and fecal dry matter content in comparison to apramycin (antibacterial growth promoter) in weanling pigs. *Livestock Science*, 159, 71-74.
- Zhao, P. Y., Wang, J. P. ve Kim, I. H. (2013). Effect of dietary levan fructan supplementation on growth performance, meat quality, relative organ weight, cecal microflora, and excreta noxious gas emission in broilers. *Journal of Animal Science*, 91(11), 5287-5293.
- Zhao, Y., Yang, X., Ren, D., Wang, D. ve Xuan, Y. (2014). Preventive effects of jujube polysaccharides on fructose-induced insulin resistance and dyslipidemia in mice. *Food & Function*, 5(8), 1771-1778.
- Zou, X., Xiao, J., Chi, J., Zhang, M., Zhang, R., Jia, X. ve Huang, F. (2022). Physicochemical properties and prebiotic activities of polysaccharides from *Zizyphus jujube* based on different extraction techniques. *International Journal of Biological Macromolecules*, 223, 663-672.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Serkan KORKUT
Eğitim	
Lise	Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi (2000)
Lisans	İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2008)
Doktora	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı (2017-2023)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	İyi derecede (YDS: 83, Nisan 2017)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği, Balıkesir Veteriner Hekimleri Odası

EK-1. Etik Kurul Onay Formu



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 Ekstraktı ile Levan'ın Sağlıklı ve Tip-2 Diyabetli Ratlar Üzerindeki Etkileri"		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI BAÜN Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD.		
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Serkan Korkut (Doktora öğrencisi) BAÜN Veteriner Fakültesi. Prof. Dr. Adnan Adil Hişmioğulları BAÜN Tıp Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Serpil Paksoy BAÜN Tıp Fakültesi		
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Doktora		
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01/07/2022 – 01/07/2023		
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	SIÇAN – 56 ADET		
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Tarihi	
	HADYEK BAŞVURU FORMU		19/04/2022	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2022/3-2		Tarih :28/04/2022	
	<p>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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği 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 Üyeliliği	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. Ali BAYRAKDAR Başkan Vekili	Veteriner Histoloji	Veteriner 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	
Prof. Dr. Gülten ERKEN Üye	Tıbbi Fizyoloji	Tıp 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 UGÜN Üye	Tıp - Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Özgür BULMUŞ Üye	Tıbbi Fizyoloji	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	
Serap URAS Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<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 Araştırmacılarından birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurulu görüşmesine katılamaz.

EK-2. BAP Proje Kabul Sözleşmesi

13.03.2023 10:25

Balıkesir Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi



PROJE NO: 2023/003

MADDE 1: Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen **2023/003** no' lu, "**Hünnap Ekstraktı ile Levan'ın Sağlıklı ve Tip-2 DM'li Sıçanlar Üzerindeki Etkileri**" isimli projenin, Bilimsel Araştırma Projeler Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Balıkesir Üniversitesi Rektör Yardımcısı **Prof. Dr. Cevdet AVCIKURT** 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 zimmetlenir. 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 - 13-03-2023 - 12-09-2023

Sonuç Raporu - 13-09-2023 - 12-03-2024

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 Birimi'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 Birimi tarafından 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 Raporunda yapılması istenilen değişiklikler için tanınan süre azami proje süresinin kullanılmış olması halinde 2 ayı geçemez.

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 bildirimlerde "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 iktira meydana gelirse bu iktira aynı kanunun 21. maddesi uyarınca Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonuna ait olacaktır. Ancak Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunun bu iktiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edeceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'u iktirayı 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 aksamlar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bu nedenle taraflar sorumlu tutulamazlar.

MADDE 15: Lisansüstü Öğretim 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 2023 yılı için; **TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI** : 23.760,00 TL, olmak üzere toplamda **23.760,00 TL** ödenek sağlanacaktır.

MADDE 18- .../.../2020 tarihinde taraflarca imzalanan bu sözleşmenin yürürlük süresi 12 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. Cevdet AVCIKURT
Rektör Yardımcısı

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Prof. Dr. Şahver Ege HIŞMİOĞULLARI
Öğretim Üyesi



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>

