

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN  
RATLARDA GİLABURU (*Viburnum Opulus L.*) NUN ANTİOKSİDATİF  
METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİSİ**

**Veteriner Hekim Recep YILDIZ**

**FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ**

**II. DANIŞMAN  
Prof.Dr.Ender YARSAN**

**2018 – KIRIKKALE**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**STREPTOZOTOSİN İLE DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN  
RATLARDA GİLABURU (*Viburnum Opulus L.*) NUN ANTIOKSİDATİF  
METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİSİ**

**Veteriner Hekim Recep YILDIZ**

**FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ**

**İKİNCİ DANIŞMAN  
Prof.Dr.Ender YARSAN**

Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nce desteklenmiştir. Proje no:2017-008

**2018 – KIRIKKALE**

## KABUL VE ONAY

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner, Ortak Program) Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/07/2018



İmza

Prof.Dr. Miyase ÇINAR  
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Jüri Başkanı




İmza

Doç.Dr.Ebru YILDIRIM  
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Üye



İmza

Doç.Dr.Füsün TEMAMOĞULLARI  
Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Üye



İmza

Doç.Dr.Begüm YURDAKÖK DİKMEN  
Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Üye



İmza

Doç.Dr.Hüsamettin EKİCİ  
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Üye

## İÇİNDEKİLER

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| Kabul ve Onay                                      | III       |
| İçindekiler                                        | IV        |
| Önsöz                                              | V         |
| Simgeler ve Kısaltmalar                            | VI        |
| Şekiller                                           | VII       |
| Çizelgeler                                         | VIII      |
| <b>ÖZET</b>                                        | <b>IX</b> |
| <b>SUMAMARY</b>                                    | <b>XI</b> |
| <b>1.GİRİŞ</b>                                     | <b>1</b>  |
| 1.1. Gilaburu                                      | 2         |
| 1.1.2. Gilaburunun Tarihçesi                       | 3         |
| 1.1.3. Gilaburunun Genel Özellikleri               | 3         |
| 1.1.4. Gilaburunun Hazırlanması ve Tüketilmesi     | 5         |
| 1.1.5. Gilaburunun Alternatif Tıpta Kullanılması   | 6         |
| 1.1.6. Gilaburunun Farmakolojik Açıdan Önemi       | 8         |
| 1.1.7. Gilaburunun Bileşimi                        | 9         |
| 1.2. Diyabet                                       | 9         |
| 1.2.1. Steptozotosin (STZ) Hakkında Genel Bilgiler | 10        |
| 1.3. Diyabet ve Oksidatif Stres                    | 11        |
| 1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres         | 12        |
| <b>2.GEREÇ VE YÖNTEM</b>                           | <b>14</b> |
| 2.1. Gereç                                         | 14        |
| 2.1.1. Araç, Cihazlar ve Kimyasal Maddeler         | 14        |
| 2.1.2. Hayvan Materyali                            | 15        |
| 2.1.3. Barınma ve Yetiştirme Koşulları             | 15        |
| 2.1.4. Deneme Düzeni                               | 15        |
| 2.1.5. Örneklerin Toplanması                       | 16        |
| 2.2. Yöntem                                        | 16        |
| 2.2.1. Gilaburu ve STZ Dozlarının Belirlenmesi     | 16        |
| 2.2.2. Deneysel Diyabetin oluşturulması            | 17        |
| 2.2.3. Kan Analizleri                              | 17        |
| 2.2.3.1. Kan Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi      | 17        |
| 2.2.3.2. Plazma MDA Düzeyinin Belirlenmesi         | 17        |
| 2.2.3.3. Plazma SOD Aktivitesinin Belirlenmesi     | 18        |
| 2.2.3.4. Plazma CAT Aktivitesinin Belirlenmesi     | 19        |
| 2.2.4. Histopatoloji                               | 19        |
| 2.2.5. İstatistiki Analizler                       | 20        |
| <b>3.BULGULAR</b>                                  | <b>21</b> |
| <b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>                        | <b>29</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                   | <b>36</b> |
| <b>EKLER</b>                                       | <b>46</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                    | <b>47</b> |

## ÖNSÖZ

Diyabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize olan pankreas bezinin insülin sekresyonunun yetersizliği ve/veya ilgili dokuların insüline verdikleri yanıtın (insülin direnci) bozulmasıyla ortaya çıkar.

Gilaburu çalı formunda, çok yıllık, 2-4 metreye kadar büyüeyebilen, kışın yapraklarını döken, dip sürgünleri sayesinde 300 yıl kadar yaşayabilme özelliğinde olan, dikiminden 3 yıl sonra ürün vermeye başlayan hızlı büyüeyen beyaz çiçekli bir bitkidir. Kayseri yöresinde gilaburu böbrek taşlarının ve kumlarının düşürülmesinde, idrar kesesi, karaciğer, mide ve prostat rahatsızlıklarında, sinirsel bozukluklarda, romatizma, diyabet, kabakulak, hemoroid gibi hastalıklarda ayrıca hipertansiyon ve âdet düzensizliklerinde tedavi edici kullanılmaktadır. Diyabetik hastalarda oluşan komplikasyonların şekillenmesinde oksidatif stresin önemli rolü bulmakta ve serbest oksijen radikalleri oluşumu ve lipid peroksidasyonun arttığı belirtilmiştir

Bu çalışmanın amacı; deneysel olarak streptozotosin ile oluşturulan diyabetli ratlarda gilaburu meyvesinin antioksidatif metabolizma üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince, her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ilgi ve desteğini gördüğüm, katkı ve desteklerini esirgemeyerek olumlu yönlendirmesiyle bana her zaman destek olan danışmanım Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ ve İkinci danışmanım Prof.Dr. Ender YARSAN'a, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Ebru YILDIRIM'a, Kırıkkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Miyase ÇINAR'a, Kalecik İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğünden Vet. Hekim Ayşe ÇIRAK, Vet. Hekim Ebru EKİZCE, Vet. Hekim Tolga TRAK'a yüksek lisans eğitimime destek olan sevgili anneme, babama ve aileme desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|       |                                         |
|-------|-----------------------------------------|
| STZ   | Streptozotosin                          |
| MDA   | Malondialdehit                          |
| SOD   | Süperoksit Dismutaz                     |
| CAT   | Katalaz                                 |
| DM    | Diyabetes Mellitus                      |
| ROS   | Reaktif Oksijen Türleri                 |
| HPLC  | Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi |
| DNA   | Deoksiribo Nükleik Asit                 |
| ATP   | Adenozin Trifosfat                      |
| NO    | Nitrik Oksit                            |
| NADPH | Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat   |
| GSH   | Azaltılmış Glutatyon                    |
| TBARS | Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler    |
| FRAP  | Antioksidan Gücü                        |
| DPPH  | Radikal Söndürücü Kapasite Yöntemi      |
| GLUT2 | Glikoz Transporter Proteini 2           |
| NAD   | Nikotinamid Adenin Dinükleotit          |
| PKC   | Protein Kinaz C                         |
| GAPDH | Gliseraldehit 3 Fosfat Dehidrogenaz     |
| IC50  | Etkin Konsantrasyon                     |

## ŞEKİLLER

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1. Gilaburu çiçek ve salkımı                                | 4  |
| Şekil 1.2. Gilaburu meyvesi ve meyve suları                         | 5  |
| Şekil 1.3. Gilaburu meyve suyu                                      | 6  |
| Şekil 3.1. Grupların kan glukoz seviyeleri                          | 21 |
| Şekil 3.2. Kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmesi          | 26 |
| Şekil 3.3. Diyabet grubunun histopatolojik değerlendirmesi          | 26 |
| Şekil 3.4. Gilaburu grubunun histopatolojik değerlendirmesi         | 27 |
| Şekil 3.5. Diyabet+Gilaburu grubunun histopatolojik değerlendirmesi | 28 |



## ÇİZELGELER

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Çizelge 1.1. Gilaburu'nun sistematikteki yeri                                                                                                             | 4  |
| Çizelge 2.1. Araştırma grupları ve deney protokolü                                                                                                        | 16 |
| Çizelge 2.2. SOD standartlarının hazırlanışı                                                                                                              | 18 |
| Çizelge 2.3. CAT standartlarının hazırlanışı                                                                                                              | 19 |
| Çizelge 3.1. Kontrol grubunun açlık glukoz ölçümleri                                                                                                      | 21 |
| Çizelge 3.2. Diyabet grubunun açlık glukoz ölçümleri                                                                                                      | 22 |
| Çizelge 3.3. Gilaburu grubunun açlık glukoz ölçümleri                                                                                                     | 23 |
| Çizelge 3.4. Diyabet+Gliaburu grubunun açlık glukoz ölçümleri                                                                                             | 23 |
| Çizelge 3.5. Gruplar arası kan glukoz değerlerinin (mg/dl) karşılaştırılması                                                                              | 24 |
| Çizelge 3.6. Gruplar arası ağırlık değişimlerinin (gr) karşılaştırılması                                                                                  | 24 |
| Çizelge 3.7. Deneysel diyabet oluşturulan ve gilaburu verilen ratlarda plazma MDA düzeyleri ve CAT, SOD enzim aktiviteleri (ortalama $\pm$ standart hata) | 25 |



## ÖZET

Streptozotosin (STZ) antineoplastik ve diyabetojenik özelliği olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Streptozotosin, pankreasta bulunan ve insülin üreten  $\beta$ - hücrelerinde hasar oluşturarak bu hücrelerin insülin üretme kapasitesinde azalma ve oksidatif stres yolu ile hiperglisemik bir durumun ortaya çıkmasına sebep olan diyabetojenik bir ajandır. Oksidatif bir stres hastalığı olan diyabet antioksidan aktiviteye sahip bileşiklerin diyabet tedavisinde olumlu etkileri olabilmektedir. Özellikle n(+)-kateşin gibi zengin flavonoidlerin kaynağı olan Gilaburunun antioksidan ve antitümöral etkileri olduğu bilinmektedir. n(+)-kateşin, antidiyabetik etkilerle doğrudan ilişkili olduğu için, gilaburunun antidiyabetik ajan olma potansiyeline sahip olması beklenmektedir. Bu çalışmanın amacı, streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda gilaburunun antioksidatif metabolizma üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla 8-10 haftalık 40 adet erkek Wistar albino rat 10 adetten oluşan 4 gruba ayrıldı. Kontrol (K) grubu deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi ve çalışmanın 3. gününde intraperitoneal enjeksiyonla fosfat-sitrat tamponu verildi. Diyabet grubuna ise çalışmanın 3. gününde 65 mg/kg dozunda streptozotosin fosfat-sitrat tamponunda çözülerek intraperitoneal enjeksiyonla verildi. Gilaburu grubuna çalışmanın 6. gününden itibaren 15 gün boyunca 100 mg/kg dozda gilaburu ağızdan gavajla verildi. Diyabet + Gilaburu (STZ+G) grubuna çalışmanın 3. gününde 65 mg/kg dozunda streptozotosin fosfat-sitrat tamponunda çözülerek intraperitoneal enjeksiyonla verildi. STZ enjeksiyonunu takiben 72 saat sonra, açlık kan şekerinin ölçülmesi için ratlardan kuyruk veninden alınan kan örneği ile glukoz ölçümleri yapıp 200 mg/dl veya üstü sıçanlar diyabetik kabul edildi. Diyabet oluşumunu takiben ratlar tek tek kafeslerde tutulup 15 gün boyunca 100 mg/kg dozda gilaburu ağızdan gavajla verildi. Çalışma süresinin sonunda tüm gruplardan EDTA'lı tüplere alınan kan numuneleri santrifüj edilerek MDA (malondialdehit), SOD (süperoksit dismutaz) ve CAT (katalaz) analizleri yapıldı. Yapılan analiz sonucunda kontrol, diyabet, gilaburu ve diyabet+gilaburu gruplarının CAT değerleri sırasıyla; 62,79±11,42 k/gHb; 32,10±8,81 k/gHb; 38,61±20,62 k/gHb; 21,73±21,40 k/gHb; SOD değerleri sırasıyla; 127,89±28,78 U/gHb; 168,58±41,84 U/gHb; 157,09±32,71

U/gHb; 125,27±12,13 U/gHb; MDA değerleri sırasıyla; 1,31±0,28 µmol/L; 1,39±0,59 µmol/L; 1,34±0,14 µmol/L; 1,11±0,10 µmol/L olarak tespit edildi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ülkemizde yaygın olarak kullanılan gilaburunun alternatif tıp başta olmak üzere halk arasındaki kullanımını desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Diyabet, gilaburu, rat, streptozotosin, antioksidatif metabolizma*



## SUMMARY

Streptozotocin (STZ), a large spectrum antibiotic with antineoplastic decrease the capability of oxygen production properties of  $\beta$ -cells in pancreas; where the damaged cells are unable to produce insulin which eventually leads hyperglycemia and diabetes. As alternative and complementary treatments are sought in diabetes treatment, plants with such properties have great value to be further studied. Gilaburu, rich in source of flavonoids especially in n (+)-catechin are known to have antioxidant and antitumoral effects. As n (+)-catechin is directly related with antidiabetic effects, gilaburu is expected to have a potential as antidiabetic agent. In the studies it is revealed that compounds of gilaburu have antioxidative properties. In the current study, the effects of gilaburu on the antioxidative metabolism in experimental diabetic rats with streptozotocin.

For this purpose, 40 male Wistar albino rats (8-10 weeks old) were divided into 4 groups of 10 rats. The control group (K) was fed with standard feed and water throughout the experiment and on the third day of the study, phosphate-citrate buffer was administered intraperitoneally. Diabetes mellitus group was given intraperitoneal injection by dissolving streptozotocin at 65 mg/kg in the phosphate-citrate buffer on the third day of the study. Gilaburu group was given gilaburu with oral gavage at a dose of 100 mg / kg for 15 days from the 6th day of the study. Streptozotocin at 65 mg / kg was given in intraperitoneal injection by dissolving in phosphate-citrate buffer on day 3 of studying with diabetes + Gilaburu (STZ + G) group. 72 hours after the injection of STZ, blood samples taken from the tail vein and glucose measurements were taken from rats to measure fasting blood glucose, and rats at 200 mg/dl or more were considered diabetic. Following the formation of diabetes, the rats were kept in individual cages and given Gilaburu oral gavage at a dose of 100 mg/kg for 15 days. At the end of the study period, MDA (malondialdehyde), SOD (superoxide dismutase) and CAT (catalase) analyzes were performed by centrifuging the tubes from all groups with EDTA tubes.

As a result of analysis, the values of CAT in blood were detected as  $62,79 \pm 11,42$

k/gHb; 32,10±8,81 k/gHb; 38,61±20,62 k/gHb; 21,73±21,40 k/gHb for control, diabetes, gilburu and diabetes + gilaburu groups respectively, the values of SOD in blood were detected as 127,89±28,78 U/gHb; 168,58±41,84 U/gHb; 157,09±32,71 U/gHb; 125,27±12,13 U/gHb for control, diabetes, gilburu and diabetes + gilaburu groups respectively, the values of CAT in blood were detected as 1,31±0,28 µmol/L; 1,39±0,59 µmol/L; 1,34±0,14 µmol/L; 1,11±0,10 µmol/L for control, diabetes, gilburu and diabetes + gilaburu groups respectively. The results of this study support the use of gilaburu, which is widely used in our country, among the public, especially in alternative medicine.

**Key Words:** *Diabetes, gilaburu, rats, streptozotocin, antioxidative metabolism,*

## 1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize olan pankreas bezinin insülin sekresyonunun yetersizliği ve/veya ilgili dokuların insüline verdikleri yanıtın (insülin direnci) bozulmasıyla ortaya çıkar. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarını olumsuz etkileyen, kronik metabolik hastalıktır. Tüm diyabet türleri hiperglisemi, göreceli veya mutlak insülin yokluğu, yoldan seçici insülin direnci ve retina, renal glomerulus ve periferik sinirde diyabet spesifik patolojinin gelişmesi ile karakterizedir (Giacco ve Brownlee 2010).

Vücut tarafından kullanılan oksijenin %1-3 ü Reaktif Oksijen Türleri'ne (ROS) dönüşür ve meydana gelen ROS organizmada kanser, koroner vasküler hastalık, diyabet gibi oksidatif stres aracılı fonksiyon bozukluklarına yol açar. Canlı organizmasında serbest radikaller ile antioksidanlar arasında bir denge vardır ve bu denge endojen ya da egzogen etkenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Serbest radikaller lehine meydana gelen değişiklikler sonucunda oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stresin meydana getirdiği bu hasarı önlemek için antioksidan sistemler devreye girerek dengeyi korumaya çalışırlar (Sies 1997, Seifried ve ark. 2007).

Enzimatik ya da nonenzimatik olan antioksidanlar normal fizyolojik şartlarda sinyal iletimini, bağışıklık cevabını ve proliferasyonun düzenlenmesini sağlarlar. ROS'a bağlı olarak şekillenen kanser, diyabetik komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve önlenmesinde antioksidanlar olası bir tedavi alternatifi olabilir (Maritim ve ark. 2003).

Eski çağlardan günümüze gelene kadar bitkiler sayesinde hastalıkların korunması ve tedavisi yapılmış buna bağlı olarak zengin bir bilgi birikimi ortaya çıkmıştır. Dünyanın bitki çeşitliliği açısından en zengin ülkelerinden biriside Türkiye'dir. Ülkemizde halk arasında tedavi amaçlı yaklaşık 1000 adet bitki türü kullanılmakta olup Gilaburu (*Viburnum Opulus L.*) bu bitkilerden bir tanesidir (Hızlısoy 2009). Gilaburu bitkisinin meyvelerinin yapraklarının ve kabuklarının diüretik, müshil, antispazmotik, yatıştırıcı, jinekolojik kanamalarda hemostatik ve

haricen vazotonik olarak, mide ağrıları, safra ve karaciğer hastalıkları ile böbrek taşlarına karşı kullanılmaktadır (Yürüker 1993).

Bitkinin kabuklarından yapılan ekstrelerde izole edilen maddeler fenolik bileşikler, saponinler, alkaloid, triterpenler ve iridoid glikozitler gibi biyolojik yönden aktif maddelerdir (Andreeva ve ark. 2004). Gilaburu hakkında yapılan bir çalışmada hemostatik etkilerinden, diüretik, analjezik ve sedatif etkilerinden farklı olarak karsinogenik tümörleri ve üriner enfeksiyonları azalttığı da bildirilmektedir (Aksoy ve ark. 2004, Çam 2005).

Aromatik bitkilerin sahip olduğu antioksidan aktivite, yapısında bulunan sekonder bileşenlerin miktarıyla alakalıdır. Bunlar "fitokimyasallar" diye de bilinirler. Bu bileşenlerin miktarı bireysel (morfogenetik, ontogenetik, diurnal ve ekolojik faktörler), genetik ve genom farklılıklarından dolayı her bitkide farklılıklar göstermektedir. Flavonoidler, fenolik asitler ve fenolik terpenler bu bileşenler içerisinde en fazla bulunanlarıdır (Obanor 2010).

Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı kardiyovasküler hastalık riskini 3 ila 8 kat artırır. Bu nedenle, akut miyokard enfarktüsü ile hastaneye yatırılan hastaların %30'undan fazlası diyabete sahiptir, ayrıca %35'i de glukoz toleransını bozmuştur (Norhammar ve ark. 2002). Bu çalışmanın amacı; deneysel olarak streptozotosin ile oluşturulan diyabetli ratlarda gilaburu meyvesinin antioksidatif metabolizma üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

## **1.1. Gilaburu**

Gilaburu Dünya'da Avrasya ve Kuzey Afrika'da ormanların çevresinde, nehir yataklarının yakınlarında doğal olarak yetişen 10-1600 m rakımlarda yaşayabilen, süs bitkisi olarak bahçelerde yetiştirilebilen bir bitkidir. Avrupa, Amerika, Sibiry, Ermenistan, Kuzeybatı Afrika ve Türkmenistan'da dağılmış durumdadır (Zarifikhosroshahi 2009). Gilaburu ülkemizde ise Tokat, Artvin, Samsun, Trabzon,

Sivas, Erzurum, Bursa, İzmit, Sakarya, İstanbul, İzmir, Kırşehir, Ankara, Kahramanmaraş ve özellikle de Kayseri çevresinde doğal olarak yetişmektedir (Baytop 1999, Aksoy ve ark. 2004, Sagdic ve ark. 2006). Viburnumlardan yaygın olarak görülen türleri *V.opulus*, *V.lantana*, *V. frunifolium*, *V.tinus* 'tur (Yürüker 1993, Altun ve ark. 2007). Viburnum cinsinden Gilaburu dünyada ve yurdumuzda en yaygın olarak bulunan ve tıbbi kullanım amacına sahip olan bitkidir.

Literatürlerde “*European highbush cranberry, European cranberry bush, Cranberry tree, Cherry-wood, Snowball tree, Dog berry, Dog-eller, Marsh elder, Marsh viburnum, High bush cranberry, King’s crown, Parnell, Witch hobbleand, White-wood tree, White elder, Whipcrop, White dogwood, Trash berry, Rose elder, Red elder, Skawdower, May rose, Stink tree*” gibi isimlerle bilinmektedir (Aksoy ve ark. 2004).

### **1.1.2. Gilaburunun Tarihçesi**

Selçuklular ve Osmanlılar döneminde “gül ebru” adı verilen bu bitki çiçeklenme dönemindeki güzel görüntüsünden dolayı bu isimle anılmıştır. Günümüze gelene kadar ülkemizin farklı bölgelerinde “gilaboru, girabolu, gilabba, giligili, gilabu, gildar, giraboğlu” şeklinde değişmiş ve en yaygın kullanılan ismi “gilaburu” olmuştur (Ekici ve Velioğlu 2003, Aksoy ve ark. 2004, Hızlısoy 2009).

### **1.1.3. Gilaburunun Genel Özellikleri**

Gilaburu çalı formunda, çok yıllık, 2-4 metreye kadar büyüeyebilen, kışın yapraklarını döken, dip sürgünleri sayesinde 300 yıl kadar yaşayabilme özelliğinde olan, dikiminden 3 yıl sonra ürün vermeye başlayan hızlı büyüyen beyaz çiçekli bir bitkidir (Özer 2000, Çam 2005, Hızlısoy 2009). Bitkinin sistematik olarak yeri Çizelge 1.1’de ifade edilmiştir.

**Çizelge 1.1.** Gilaburu'nun sistematikteki yeri (Aksoy ve ark. 2004).

| Alem    | Bitki                          |
|---------|--------------------------------|
| Sube    | Magnoliophyta                  |
| Sınıf   | Magnoliopsida                  |
| Takım   | Dipsacales                     |
| Familya | Caprifoliaceae(Hanımeliğiller) |
| Cins    | Viburnum                       |
| Tür     | Viburnum opulus (Gilaburu)     |

Gilaburu morfolojik olarak ise yeşil renkli, 3-5 parçalı, kenarları düzensiz dişli yeşil renkli, dağınık dizilmiş yaprakları bulunan meyveleri sonbaharda kırmızıya dönen bir bitkidir. Gövde çok dallı ve taç şekli dağınıktır. Pürüzsüz ince dallar ilk yıl parlak yeşil sonraki yıllarda kahverengine döner kabuk altı ise beyaz renklidir. Çiçek döneminde gösterişli, dışta beyaz renkte şemsiye şeklinde olup 5-10 cm çapındadır. İç kısımdaki fertil çiçekler ise yeşilimsi beyaz renktedir (Şekil 1.1). 25-50 meyveli salkım oluşturan bitkinin sonbaharda olgunlaşan kırmızı parlak rengi oval, lezzetsiz, kokusuz, asidik olan meyvenin çapı yaklaşık 8 mm, ağırlığı 0.7 g, yoğunluğu ise 0,0416 g/cm<sup>3</sup>'tür. Tohumlar endospermlili olup kalındır (Özer 2000, Aksoy ve ark. 2004, Çam 2005, Velioğlu ve ark. 2006, Hızlısoy 2009).



**Şekil 1.1.** Gilaburu çiçek ve salkımı (Anon, 2015a).



#### 1.1.4. Gilaburunun Hazırlanması ve Tüketilmesi

Gilaburu geleneksel bir içecek olarak Türkiye’de Kayseri bölgesinde tüketilmektedir. Meyve sonbaharda ekim kasım aylarında olgunluk durumuna göre toplanmaktadır. Bitki topraktan yapılmış küplere ya da plastik kaplara konmadan önce su ile yıkanmakta, yaprak ve diğer kısımlar ayrıldıktan sonra konulmaktadır. Üzerine su ilave edilip hava almayacak şekilde serin ve karanlık yerde 3 ay boyunca saklanmaktadır. Bu zaman zarfında meyvede olgunlaşmaya bağlı olarak buruk tadında bir kısım düzelme meydana gelir. Olgunlaşmayla beraber meyveler ezilir ortaya çıkan posa 1:4 oranında sulandırılıp az miktarda şeker eklenerek tüketim için hazır hale gelmektedir (Şekil 1.2) (Soylak ve ark. 2002, Aksoy ve ark. 2004, Hızlısoy 2009). Aynı zamanda meyveler yiyecek olarak turşu, yemiş, reçel gibi değişik şekillerde tüketilmektedir (Özer 2000).



Şekil 1.2. Gilaburu meyvesi ve meyve suları (Anon, 2015b).

Herbir fincan suya 1 çay kaşığı gilaburu suyu yada 20-75 damla 1:5’lik gilaburu suyunun günde 3 kere yada her saatte 1 çay kaşığı olarak tüketilmesi vücut direncini artırması için tavsiye edilmektedir (Şekil 1.3) (Aksoy ve ark. 2004).



Şekil 1.3. Gilaburu Meyve Suyu (Anon 2015c).

### 1.1.5. Gilaburunun Alternatif Tıpta Kullanılması

Kayseri yöresinde gilaburu kum ve böbrek taşlarından kurtulmada, mide, idrar kesesi, prostat ve karaciğer rahatsızlıklarında, romatizma, diyabet, kabakulak, hemoroid, sinirsel bozukluklar gibi hastalıklarda ayrıca âdet düzensizlikleri ve hipertansiyonda tedavi edici olarak kullanılmaktadır (Aksoy ve ark. 2004, Çam 2005).

Ratlarda ürolitiazisi tetikleyen sodyum okzalat üzerine gilaburunun antiürolitiyatik etkisi üzerine yapılan çalışmada gilaburunun geleneksel tıpta böbrek taşı tedavisinde kullanılabileceği bilimsel olarak kanıtlanmıştır (İlhan ve ark. 2014).

Günümüzde böbrek taşını yok etmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Gilaburu meyvesinin ağrı ve sancı hissettirmeden böbrek taşını kimyasal çözünme ile ortadan kaldırıp idrarla atılmasını sağladığı ortaya çıkarılmıştır (Aksoy ve ark. 2004). Gilaburu aynı zamanda ülkemizde beşeri hekimlikte idrar söktürücü, yatıştırıcı özelliği, rahim hastalıklarında ve kas spazmların engellenmesi amacıyla da kullanılmaktadır (Yürüker 1993).

Özellikle gece uyku esnasında meydana gelen şiddetli ve ani şekillenen kas spazmlarında gilaburu bitkisinin spazmolitik özelliğinden yararlanılmaktadır ve bu yüzden de İngilizcede bu bitki “cramp bark” olarak isimlendirilmektedir

(Zarifikhosroshahi 2015). Gilaburunun antienflamatuvar ve analjezik etkileri üzerine yapılan çalışmada 100-200 mg/kg dozdaki gilaburu fareler ve ratlar üzerinde abdominal gerginliği inhibe ettiği gözlenmiş ve analjezik etkisinin varlığı tespit edilmiştir. Ancak bu dozda antienflamatuvar etki gözlenmemiştir (Altun ve ark. 2009).

Kurutulmuş meyve ve tohumlarında yüksek antimikrobiyel aktivitesi saptanan gilaburu ve meyve suyunun antimikrobiyel aktivitesi incelendiğinde, gilaburu meyve suyunun çeşitli ve geniş aralıktaki gram pozitif ve gram negatif bakterilerin gelişimi üzerinde yüksek oranda inhibe edici etkisi olduğu doğrulanmıştır (Sağdıç ve ark. 2006, Cesoniene ve ark. 2012).

Ayrıca dermatolojik yaralarda bitkinin gövde kabuklarından sağlanan tozların tereyağı ile karıştırılıp sürüldüğü ve boğaz ağrısı, diş ve ağız iltihaplarına karşı çiçekleri ve meyveleri suda kaynatıldığında etkili olduğu bilinmektedir (Aksoy ve ark. 2004, Çam 2005).

Kuzey Amerika'da bulunan halk tarafından kabakulak ve göz hastalıklarında gilaburu kabuk ve yaprakları kullanıldığına dair bilgiler vardır (Yürüker 1993). Bağırsak solucanlarını düşürmek amacıyla da gilaburu meyvesinden hazırlanmış preparatlar kullanılmıştır (Tuzlacı 2006).

Gilaburu suyunun kolon kanser oluşumu üzerindeki etkilerini incelemek için yapılan bir çalışmada ise kolon kanserinin başlangıç aşamasında kullanılan gilaburu suyunun kolon kanserini önleyebileceği sonucuna varmışlardır (Ulger ve ark. 2012).

“Pallone di maggio” ismiyle anılan İtalyada gilaburu düşük engelleyici olarak kullanılmakta ve “Tchervena kalinka” ismiyle anılan Bulgaristan'da ise kanamayı azaltıcı olarak kullanılmaktadır (Leporatti ve Icancheva 2003).

### 1.1.6. Gilaburunun Farmakolojik Açıdan Önemi

Gilaburunun diyet meyvesi olarak kullanılması, diüretik özelliği ve meyvede bulunan biyoaktif bileşikleri bulundurmasındandır (Iwai ve ark. 2004, Fukuyama ve ark. 2005, Kim ve ark. 2005, Bae ve ark. 2010).

Halk arasında böbrek doktoru olarak bilinen gilaburunun böbrek taşları düşürücü etkisi vardır. Meyveleri mürekkep endüstrisinde kullanılmasına rağmen tıbbi olarak özellikle meyve çekirdeğinde yoğun olarak bulunan linoleik ve oleik yağ asitleri, organik asitler, inorganik maddeler ve keton bileşikleri açısından zengindir (Yang ve ark. 2011). Yaprakları ve kabukları K vitamini açısından zengindir (Aksoy ve ark. 2004).

Gilaburunun mide mukozası üzerinde koruyucu etkisi üzerine yapılan bir çalışmada gilaburunun antioksidan aktiviteyi düzenlediği, lipid peroksidasyonu baskılayarak ve proantosiyanidinlerinin endojen nitrik asit miktarını artırarak duodonal mukoza üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Zayachkivska ve ark. 2006).

Gilaburu bitkisinden hemostatik ve vazotonik etkileri etanol ekstraksiyonu ile hazırlanan preparatlarda ortaya çıkarılmıştır. Köpekler ve kobaylar üzerinde pıhtılaşmayı artırıcı ve kan kaybını azaltıcı etkisi kabuk ekstresiyle uygulanan deneylerde kanıtlanmıştır (Yürüker 1993).

Gilaburu hakkında yapılan bilimsel çalışmalarda bitkide bulunan maddelerin gastrointestinal mukozal savunma mekanizmasını artırdığı, ayrıca antiviral, antioksidan, antitümoral, vazodilatör etkileri ortaya çıkarılmıştır (Kim ve ark. 2005, Zayachkivskace ve ark. 2006).

### 1.1.7. Gilaburunun Bileşimi

Gilaburu meyve kuruşu bileşiminde yapılan çalışma sonucunda suda çözünebilen kuru madde oranı % 7.81, ham protein % 6.71, ham selüloz % 9.86, indirgen şeker % 5.83, askorbik asit 560 mg/kg, sodyum 402.62 mg/kg bulunduğu 1 gr kuru maddenin 3.8 kcal enerji içerdiği aynı zamanda % 0.98 protein, % 4.2 lipit ve % 82.9 çözünür karbonhidrat içerdiği ortaya çıkarılmıştır (Herrera 1987).

Gilaburu içerisindeki arabinoz, ramnoz gibi şekerlerin peritondaki makrofajların lizozomal enzim sekresyonunu ve fagositozu artırarak immun sistemi uyardığı gösterilmiştir (Ovodova ve ark. 2000, Aksoy ve ark. 2004, Çam 2005). Gilaburunun içeriğinde gallik asit, protokateşik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, elajik asit ve klorojenik asitleri bulundurduğu ortaya konulmuştur (Turek ve ark. 2007). Gilaburunun HPLC metodu ile yapılan incelemesinde klorojenik asit içeriğinin %1.24, salisin asit içeriğinin ise %1.27 olduğu belirtilmiştir (Altun ve ark. 2007).

Fenolik asitler ve flavonoller bakımından gilaburu meyve suyu incelenmiş ve içeriğinde klorojenik asit değeri 798.81 mg/L, mirisetin değeri ise 35.97 mg/L olduğu tespit edilmiştir (Çam 2005).

Gilaburunun kök kabuğunda antispazmotik bileşenler olan kumarin, skopoletin izole edilmiştir (Jarboe ve ark. 1967). Olgunlaşmamış gilaburu meyve tüketiminin hafif zehirlenme belirtilerine yol açtığı saptanmıştır (Beckett ve Beckett 1979).

### 1.2. Diyabet

Diyabet türleri arasında en yaygın olanı ve genel olarak başlangıçta insülin gereksinimi olmadan kontrol edilebilen bir hastalık olan Tip II diyabet, etiyolojik olarak diyabet hastalığının yaklaşık % 90 kadarını oluşturmaktadır. Hastalık genellikle 40-70 yaş aralığında gözlemlenmektedir. Tip II diyabet hastalarının

kalıtımla ilişkili olduğu ve %80'inin obez olduğu belirtilmiştir (Porte 1991, Yılmaz ve ark. 2000, Özdirenç ve ark. 2004, Ahmed ve Goldstein 2006).

Tip II diyabet hastalarında hiperglisemi oluşmasının nedeni iskelet kası, karaciğer ve yağ doku gibi hedef dokularda insülinin metabolik etkilerine karşı direnç (insüline karşı bozulmuş biyolojik cevap) gelişmekte ve pankreatik  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonlarını sağlayamamasına bağlı olarak, yetersiz insülin salınımına sebep olduğu bildirilmektedir (Ward ve ark. 1984, Haring ve Obermaier-Kusser 1990, Porte 1991, De Fronzo Ferrannini 1991, Ryan ve ark. 1995, Östenson 2001, Maritim ve ark. 2003, Yki-Jaervinen 2003, Berne 2008, Ünal 2012).

### 1.2.1. Streptozotisin (STZ) Hakkında Genel Bilgiler

Streptozotisin (STZ) ilk kez 1959 yılında *Streptomyces griseus* adlı mantarın küfünden izole edilmiş kimyasal bir toksin olup dar spektrumlu diyabetojenik özelliği olan antibiyotiktir. STZ pankreas  $\beta$  hücrelerinde spesifik bir toksik glikoz analogu olup (İrer ve Alper 2004, Lenzen 2008), glikoz molekülünü yapısında içermekte ve pankreatik beta hücreleri içine GLUT2 aracılığı ile alınmaktadır (Lenzen 2008). STZ'nin diyabetojenik etkisinin GLUT2 üretiminin azaldığı durumlarda ortadan kalktığı belirtilmektedir (Schnedl 1994).

STZ'nin kimyasal yapısı  $C_8H_{15}N_3O_7$  şeklinde olup, 2-deoksi-D-glukozun C-2 pozisyonuna bağlı bir metilnitrozoüre yan zincirinden oluşmaktadır. STZ'nin ilk etkisi  $\beta$  hücrelerinin glikoza yanıtını ortadan kaldırmasıdır (Szkudelski 2001). Bu olaydan sonra  $\beta$  hücre kaybı ve hasarı izlendiği bildirilmektedir. STZ'nin insülinin biyosentezi ile sekresyonunu (Bolaffi 1987, Nukatsuka 1990) ve glikoz oksidasyonunu azalttığı da bildirilmektedir (Bedoya 1996).

STZ'nin hedefi pankreatik  $\beta$  hücresinde bulunan DNA'dır. STZ yapısında bulunan metil grubunu nükleik asit nükleobazlarına transfer ederek DNA bazlarında alkilasyona sebep olmakta ve DNA fragmentasyonuna neden olmaktadır (Yamamoto

ve ark. 1981, Murata ve ark. 1999). Bununla beraber DNA onarımında görev alan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP)'ın aktivasyonu, önce hücre içindeki NAD ve sonra ATP düzeylerini azaltmaktadır.  $\beta$  hücrelerinde nekroz gelişmesi hücrel enerji depolarının tamamen tükenmesiyle gelişmektedir (Yamamoto ve ark. 1981, Uchigatave ve ark. 1982, Pieper ve ark. 1999, Konrad ve ark. 2002).

STZ kaynaklı reaktif oksijen radikallerinin oluşumu, intraselüler NO artışını takibi ve ksantin oksidaz aktivasyonuna bağlanmaktadır. STZ'nin mitokondride oksijen kullanımını trikarboksilik asit siklusunu inhibe ettiği için azaltarak ATP üretimini sınırladığı, yükselmiş ATP defosforilasyonunun ksantin oksidaz için substrat sağladığı ve ATP yıkımı sonucu ürik asit üretiminin artırdığı, dokuda belli stres koşulları altında ksantin oksidazın tiyol gruplarını okside eden, proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüştüğü, süperoksit anyonu ile hidroksil radikallerinin ve hidrojen peroksit oluştuğu belirtilmektedir. DNA hasarını artıran söz konusu serbest radikallerdir (Nukatsuka ve ark. 1988, Nukatsuka ve ark. 1990, Delaney ve ark. 1995, Lavelli ve ark. 2000, Szkudelski 2001).

STZ hakkında farklı teoriler arasında uygun olmayan NO cevaplarına ve sonuçta diyabete sebep olduğu belirtilmektedir. STZ, tip I ve tip II diyabet oluşturmak için kullanılmaktadır (Szkudelski 2001).

### **1.3. Diyabet ve Oksidatif Stres**

Oksidatif stres diyabet komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen değişikliğe oksidatif stres denir. Oksidatif stres, kanser başta olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi günümüzde çok sık karşılaşılan çoğu hastalığın meydana gelmesinden sorumludur (Hamamcıoğlu 2017).

Giacco ve Brownlee (2010) tarafından yapılan çalışmada diyabetin metabolik anormalliklerinin mitokondriyal süperoksit aşırı üretimine neden olduğu gösterilmiştir.

Hiperglisemi kaynaklı diyabetik vasküler hasarın sebep olduğu mekanizmalarla ilgili yapılan çalışmalar beş ana mekanizmaya odaklanmıştır ve bu mekanizmalar: polyol yolundan artan glukoz ve diğer şekerler akışı, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) hücre içi formasyonunun artması, artmış ekspresyon gelişmiş glikasyon son ürünleri ve aktive edici ligandları için reseptör, protein kinaz C (PKC) izoformlarının aktivasyonu ve heksosamin yolunun aşırı aktivitesi olarak tespit edilmiştir (Geraldine ve King 2010, Ramasamy ve Goldberg 2010).

Polyol yolağı, çeşitli karbonil bileşiklerinin substratları olarak kullanabilen ve bunları nikotinik asit adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ile ilgili şeker alkollerine (polioller) indirgeyen bir aldo-keto reduktaz enzimleri ailesine dayanır. En çok alıntılanan NADPH tüketimi nedeniyle redoks stresinde meydana gelen artıştır. NADPH, azaltılmış glutatyon (GSH) rejenerasyonu için gerekli bir ko-faktör olduğundan GSH, ROS'ın önemli bir temizleyicisidir, bu durum da hücre içi oksidatif stresi indükleyebilir veya şiddetlendirebilir (Vikramadithyan ve ark. 2005).

Hiperglisemiye bağlı süperoksit, enzimi ADP-riboz polimerleri ile modifiye ederek GAPDH aktivitesini in vivo inhibe eder (Du ve ark. 2003).

#### **1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres**

Serbest oksijen radikalleri, oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri; dışarıdan alınan besin maddeleri sonucu organizma içerisinde oksijen kullanılarak enerji sağlanması esnasında oluşan reaktif moleküllerdir (Halliwell 1991, Kaur ve Kapoor 2001). Bu moleküllerin fazla üretimi ve/veya indirgenmelerinin yetersiz düzeyde kalması, hücrelerde redoks durumunda değişikliğe sebep açmakta ve hücre makro moleküllerinin yüksek enerjili serbest radikaller tarafından okside olmasına



sebeplerden biridir. Metabolik reaksiyonlara; aerobik organizmalarda ortaya çıkan moleküller, lipid, protein ve DNA hasarlarına yol açmaktadır. Hücre ve doku hasarları savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda ve serbest radikaller organizmada artış göstermesi ile meydana gelmektedir (Altan ve ark. 2006, Yılmaz 2010).



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. Araç, Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Biyokimya AD ve Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan cihaz ve malzemelerden yararlanıldı.

- ELİSA Cihazı (Thermo Scientific Multiskan GO, ABD) ve Plate Yıkama Banyosu
- SOD Elisa Kiti (706002), Cayman, USA
- CAT Elisa Kiti (707002), Cayman, USA
- Streptozotocin (Sigma, S0130)
- Sodyum sitrat (Sigma-Aldrich, C7254)
- Sitrik asit (Sigma-Aldrich, 251275)
- Kan şekeri ölçüm cihazı ve striptleri (glikometre)
- Hassas Terazi (Precisa XB 220 A-İsviçre)
- Santrifüj Cihazı (Hettich Üniversal 32 R-Almanya)
- Rat Besleme Kanülü
- Otomatik Pipetler (Eppendorf Research plus 1-10, 10-100, 100-1000 µl)
- Fizyolojik Tuzlu Su
- Distile Su (Tetra – Zeneer RO 180)
- Cerrahi Malzemeler (makas, penset, bistüri)
- -20 ve -80 Derin Dondurucu
- +4 Soğutucu
- Ağız vidalı cam tüp (10 ml),
- cam tüp (10 ml),
- kan alma tüpü (10 ml),

- balon joje (250-1000 ml),
- cam pipet (1-10 ml),
- ependorf tüp (1,5 ml),
- insülin enjektörü,
- filtre kağıdı (Whatman No:42)

### **2.1.2. Hayvan Materyali**

Kobay DHL A.Ő.den temin edilen 8-10 haftalık ortalama 400-500gr ağırlığında 40 adet erkek Wistar albino ratlar 4 gruba ayrıldı. 1 haftalık adaptasyon süresi sonrasında açlık kan Őekerleri ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Komitesinin 12.10.2016 tarih ve 16/86 sayılı kararı ile onaylandı.

### **2.1.3. Barınma ve Yetiştirme Koşulları**

Ratlar demir kafeslerde tek tek tutularak araştırma merkezinin sahip olduğu deney hayvanı barındırma Őartlarında (  $21\pm 2$  °C,  $50\pm 5$  nem) 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüye sahip ortamda barındırılarak yem ve su ad libitum verildi.

### **2.1.4 Deneme Düzeni**

Deneme baŐında hayvanlar tartılarak her grupta canlı ağırlık yönünden fark olmayacak Şekilde 4 gruba ayrıldı araştırma süresi 18 gün sürdü. Araştırma grupları ve deney protokolü izelge 2.1de belirtilmiştir.

**Çizelge 2.1.** Araştırma grupları ve deney protokolü

| <b>Gruplar</b>                                 | <b>Uygulama</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kontrol (K)                                    | Çalışmanın 3. gününde fosfat-sitrat tamponu (0.1 M, pH 4.5) intraperitoneal enjeksiyonla verildi.                                                                                                                                                                                     |
| Diyabet (65 mg/kg STZ)                         | Çalışmanın 3. gününde 65 mg/kg streptozotosin(STZ) fosfat-sitrat tamponunda (0.1 M, pH 4.5) çözülerek intraperitoneal enjeksiyonla verildi. (Büyükleblebici ve Karagül 2012).                                                                                                         |
| Gilaburu (100 mg/kg G)                         | Çalışmanın 6. gününde 15 gün boyunca 100 mg/kg (Vikrant ve Sharma 2011) dozda gilaburu (piyasada satılan) ağızdan gavajla verildi.                                                                                                                                                    |
| Diyabet+Gilaburu ( 65 mg/kg STZ + 100 mg/kg G) | Çalışmanın 3. gününde 65 mg/kg Streptozotosin(STZ) Fosfat-Sitrat Tamponunda (0.1 M, Ph 4.5) çözülerek intraperitoneal enjeksiyonla verildi (Büyükleblebici ve Karagül 2012). Diyabeti takiben 15 gün boyunca 100 mg/kg (Vikrant ve ark. 2011) dozda gilaburu ağızdan gavajla verildi. |

### 2.1.5 Örneklerin Toplanması

Deneme sonunda 12 saat aç bırakılan hayvanlar ksilazin+ketamin (5-8+75-90 İM) anestezisi sonrası kalplerinden EDTA'lı tüplere kan alındı. Kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazmada MDA düzeyleri, SOD ve CAT aktiviteleri belirlenene kadar -80 °C 'lık derin dondurucuda saklandı.

Çalışma sonunda tüm gruplardan EDTA'lı tüplere kan alınarak tüpler santrifüj edildi. Daha sonra MDA, SOD ve CAT analizleri ticari kitler yardımıyla yapıldı.

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Gilaburu ve STZ dozlarının belirlenmesi

Diyabet grupları için streptozotosin(STZ) 65 mg/kg olarak belirlendi. (Büyükleblebici ve Karagül 2012). Aynı zamanda Gilaburu grupları için diyabet oluşturan her hayvana 15 gün boyunca 100 mg/kg (Vikrant ve Sharma 2011) dozda gilaburu (piyasada satılan) ağızdan gavajla verildi.

### **2.2.2. Deneysel Diyabetin oluşturulması**

Diyabet ve Diyabet + Gilaburu grubunu oluşturan her hayvana 65 mg/kg streptozotosin(STZ) fosfat-sitrat tamponunda (0.1 M, pH 4.5) çözülerek intraperitoneal enjeksiyonla verildi. (Büyükleblebici ve Karagül 2012).

### **2.2.3. Kan Analizleri**

#### **2.2.3.1. Kan Glukoz Düzeyinin Belirlenmesi**

STZ enjeksiyonunu takiben 72 saat sonra, açlık kan şekerinin ölçülmesi için ratlardan kuyruk veninden alınan kan örneği ile glukoz ölçümleri yapıp 200 mg/dl veya üstü sıçanlar diyabetik kabul edildi (Movahedian ve ark. 2010).

#### **2.2.3.2. Plazma MDA Düzeyinin Belirlenmesi**

Plazmadaki tiyobarbitürik asit reaksiyonları (TBAR) ile MDA düzeylerinin belirlenmesi, Buege ve Aust SD (1978)'un yöntemiyle hesaplandı.

Reaktifler: Trikloroasetik asit (Merck 1.00810), Absolute etanol (Merck 1.00983), bütülen hidroksitoluen (BHT) (Merck 817074), tiyobarbitürik asit (TBA) Metod, MDA ve tiyobarbitürik asidin (TBA) reaksiyonu üzerine asidik koşullar altında pembe bir rengin oluşmasına dayanır. Kısaca tiyobarbitürik asit (0.375 m / v, TBA), hidroklorik asit (0.25 N, HCl), trikloroasetik asit çözeltisi (% 15, w / v, TCA) 1: 1: 1 (A çözeltisi) ile birleştirildi ve karıştırıldı. 1000 µL'lik A solüsyonu (1000 µl) ve BHT (10 µL), her biri 0.5 ml'lik numuneler içeren tüm serumun santrifüj tüplerine

eklenmiştir. Bu inkübasyondan sonra, tüm test tüpleri soğutuldu. Tüpler 14000 rpm'de 5 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Daha sonra, üstteki süpernatant örnekleri test tüplerine aktarıldı. Numunelerin absorbanansı bir mikropilaka okuyucu (Thermo Scientific Multiscan GO, ABD) kullanılarak 536 nm'de ölçüldü. MDA konsantrasyonu, TBA-MDA kompleksinin absorbanans katsayısına göre hesaplandı ( $\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) ve  $\mu\text{mol} / \text{L}$ 'yi ifade etti.

### 2.2.3.3. Plazma SOD Aktivitesinin Belirlenmesi

SOD aktiviteleri Elisa cihazında (Thermo Scientific Multiscan, GO, ABD) ticari kit (Cayman, 706002, USA) kullanılarak belirlendi. Standartlar testen önce sample buffer ile 1:5 oranında seyreltildi ve çizelge 2.2 de belirtildiği gibi standart solüsyonları hazırlandı.

**Çizelge 2.2.** SOD Standartlarının hazırlanması

| SOD Stok ( $\mu\text{l}$ ) | Sample Buffer ( $\mu\text{l}$ ) | Final SOD Aktivitesi (U/ml) |
|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 1,000                           | 0                           |
| 20                         | 980                             | 0.005                       |
| 40                         | 960                             | 0.010                       |
| 80                         | 920                             | 0.020                       |
| 120                        | 880                             | 0.030                       |
| 160                        | 840                             | 0.040                       |
| 200                        | 800                             | 0.050                       |

Her bir kuyucuğa 200  $\mu\text{l}$  sulandırılmış Radikal dedektör eklendi. Daha sonra sırasıyla standartlar (0, 0.005, 0.010, 0.020, 0.030, 0.040, 0.050 U/ml) ve numunelerden 10  $\mu\text{l}$  eklendi. Reaksiyonu başlatmak için kuyucuklara 20  $\mu\text{l}$  ksantin oksidaz eklendi ve 2 dk boyunca dikkatlice çalkalandı. Pleytin kapağını kapatıp 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkube edilip 440 nm dalga boyunda mikropilaka okuyucuda ölçüldü.

#### 2.2.3.4. Plazma CAT Aktivitesinin Belirlenmesi

CAT aktiviteleri Elisa cihazında (Thermo Scientific Multiscan, GO, ABD) ticari kit (Cayman, 707002, USA) kullanılarak belirlendi. Buna göre; her bir kuyucuğa 100 µl dilue assay buffer, 30 µl metanol eklendi. Daha sonra sırasıyla standartlar (0, 5, 15, 30, 45, 60, 75 µM Formaldehit), pozitif kontrol olarak dilue katalaz ve numunelerden 20 µl eklendi (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. CAT Standartlarının hazırlanması

| Formaldehit (µl) | Sample Buffer (µl) | Final Konsantrasyon (µM Formaldehit) |
|------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 0                | 1,000              | 0                                    |
| 10               | 990                | 5                                    |
| 30               | 970                | 15                                   |
| 60               | 940                | 30                                   |
| 90               | 910                | 45                                   |
| 120              | 880                | 60                                   |
| 150              | 850                | 75                                   |

Reaksiyonu başlatmak için kuyucuklara 20 µl dilue hidrojen peroksit eklendi ve pleytin kapağı kapatılıp 20 dk boyunca oda ısısında pleyt çalkalayıcı ile dikkatlice çalkalandı. Reaksiyonu sonlandırmak için her bir kuyucuğa 30 µl potasyum hidroksit eklendi ve sonra 30 µl Katalaz kromojeni eklendi. Pleytin kapağı kapatılıp 10 dakika boyunca oda sıcaklığında pleyt çalkalayıcı ile dikkatlice çalkalandı. Her bir kuyucuğa 10 µl katalaz potasyum periodat eklenip pleytin kapağı kapatıldıktan sonra 5 dk boyunca oda ısısında pleyt çalkalayıcı ile dikkatlice çalkalandı. 540 nm dalga boyunda mikropate okuyucuda okundu.

#### 2.2.4. Histopatoloji

Ratların sistemik nekropsileri sonrasında toplanan karaciğer ve pankreas dokuları, %10 luk tamponlu formalinde 24-48 saat tespit edildikten sonra, akan çeşme suyu altında yıkandı ve formalin uzaklaştırıldı. Sonrasında rutin doku takip prosedürüne göre dereceli alkol serileri, ksilen ve parafin istasyonlarından geçirilerek yine parafin içerisine gömüldü. Rotary mikrotom ile 4-5 mikrometre kalınlığında alınan kesitler,

hematoksilen eozin ile boyandıktan sonra dijital kamera ataçmanlı trinoküler araştırma mikroskopunda (Olympus DP 25 kamera ve BX51 Mikroskop) değerlendirildi ve fotomikrografları çekildi.

### **2.2.5. İstatistik Analizler**

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiki değerlendirmesi SPSS (15.0) istatistik paket programı ile yapıldı. Bu kapsamda, aritmetik ortalama, standart sapma, en alt ve en üst değerler belirlendi. Plazma MDA düzeyleri, CAT ve SOD aktivitelerini istatistiki değerlendirilmesi One way ANOVA analizi kullanıldı. Zamana bağlı farklılık belirlenen parametrelerde farkın hangi zaman aralığından kaynaklandığının belirlenmesinde Post Hoc ikili karşılaştırmalar kullanıldı. Önemlilik düzeyi genel olarak  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

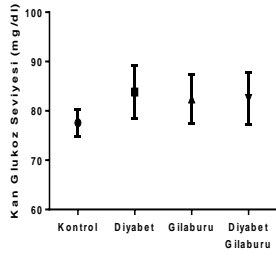


### 3. BULGULAR

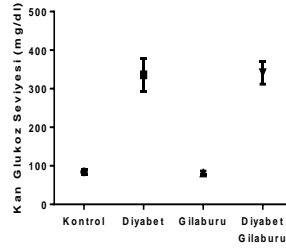
Çalışma kapsamında 4 gruba ayrılan 40 adet Wistar albino ırkı erkek ratlardan kontrol grubuna ait açlık kan glukoz ölçümleri mg/dl olarak çizelge 3.1 ve kan glukoz seviyeleri şekil 3.1.'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1. Kontrol grubunun açlık glukoz ölçümleri

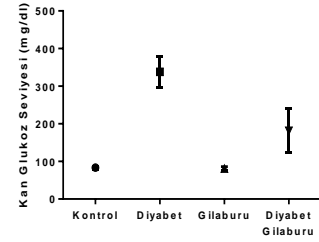
| Hayvanlar  | Ölçüm Tarihleri |        |        |         |         |
|------------|-----------------|--------|--------|---------|---------|
|            | 0. Gün          | 3. Gün | 8. Gün | 12. Gün | 18. Gün |
| 1.hayvan   | 75              | 75     | 75     | 75      | 75      |
| 2.hayvan   | 81              | 80     | 80     | 80      | 80      |
| 3.hayvan   | 79              | 79     | 79     | 79      | 79      |
| 4. hayvan  | 90              | 89     | 90     | 91      | 90      |
| 5. hayvan  | 85              | 87     | 88     | 87      | 87      |
| 6. hayvan  | 79              | 80     | 80     | 80      | 81      |
| 7. hayvan  | 82              | 82     | 81     | 81      | 80      |
| 8. hayvan  | 77              | 79     | 79     | 80      | 80      |
| 9. hayvan  | 83              | 83     | 84     | 83      | 83      |
| 10. hayvan | 87              | 87     | 87     | 88      | 88      |



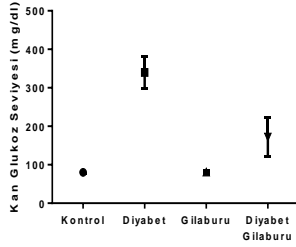
Gruplarının 0. gününde kan glukoz seviyesi



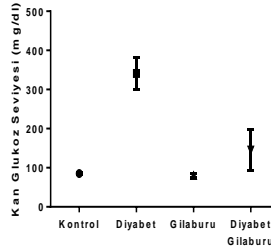
Gruplarının 3. gününde kan glukoz seviyesi



Gruplarının 8. gününde kan glukoz seviyesi



Gruplarının 12. gününde kan glukoz seviyesi



Gruplarının 18. gününde kan glukoz seviyesi

Şekil 3.1. Grupların kan glukoz seviyeleri

Ortalama açlık glukoz ölçümleri dikkate alındığında hayvanların açlık glukoz değerleri 75-89,7 mg/dl arasında değiştiği tespit edildi. Deneysel diyabet oluşturularak diyabet kontrol grubu için açlık glukoz ölçümleri (mg/dl) yapıldıktan sonra 65 mg/kg streptozotosin(STZ) fosfat-sitrat tamponunda (0.1 M, pH 4.5) çözülürülerek intraperitoneal enjeksiyonla hayvanlara verildi ve enjeksiyondan 3., 8., 12. ve 18 gün sonra açlık glukoz ölçümleri yapıldı. Bulunan sonuçlar çizelge 3.2’de verildi.

**Çizelge 3.2.** Diyabet grubunun açlık glukoz ölçümleri

| Hayvanlar  | STZ Uygulamadan önce | STZ Uygulamadan sonra |        |         |         |
|------------|----------------------|-----------------------|--------|---------|---------|
|            | 0. Gün               | 3. Gün                | 8. Gün | 12. Gün | 18. Gün |
| 1.hayvan   | 85                   | 314                   | 315    | 316     | 316     |
| 2.hayvan   | 87                   | 380                   | 381    | 381     | 382     |
| 3.hayvan   | 79                   | 325                   | 326    | 327     | 327     |
| 4. hayvan  | 82                   | 247                   | 250    | 255     | 260     |
| 5. hayvan  | 91                   | 349                   | 350    | 351     | 352     |
| 6. hayvan  | 73                   | 368                   | 369    | 370     | 371     |
| 7. hayvan  | 90                   | 379                   | 380    | 381     | 381     |
| 8. hayvan  | 81                   | 362                   | 365    | 370     | 374     |
| 9. hayvan  | 83                   | 348                   | 349    | 349     | 350     |
| 10. hayvan | 87                   | 290                   | 295    | 298     | 299     |

Buna göre ortalama açlık glukoz ölçümleri STZ uygulamasından 3 ve 18 gün sonrasındaki değerleri dikkate alındığında hayvanların açlık glukoz değerleri 253,5-381 mg/dl arasında değiştiği tespit edildi. Movahedian ve ark (2010)’nın ifade ettiği gibi 200 mg/dl’nin üzeri diyabet olarak kabul edildi. Tüm hayvanların açlık glukoz değerlerinin bu değerin üzerinde olduğu tespit edildi.

Gilaburu kontrol grubunun açlık glukoz ölçümleri mg/dl olarak çizelge 3.3’de verildi.

**Çizelge 3.3.** Gilaburu grubunun açlık glukoz ölçümleri

| Hayvanlar  | Ölçüm Tarihleri |        |        |         |         |
|------------|-----------------|--------|--------|---------|---------|
|            | 0. Gün          | 3. Gün | 8. Gün | 12. Gün | 18. Gün |
| 1.hayvan   | 78              | 77     | 78     | 76      | 75      |
| 2.hayvan   | 85              | 84     | 85     | 84      | 83      |
| 3.hayvan   | 86              | 86     | 85     | 85      | 84      |
| 4. hayvan  | 77              | 77     | 77     | 77      | 76      |
| 5. hayvan  | 82              | 80     | 80     | 81      | 80      |
| 6. hayvan  | 74              | 73     | 72     | 72      | 72      |
| 7. hayvan  | 90              | 88     | 87     | 87      | 86      |
| 8. hayvan  | 83              | 81     | 80     | 80      | 79      |
| 9. hayvan  | 87              | 88     | 87     | 87      | 87      |
| 10. hayvan | 82              | 82     | 81     | 81      | 79      |

Ortalama açlık glukoz ölçümleri dikkate alındığında hayvanların açlık glukoz değerleri 73-87 mg/dl arasında değiştiği tespit edildi. Deneysel diyabet oluşturularak gilaburu ile tedavi edilen grup için açlık glukoz ölçümleri (mg/dl) yapıldıktan sonra 65 mg/kg streptozotosin (STZ) fosfat-sitrat tamponunda (0.1 M, pH 4.5) çözdürülerek intraperitoneal enjeksiyonla hayvanlara verildi. Deneysel diyabet oluşumunu takiben 15 gün boyunca 100 mg/kg (Vikrant ve ark. 2011) dozda gilaburu ağızdan gavajla verildi. STZ enjeksiyonundan 3., 8., 12. ve 18 gün sonra açlık glukoz ölçümleri yapıldı. Bulunan sonuçlar çizelge 3.4’de verildi. Ortalama açlık glukoz ölçümleri STZ uygulamasından 3 gün sonrasındaki değerleri dikkate alındığında tüm hayvanların açlık glukoz değerleri 200 mg/dl’nin üzerinde olduğu için diyabet olarak kabul edildi.

**Çizelge 3.4.** Diyabet+Gliaburu grubunun açlık glukoz ölçümleri

| Hayvanlar  | STZ Uygulamadan önce | STZ Uygulamadan sonra |        |         |         |
|------------|----------------------|-----------------------|--------|---------|---------|
|            | 0. Gün               | 3. Gün                | 8. Gün | 12. Gün | 18. Gün |
| 1.hayvan   | 84                   | 329                   | 246    | 180     | 100     |
| 2.hayvan   | 87                   | 380                   | 123    | 120     | 114     |
| 3.hayvan   | 79                   | 345                   | 145    | 147     | 99      |
| 4. hayvan  | 81                   | 382                   | 132    | 125     | 123     |
| 5. hayvan  | 88                   | 320                   | 196    | 201     | 123     |
| 6. hayvan  | 77                   | 294                   | 99     | 101     | 100     |
| 7. hayvan  | 73                   | 316                   | 150    | 147     | 145     |
| 8. hayvan  | 90                   | 374                   | 240    | 230     | 180     |
| 9. hayvan  | 83                   | 326                   | 260    | 245     | 246     |
| 10. hayvan | 83                   | 350                   | 223    | 222     | 220     |

STZ uygulamasını takip eden 3., 8., 12. ve 18. günlerdeki açlık glukoz

ölçümlerinde anlamlı ( $p<0,05$ ) bir azalma olduğu görüldü. Gruplar arası kan glukoz değerlerinin (mg/dl) karşılaştırılması Çizelge 3.5’de verildi. Gruplar arası kan glukoz değerlerinin ölçülen zamanlara göre değişim grafikleri şekil 4’de verilmiştir.

**Çizelge 3.5.** Gruplar arası kan glukoz değerlerinin (mg/dl) karşılaştırılması

| Gruplar          | 0. Gün                           | 3. Gün                               | 8. Gün                               | 12. Gün                              | 18. Gün                              |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Kontrol          | 77,6 ±2,75<br>75-81              | 84,5±5,81<br>79 -91                  | 83,4±3,68<br>79-88                   | 80,1±1,52<br>77-82                   | 85,3±2,26<br>83-88                   |
| Diyabet          | 83,8±5,41<br>73-91 <sup>a</sup>  | 336,20±42,73<br>247-380 <sup>b</sup> | 338,00±41,94<br>250-381 <sup>b</sup> | 339,80±40,95<br>255-381 <sup>b</sup> | 341,20±40,30<br>260-382 <sup>b</sup> |
| Gilaburu         | 82,40±4,92<br>74-90              | 81,60±5,01<br>73-88                  | 81,20±4,84<br>72-87                  | 81,00±4,94<br>72-87                  | 80,10±4,90<br>72-87                  |
| Diyabet+Gilaburu | 82,50±5,21<br>73-90 <sup>a</sup> | 341,60±29,86<br>294-382 <sup>c</sup> | 181,40±58,36<br>99-260 <sup>b</sup>  | 171,80±50,88<br>101-245 <sup>b</sup> | 145,00±52,85<br>99-246 <sup>b</sup>  |

<sup>a,b,c</sup>: Aynı satırda farklı harfle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemlidir ( $p<0,05$ ).

Ölçüm yapılan tüm zamanlarda kontrol grubu ve gilaburu grubunun kan glukoz değerleri arasında önemli bir fark görülmedi ( $p>0,005$ ). Diyabet grubunda STZ uygulamasını takip eden 3., 8., 12. ve 18. günlerde yapılan ölçümlerde STZ uygulamasından önceki ölçüm değerlerine göre önemli bir artma görüldü ( $p<0,05$ ). Diyabet+gilaburu grubunda STZ uygulamasını takip eden 3. günde yapılan ölçümlerde STZ uygulamasından önceki ölçüm değerlerine göre önemli bir artış görüldü ( $p<0,05$ ), STZ uygulamasını takip eden 8., 12. ve 18. günlerde yapılan ölçümlerde STZ uygulamasını takip eden 3. günde yapılan ölçüm değerlerine göre önemli bir azalma görüldü ( $p<0,05$ ).

**Çizelge 3.6.** Gruplar arası ağırlık değişimlerinin (gr) karşılaştırılması

| Gruplar          | 0. Gün                               | 3. Gün                               | 8. Gün                               | 12. Gün                              | 18. Gün                             |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Kontrol          | 481,5± 42,62<br>430-570              | 482,5±42,59<br>431-572               | 493,9±49,66<br>435-596               | 502,9±54,18<br>437-610               | 510,6±57,20<br>440-618              |
| Diyabet          | 466,4± 36,95<br>410-530 <sup>c</sup> | 464,2± 38,05<br>408-530 <sup>c</sup> | 428,5±29,77<br>380-485 <sup>b</sup>  | 396,2±34,10<br>345-455 <sup>ab</sup> | 367,3±48,55<br>303-450 <sup>a</sup> |
| Gilaburu         | 484,7± 61,91<br>408-570              | 485,2± 61,94<br>408-570              | 490±60,16<br>408-575                 | 494,3±61,3<br>409-583                | 496,5±61,69<br>410-585              |
| Diyabet+Gilaburu | 477,5± 42,39<br>425-570 <sup>b</sup> | 476± 42,25<br>422-567 <sup>b</sup>   | 453,5±32,74<br>410-505 <sup>ab</sup> | 439,5±63,17<br>365-590 <sup>ab</sup> | 421,5±44,88<br>340-480 <sup>a</sup> |

<sup>a,b,c</sup>: Aynı satırda farklı harfle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemlidir ( $p<0,05$ ).

Ölçüm yapılan tüm zamanlarda kontrol grubu ve gilaburu grubunun ağırlık değişimleri (Çizelge 3.6) arasında önemli bir fark görülmedi ( $p>0,005$ ).

Diyabet grubunda STZ uygulamasından önceki ölçüm ile STZ uygulamasını takip eden 3. günde yapılan ölçüm arasında, STZ uygulamasını takip eden 8. ve 12. günlerde yapılan ölçümler arasında, önemli bir fark görülmedi ( $p>0,005$ ). Diyabet+gilaburu grubunda ise STZ uygulamasından önceki ölçüm ile STZ uygulamasını takip eden 3., 8. ve 12. günlerde yapılan ölçüm arasında, STZ uygulamasını takip eden 8., 12. ve 18. günlerde yapılan ölçümler arasında önemli bir fark görülmedi ( $p>0,005$ ).

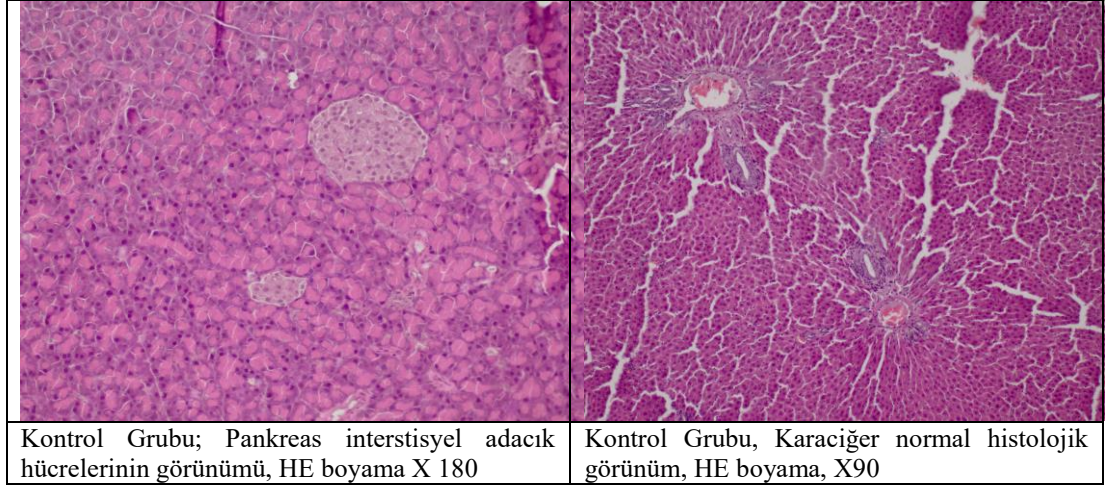
Grupların lipit peroksidasyonu ve bazı antioksidan parametreleri çizelge 3.7’de verilmiştir. Buna göre katalaz değeri diyabet, gilaburu ve diyabet+gilaburu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ). Diğer yandan diyabet, gilaburu ve diyabet+gilaburu grupları arasında önemli bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Süperoksit dismutaz aktiviteleri bakımından kontrol, gilaburu ve diyabet+gilaburu grupları arasında önemli bir fark ( $p>0,05$ ) görülmezken, kontrol ve diyabet+gilaburu grubunda diyabet grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ). Malondialdehit değerleri bakımından tüm gruplar arasında önemli bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 3.7.** Deneysel diyabet oluşturulan ve gilaburu verilen ratlarda plazma MDA düzeyleri ve CAT, SOD enzim aktiviteleri (ortalama  $\pm$  standart hata).

| Parametreler       | Kontrol (n=10)                  | Diyabet (n=10)                  | Gilaburu (n=10)                  | Diyabet+Gilaburu (n=10)         |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| CAT(nmol/dk/ml)    | 62,79 $\pm$ 11,42 <sup>b</sup>  | 32,10 $\pm$ 8,81 <sup>a</sup>   | 38,61 $\pm$ 20,62 <sup>a</sup>   | 21,73 $\pm$ 21,40 <sup>a</sup>  |
| SOD (U/ml)         | 127,89 $\pm$ 28,78 <sup>a</sup> | 168,58 $\pm$ 41,84 <sup>b</sup> | 157,09 $\pm$ 32,71 <sup>ab</sup> | 125,27 $\pm$ 12,13 <sup>a</sup> |
| MDA ( $\mu$ mol/L) | 1,31 $\pm$ 0,28                 | 1,39 $\pm$ 0,59                 | 1,34 $\pm$ 0,14                  | 1,11 $\pm$ 0,10                 |

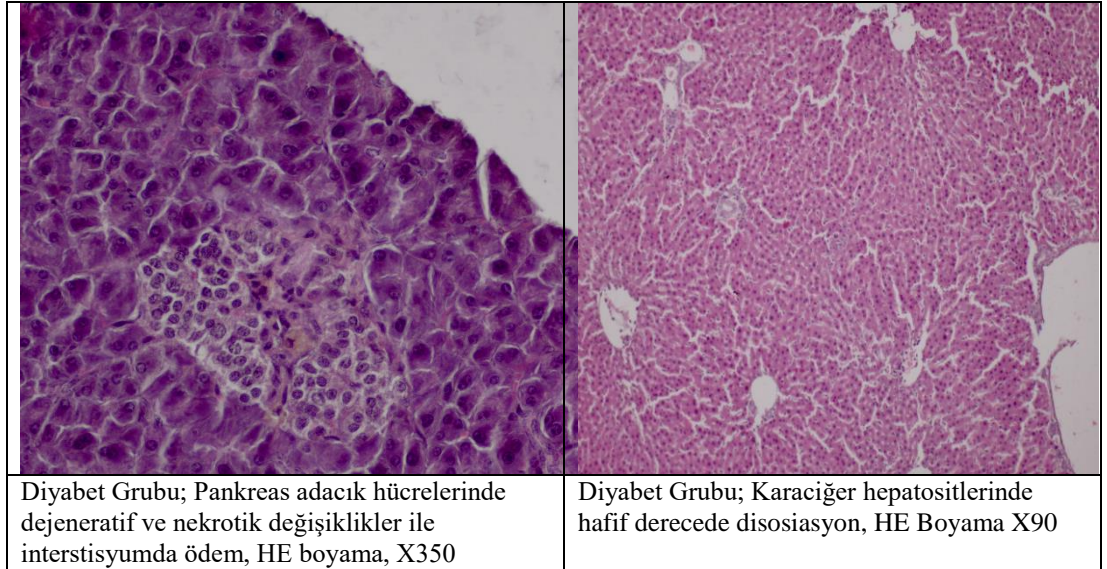
<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemlidir ( $p<0,05$ ).

Grupların histopatolojik değerlendirmeleri şekil 3.2-3.5’de verilmiştir.



**Şekil 3.2.** Kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmesi

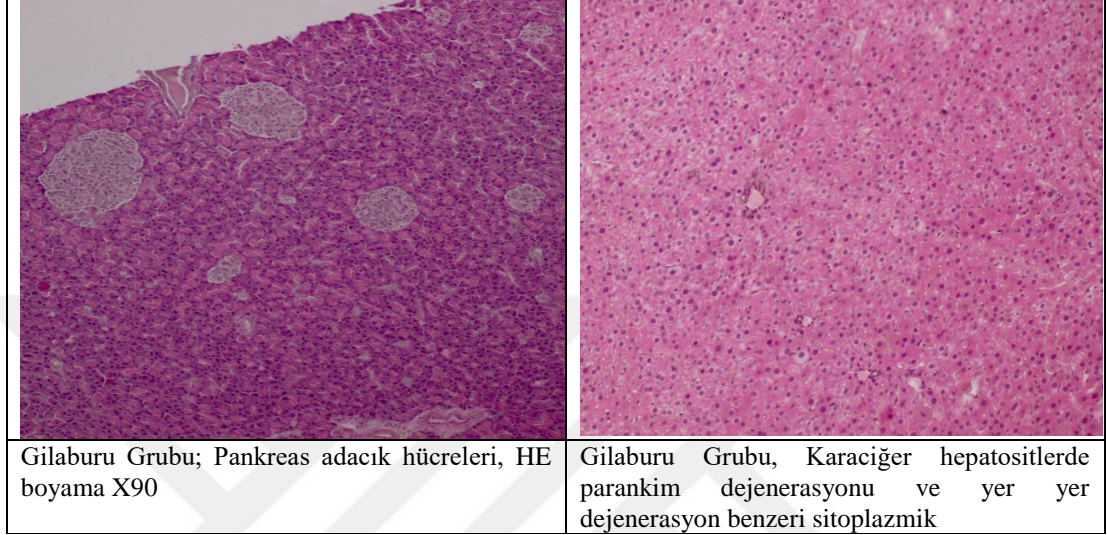
Kontrol grubu hayvanlarda pankreas adacık hücrelerinin dar bir interstisyum üzerine dizilim gösteren yuvarlak ve yoğun kromatin içeren nükleusa sahip, veziküler açık bazofilik sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu ve solid kümeler halinde ekzokrin pankreas bezlerinin arasında yerleşim gösterdikleri izlendi. Bu grupta karaciğerde de normal karaciğer histolojisi gözlemlendi.



**Şekil 3.3.** Diyabet grubunun histopatolojik değerlendirmesi

Diyabet Grubunda; pankreas adacık hücrelerinde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler ile birlikte genel olarak adacık hücrelerinin sayıca azaldığı, yine

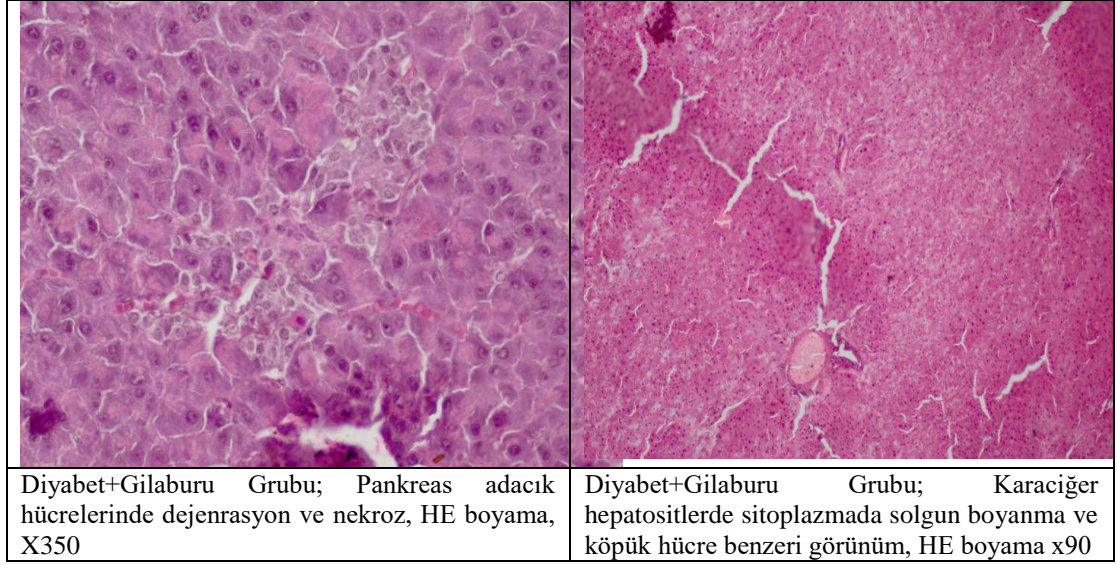
interstisyel dokuda hiperemi ve ödem gözlemlendi. Pankreas geneline bakıldığında, interstisyel hücre adacıkları küçük ve atrofik görünümdeydiler. Karaciğerlerde, hepatositlerin diziliminde düzensizlikler (disosiasyon) yanısıra sitoplazmik küçük yağ vakuollerine rastlandı.



**Şekil 3.4.** Gilaburu grubunun histopatolojik değerlendirmesi

Gilaburu Grubu hayvanlarda; pankreas interstisyel adacık hücreleri histolojik olarak normal büyüklük, dağılım ve görünümdeydi. Bunun yanısıra, karaciğer epitel hücrelerinde sitoplazmanın açık bazofilik ve şişkin görünüm aldığı, yer yer solgun boyanan ve geniş sitoplazmalı hücrelere rastlandı. Bu tür değişiklikler, karaciğerde glikojenozis ve/veya glikojen deprivasyonu ile uyumlu bulunmuştur.





**Şekil 3.5.** Diyabet+Gilaburu grubunun histopatolojik değerlendirmesi

Diyabet+Gilaburu grubu, pankreas adacık hücrelerinde ileri derecede nekroz ve atrofik görünüm ile interstisyel dokuda ödem, kanama dikkati çekti. Karaciğerde ise yine solgun ve açık bazofilik sitoplazmalı hepatositlere (glokojenozis/glikojenolizis) rastlandı.



#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Oksidatif stres, organizmada prooksidantların ve antioksidanların dengesizliğinin sonucudur. Antioksidanlar radikal aracılı toksisiteye karşı büyük bir savunma görevi görmektedir. Son zamanlarda, bitkilerde bulunan antioksidan bileşiklere önem verilmektedir. Birçok ülkede bazı bitkisel ilaçlar, serbest radikalleri atma kapasitelerine bağlı olarak bazı hastalıkları önlemek için kullanılmaktadır. İç Anadolu'da geleneksel içecekler arasında yer alan gilaburu, *V. opulus* meyvelerinden hazırlanmaktadır. Aynı zamanda meyveleri geleneksel tıpta antihiperglisemik aktiviteleri göz önünde bulundurularak kullanılmaktadır. *V. opulus*'un antihiperglisemik etkisi, antioksidan aktivitesi ile ilişkili olabilir (Altun ve ark. 2008).

Gilaburu bileşiminde 6,80-8,29 gr gallik asit/kg oranında polifenol içermektedir (Rop ve ark. 2010) Fenolik bileşikler, flavonoidler ve fenolik asitler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bitkisel çayların, meyve ve sebzelerin doğal yapılarında bulunan polifenolik antioksidanlar, flavanoidlerdir. Meyvelerde fenolik bileşik ve askorbik asit, antioksidan aktiviteye sahip sekonder metabolitlerin başlıcalarıdır (Ulger ve ark. 2012). Zayachkivska ve ark (2006) Gilaburunun (*Viburnum opulus*) yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğunu yapmış oldukları çalışmada fenolik bileşik miktarını yüksek bularak gözlemişlerdir.

Yapılan literatür taramalarında gilaburu meyve suyunun fiziksel ve kimyasal özellikleri incelenmiş antioksidan etkisi olduğu içerdiği bileşikler ve içerdiği bileşik miktarı doğrultusunda belirtilmiştir (Andreeva 2004, Sağdıç ve ark. 2006, Sönmez ve ark. 2007, Cesoniene ve ark. 2010, Erdoğan 2011).

Gilaburu meyvelerinde içeriğinde yüksek miktarda polifenolik bileşikler (Rop ve ark. 2010, Cesoniene ve ark. 2010 ), L- malik asit (Çam ve ark. 2007) ve askorbik asit (Cesoniene ve ark. 2010) içermektedir. Gilaburu meyve suyu için hazırlanan verilerde diğer meyve suyu ve nektarlara göre daha yüksek miktarda klorojenik asit içerdiği ve total fenolik bileşiklerin %54' ünü ihtiva ettiği belirtilmiştir. Gilaburunun,

flavanoid kaynağı olduğu (+)-kateşin, (-)-epikateşin, quersetin glikozitlerini ve proantosiyamid içeriği ile tespit edilmiştir (Rop ve ark. 2010).

Ayrıca gilaburu meyvesinin tanımlanmasında meyvenin içeriğinde antosiyanlerden de siyanidin-3- glikozit en önemli etken olarak belirtilmiştir (Deineka ve ark. 2005). Farklı bir çalışmada gilaburunun karotenoidleri de içerdiği bildirilmiş (Gavrilin ve ark. 2007), ekstraktlarının yüksek fenolik konsantrasyon içermesi kuvvetli radikal temizleyici özelliğini göstermekte (Sağdıç ve ark. 2006, Erdoğan 2011) ve antimikrobiyal aktiviteye de sahip olduğu ifade edilmiştir (Yılmaz ve ark. 2008).

Yapılan literatür taramaları sonucu STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda oksidatif stres ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen Gilaburunun (*Viburnum opulus*) antioksidan kapasite üzerine etkisini araştıran çalışmalara çok az rastlanılmıştır. Dolayısıyla bu bitki ile diğer bitkilerin diyabetli hayvanlardaki antioksidan kapasiteleri üzerine yorumlar yapılmıştır.

STZ ile diyabet yapılmış sıçanlara *Origanum vulgare* bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanmış oldukları ekstratı verilmiş ve altı saat sonunda kan şeker konsantrasyonunu düşürdüğünü belirtmişlerdir (Lemhadi ve ark. 2004). Van ili civarında halk arasında tüketilen *Rheum ribes* kökünün kan şekerini düşürmek için kullanıldığı belirlenmiştir. Bunun üzerine yapılan çalışmada sağlıklı farelerde ve alloksan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisi araştırılarak, bitki ekstresinin fareler üzerine hipoglisemik etkili olduğu belirtilmiştir (Özbek ve ark. 2002). STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Triticum repens* rizomlarının uygulanması sonucu kısa ve uzun süreli sonuçlarda bitkinin ekstratının etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Eddouks ve ark. 2005).

Yaptığımız çalışmada gilaburunun ratlarda yükselmiş olan kan glukoz seviyesini önemli ölçüde düşürdüğu, ancak normal değerlere inmediği tespit edilmiştir. Klinik gözlemler bakımından incelendiğinde diyabet grubuna göre diyabet+gilaburu

grubunda bulunan hayvanların yaşam kaliteleri daha iyi olarak gözlemlenmiştir. Bu etkisinin ise sahip olduğu antioksidatif etkisinden ileri gelebileceği akla gelmektedir.

Yaptığımız çalışmada histopatolojik araştırmada gilaburu verilen grupta karaciğer epitel hücrelerinde sitoplazmanın açık bazofilik ve şişkin görünüm aldığı, yer yer solgun boyanan ve geniş sitoplazmalı hücrelere rastlandı. Bu tür değişiklikler, karaciğerde glikojenozis ve/veya glikojen deprivasyonu ile uyumlu bulunmuştur. Bu durumunun sebebi gilaburunun açlık kan düzeyini azaltmasından ötürü olduğu düşünülmektedir.

Diyabet hastalığında kandaki glikoz, insülin hormonun az veya hiç salgılanamamasından hücre içine girememektedir. Bu nedenden dolayı hücre enerji ihtiyacını lipitlerden karşılamaktadır. Ancak bu olay kandaki serbest radikallerin yükselmesine sebep olmaktadır (Giungliano ve ark. 1995). Diyabette serbest radikaller hücre yapısını ve fonksiyonlarını bozarak çeşitli komplikasyonların meydana gelmesine neden olmaktadır (Akkuş 1995).

Diyabetik hastalarda oluşan komplikasyonların şekillenmesinde oksidatif stresin önemli rolü bulmakta ve serbest oksijen radikalleri oluşumu ve lipid peroksidasyonun arttığı belirtilmiştir (Goh ve Cooper 2008).

Vucuttaki lipit görünüşü değişiklikleri diyabet durumunda oldukça yaygındır. Diyabette kan glukoz seviyesi, glukozun dokular tarafından kullanılamaması nedeniyle, enerji elde etmek için yağ dokudan yağ asitlerinin salınımını artırmaktadır. Diyabetli olgularda canlının dokusunda yağ asidi bileşiminde önemli değişikliklerin olduğu ifade edilmektedir (Pari ve Venkateswaran 2003, Demir ve ark. 2013, Demir ve Yılmaz 2014).

Yapılan bir çalışmada alloksan veya streptozotosin verilerek diyabet oluşumunu takiben 4. haftada ratların vücut ağırlıklarının %22 azaldığı belirtilmiştir (Sochor ve ark. 1991). Yapmış olduğumuz çalışmada ise STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş

ratlarda diyabet grubunun çalışmanın 18. gününde anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir.

Arslan ve ark. (2018)'nin yaptığı çalışmada antioksidan aktivite sonuçlarında ABST değerinin 72.8  $\mu\text{mol TE /g FW}$ , FRAP değerinin 122.6  $\mu\text{mol Fe II/g FW}$  ve DPPH değerinin ise % 52.5 olduğu ifade edilmektedir. Bazı Viburnum türlerinin insan sağlığını oksidanlara karşı korumakla görevli polifenolikleri barındırdıkları belirtilmektedir (esonienet ve ark. 2010, Kraujalyt ve ark. 2013). Gilaburunun antioksidan aktivitesini DPPH radikalini süpürücü etkileri bakımından incelenen bir araştırmada meyve ekstreleri ve dalının IC50 değerlerinin sırasıyla 0.057 mg/mL ve 0.014 mg/mL olduğu bulunmuştur (Altun ve ark. 2008). Başka bir çalışma da ise Burnaz (2007), DPPH radikalini süpürmede IC50 değerinin meyve suyunda 0.0096 mg/mL, meyve çekirdekleri metanol ekstresinde ise 0.0047 mg/mL olduğunu bulunmuştur. Meyve posası katılma seviyesine göre gilaburu meyve posası ile yapılan keklerin toplam fenolik içeriği ve radikal süpürme aktivitesi değerlerinin düzenli bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (şeker ve ark. 2016).

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların artmasında hipergliseminin ndklediği oksidatif stres önemli bir etmen olmaktadır (Goh ve Cooper 2008). Diyabette serbest radikal oluşumunu artması, non-enzimatik glikasyon başta olmak üzere, sorbitol yol aktivesi, hipoksi, metabolik stres ve istemi-reperfüzyon sonucu meydana gelmekte ve antioksidan enzimlerinin azaldığı belirtilmektedir (Baynes ve Thorpe 1999, Prasath ve Subramanian 2013). Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlar ve diyabetli hastalarda yapılan birçok çalışma sonuçlarında antioksidan sistem parametre düzeylerinin azaldığı belirtilmektedir (Kuyvenhoven ve Meinders 1999). Diyabetli hastalardan alınan eritrosit numunelerinde GSH değerinin genellikle düşük olmasının sebebi, artan oksidatif stres ve serbest radikal miktarı ile paralel olduğu bildirilmiştir (Molina ve ark. 2003). Fare karaciğerinde quercetin'in etkilerini oksidatif strese karşı inceledikleri araştırma sonuçlarında; oksidatif stres sonucu GSH, CAT, SOD ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalma meydana geldiği belirtilmektedir (Abou-Seif ve Youssef 2004). Çalışmamızda ise CAT aktivitesi diğer çalışmalar ile benzer şekilde önemli bir düşüş gösterirken, SOD aktivitesinde

bir yükseliş görülmüş ama diyabet+gilaburu grubunda herhangi bir değişiklikte karşılaşmamıştır. MDA değerlerinde ise sayısal olarak bir artış gözlemlenmiştir istatistiksel olarak bir değişiklik olmamıştır. Bu değerlerdeki farklılıklar ise bitkinin içerdiği antioksidan madde çeşitliliğinden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Diyabetli insanlarda GSH miktarının ve SOD aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir (Adewole ve ark. 2007). Yapılan başka bir çalışmada ise oksidatif stresin pankreas  $\beta$ - hücrelerinde yarattığı morfolojik değişikliklerin belirlenmesinde, STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda plazma CAT, SOD, GPx aktivitelerinde anlamlı düşüş olduğu belirtilmiştir (Coskun ve ark. 2005, Durmuş ve ark. 2008) Yapılan farklı bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda antioksidan enzim aktivitesinde azalma olduğunu belirtmiştir (Mamdouh ve Fatma 2009). Flavonoid grubundan olan narçiçeği'nin bazı biyokimyasal parametreler ile enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar üzerine olan etkisinin incelenmesinin amaçlandığı, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda: diyabet oluşturulan grubun SOD, CAT, GPx, GST aktivitelerinin anlamlı düzeyde azaldığı belirtilmektedir (Abdelmoaty ve ark 2010), STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin'in etkilerini belirlemek sebebiyle gerçekleştirilen çalışmada ise, diyabet grubunun SOD, GPx ve CAT aktivitelerinin anlamlı olarak azaldığı ifade edilmektedir (Braga ve ark. 2013). Arya ve ark (2014) ise yine STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda antioksidan enzim aktivitelerinin anlamlı şekilde azaldığını göstermişlerdir.

Deneysel rat modeli çalışmalarında *Viburnum opulus*'un gastrointestinal mukoza hasarını antioksidan özelliği ile önlediği ve oksidatif stres parametrelerinden MDA'yı azalttığı belirtilmiştir (Zayachkivska ve ark. 2006). Yaptığımız çalışmada ise diyabet oluşturulan ratlarda gilaburunun verilmesi sonucu yükselmiş olan MDA miktarının yeniden normal seviyesine indiği gözlemlenmiştir.

Deneysel diyabetin STZ ile yapıldığı birçok araştırmada (Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Zhang ve Tan 2000, Maritim ve ark 2003, Cojocel ve ark 2005, Adewole ve ark 2007, Akkaya ve Çelik 2010, Kumar ve ark 2012, Lim ve ark 2012, Zhou ve ark 2013) kontrol gruplarının verilerine göre, diyabetli gruplarda, artan

oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna paralel olarak MDA düzeylerinin arttığı belirtilmiş ve diyabetli insanlarda yapılan çalışmalarda da, kontrol gruplarına göre MDA düzeyinin artmış olduğu belirtilmektedir. Yaptığımız çalışmada ise diyabet oluşturulan grupların MDA düzeyinde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

Diyabet hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada, artan MDA düzeyi belirtilmiş olup (Soliman ve ark. 2008), oksidatif stresin artmasının sebebinin hiperglisemi olduğu vurgulanmıştır (Cimbalijeve ve ark. 2007). Mahboob ve ark 2005i Tip II diyabet hastalarının normoglisemiklere göre daha yüksek MDA düzeyine sahip olduğunu belirtmektedir.

Diyabet durumunda; SOD, CAT, GPx, lipid peroksidasyon ve glisemik kontrolü oluşturan aktivitelerinde önemli değişiklikler olabileceği ifade edilmektedir. Diyabetin olduğu durumlarda antioksidan kapasitenin önemli oranda etkilenmesi oksidatif strese bağlı kronik olayların oluşmasına ortam hazırlamaktadır. Antioksidanların, serbest radikallerin aktivitelerini önleyerek diyabete has komplikasyonları azaltabilecekleri ifade edilmektedir (Fenercioglu ve ark. 2010).

Yaptığımız çalışmada; diyabet, gilaburu ve diyabet+gilaburu gruplarında CAT aktivitesinin azaldığı, SOD aktivitesinin ise diyabet ve gilaburu gruplarında benzer şekilde arttığı görüldü. Diyabet oluşturulup gilaburu verilen grupta ise kontrol grubuyla benzer sonuçlar verdiği görüldü. CAT değeri diyabet oluşturulup gilaburu verilen grupta diğer gruplara göre daha az olarak görüldü.

Yapılan literatur taramalarında deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gilaburunun antioksidan seviyesine etkilerine yönelik literatürlere rastlanılmamıştır. Gilaburu üzerine yapılan antioksidan çalışmalarında yetersizdir. Dolayısıyla bu konu üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Son yıllarda dünyada yapılan bilimsel çalışmalar incelendiğinde gilaburu meyve suyunun antioksidan özelliğinden dolayı bazı tümoral oluşumlarda azalma sağladığı ayrıca iskelet ve kas sistemini rahatlatıcı, damar genişliği düzenleyici, yüksek tansiyona sahip hastalarda damar sistemini rahatlattığı, yatıştırdığı, kalp güçlendirici etkide olduğu, kabızlık ve idrar

problemlerine karşı tedavi edici olduğu belirtilmiştir (Yao ve ark. 2004, Wang ve ark. 2011, Kraujulyte ve ark. 2013, Karaçelik ve ark. 2015) ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak diyabetli hayvanlarda gilaburunun MDA'yı azaltarak, SOD ve CAT aktivitelerinde değişikliklere neden olmuştur. Bu etkisi ile gilaburunun antioksidan etkisi ortaya çıkartılmıştır. Yapılan çalışmalar ve araştırmalar özellikle ÷lkemizde yaygın olarak kullanılan gilaburunun alternatif tıp başta olmak üzere halk arasında kullanımını desteklemektedir. Bu nedenle, gilaburu meyvesi içerisinde bulunan biyoaktif maddeler üzerine yapılacak yeni araştırmalarla bu meyvenin tıbbi ilaç olarak kullanımının önemi vurgulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

- ABDELMOATY MA, IBRAHİM MA, AHMED NS, ABDELAZİZ MA, 2010. Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of quercetin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 25 (2) , 188-92.
- ADEWOLE SO, CAXTON-MARTİNS EA, OJEWOLE JAO, 2007. Projective effect of quercetin on the morphology of pancreatic  $\beta$ -cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr. J Trad. CAM*, 4(1):64-74.
- AHMED I, GOLDSTEİN B, 2006. Diabetes mellitus. *Clinics in Dermatology*, 24, 237-46.
- AKKUŞ İ., 1995;Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. Konya.
- AKSOY A, GÜVENSAN A, AKÇİÇEK E, OZTÜRK M (2004). Etnoecology of *Viburnum opulus* L. *International Symposium on Medicinal Plants: Linkages Beyond National Boundaries*, 7-9 September 2004, Islamabad, Pakistan, 65-70.
- ALTAN N, DİNÇEL AS, KOCA C, 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31 (2), 51-56.
- ALTUN ML, YİLMAZ BS (2007) HPLC Method for The Analysis of Salicin and Chlorogenic Acid from *Viburnum opulus* and *V.lantana*. *Chem Nat Compd*, 43(2): 205-207.
- ALTUN, ML., ÇİTOĞLU, GS., YİLMAZ, BS., ÇOBAN, T. (2008). Antioxidant properties of *Viburnum opulus* and *Viburnum lantana* growing in Turkey. *International journal of food sciences and nutrition*, 59(3), 175-180.
- ALTUN ML, ÇİTOĞLU GS, YILMAZ BS, ÖZBEK H (2009) Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Viburnum opulus*. *Pharmaceutical Biology*, 47(7): 653-658.
- ANDREEVA, T.I., 2004. Antioxidant activity of cranberry tea (*Viburnum opulus* L.) bark extract. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 38: 548-550.
- ANONİM (2015a). Gilaburu Meyvesinin Yararları ve Gilaburu Meyve Suyu Hazırlanması. [Erişim: <http://www.nkfu.com/gilaburu-meyvesinin-yararlari-ve-gilaburu-meyve-suyu-hazirlanmasi/>], Erişim Tarihi: 03.11.2015.
- ANONİM (2015b). Gilaburu meyvesi ve meyve suları. [Erişim: <http://www.instagram24.com/tag/gilaburu/>], Erişim Tarihi: 03.11.2015.



- ANONİM (2015c). Gilaburu siparişi. [Erişim: <http://www.gilaburusiparisi.com/gilaburu/gilaburu-nasil-hazirlanir-ve-tuketilir/>], Erişim Tarihi: 03.11.2015.
- ARSLAN, M., ERBİL, N., & MURATHAN, Z. T. (2018). Ardahan ve Çevresinde Yabani Olarak Yetişen Gilaburu Meyve Ekstraktının Antimikrobiyal, Antioksidan ve Antimutajenik Aktivitelerinin Araştırılması. GÜFBED/GUSTIJ, 8(1): 18-25.
- ARYA A, AL-OBAİDİ MMJ, SHAHİD N, et al, 2014. Synergistic effect of quercetin and quinic acid by alleviating structural degeneration in the liver, kidney and pancreas tissues of stz-induced diabetic rats: A Mechanistic Study. Food and Chemical Toxicology, 71, 183–96.
- BAE K, CHONG H, KIM D, CHOI YW, KIM YS, KIM YK (2010). Compounds from *Viburnum sargentii* Koehne and evaluation of their cytotoxic effects on human cancer cell lines. *Molecules*, 15(7): 4599-4609.
- BAYNES JW, THORPE SR, 1999. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1), 1-9.
- BAYTOP T (1999). Türkiye’ de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. İlaveli ikinci baskı, Nobel Yayınları, syf 3-210.
- BECKETT, K., BECKETT, G. (1979). Planting native trees and shrubs. Norwich: Jarrold 64p.-Col. illus., maps.. Maps. Geog, 1.
- BEDOYA FJ, SOLANO F, LUCAS M, 1996. N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia*. 52:344-47.
- BERNE RM, LEVY MN, KOEPPEN BM, STANTON BA, 2008. Fiziyojji, 5. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, s. 585-86, 768-84.
- BOLAFFİ JL, NAGAMATSU S, HARRİS J, GRODSKY GM, 1987. Protection by thymidine, an inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation, of streptozotocin inhibition of insulin secretion. *Endocrinology*.120:2117-22.
- BRAGA CP, MOMENTTİ AC, PEIXOTO FB et al,2013. Influence of treatment with quercetin on lipid parameters and oxidative stress of pregnant diabetic rats. *Can.J.Physiol. Pharmacol*,91,171–77.
- BUEGE JA, AUST SD. (1978) Microsomal lipid peroxidation. *Method Enzymol*, 52: 302–310.
- BURNAZ, N., 2007. *Viburnum opulus* ve *V. orientale* bitki ekstraktlarının kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon. 66s.

- BÜYÜKLEBLEBİCİ, O., KARAGÜL, H. (2012). Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18(1), 21-26.
- ČESONIENĖ, L., DAUBARAS, R., VENCLOVIENĖ, J. AND VIŠKELIS, P., 2010. Biochemical and agrobiological diversity of *Viburnum opulus* genotypes, *Central European Journal of Biology*, 5, 6, 864–871.
- CESONIENĖ L, DAUBARAS R, VIŠKELIS P, SARKINAS A. (2012). Determination of the total phenolic and anthocyanin contents and antimicrobial activity of *Viburnum opulus* fruit juice. *Plant foods for human nutrition*, 67(3):256-261.
- ĆİMBALJEVIĆ B, VASIĆIĆ A, ĆİMBALJEVIĆ S, BUZADJIC B, KORAC A, PETROVIĆ V, JANKOV A, KORAC B, 2007. Interrelationship of antioxidative status, lipid peroksidation and lipid profile in insulindependent diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol*, 85: 997-1003.
- COŞKUN Ö, KANTER M, KORKMAZ A, ÖTER Ş, 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and  $\beta$  cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research*, 51,117-23.
- ÇAM M (2005) Kayseri Bölgesi'nde Tüketilen Gilaburu (*Viburnum Opulus*) Meyve Suyunun Organik asit ve Fenolik Bileşiklerinin Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi(HPLC) ile Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. EGE Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- ÇAM, M., HİŞİL, Y., 2007. Comparison of chemical characteristics of fresh and pasteurised juice of gilaburu (*Viburnum opulus* L.). *Acta Alimentaria*, 36, 381–385.
- DE FRONZO RA, FERRANNİNİ E, 1991. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for niddin, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care*, 14, 173-94.
- DEİNEKA, V. I., SOROKOPUDOV, V. N., DEİNEKA, L. A., SHAPOSHNİK, E. I., KOLTSOV, S.V., (2005). Anthocyanins from fruit of some plants of the Caprifoliaceae family. *Chemistry of Natural Compounds*, 41, 162–164.
- DELANEY CA, DUNGER A, DİMATTEO M, CUNNINGHAM JM, GREEN MH, GREEN IC, 1995. Comparison of inhibition of glucose-stimulated insulin secretion in rat islets of Langerhans by streptozotocin and methyl and ethyl nitrosoureas and methane sulphonates. Lack of correlation with nitric oxide-releasing or O6- alkylating ability. *Biochemical Pharmacology*, Vol. 50, pp. 2015-20.
- DEMİR E, YILMAZ O, OZSAHİN AD.(2013) The effect of some biochemical

parameters in brain tissue of rats pine oil streptozotocin with experimental diabetes in rats. *Int J Diabetes Res*, 2(3): 39-44.

DEMİR E, YILMAZ Ö. Deneysel diyabetin karaciğer dokusunda oluşturduğu bazı değişiklikler üzerine çam yağının etkisi. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2014; 71(3): 113-24.

DU, X., MATSUMURA, T., EDELSTEIN, D., ROSSETTI, L., ZSENGELLÉR, Z., SZABÓ, C., & BROWNLEE, M. (2003). Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *The Journal of clinical investigation*, 112(7), 1049-1057.

EDDOUKS M., MAGHRANİ M., MİCHEL J.B., 2005: Hypoglycaemic effect of *Triticum repens* P. Beauv. In normal and diabetic rats., *Journal of Ethnopharmacology* 102 (2005) 228–232.

EKİCİ L, VELİOĞLU S (2003) Gilaburu ve Sağlık. *Cinatarım*, 46: 38-39.

ERDOĞAN, A., 2011. Anti-acetylcholinesterase and antioxidant assets of the major components (salicin, amentoflavone, and chlorogenic acid) and the extracts of *Viburnum opulus* and *Viburnum lantana* and their total phenol and flavonoid contents. *Journal of Medicinal Food*, 14(4): 434-440.

FENERCİOĞLU, A. K., SALER, T., GENÇ, E., SABUNCU, H., ALTUNTAS, Y. (2010). The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *Journal of endocrinological investigation*, 33(2), 118-124.

FUKUYAMA Y, MINOSHIMA Y, KISHIMOTO Y, CHEN IS, TAKAHASHI H, ESUMI T (2005) Cytotoxic iridoid aldehydes from Taiwanese *Viburnum luzonicum*. *Chemical And Pharmaceutical Bulletin*, 53:125-127.

GIACCO, F., BROWNLEE, M. (2010) Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*, 107, 1058-1070.

GERALDES, P., KING, G. L. (2010). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation research*, 106(8), 1319-1331.

GIUGLIANO, D., CERIELLO A., PAOLISSA G., 1995, "Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases". The role of oxidative stress" *Metabolism*, 44: 363-368.

GOH S, COOPER ME, 2008. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 93 (4): 1143-152.

- HAMAMCIOGLU, A. C. (2017). Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 1(1), 7-13.
- HALLİWELL B, 1991. Drug antioxidant effects. *Drugs*; 42(4): 569 - 605.
- HARİNG HU, OBERMAİER-KUSSER B, 1990. The insulin receptor: Its role in insulin action and in the pathogenesis of insulin resistance. In: Alberti KGM, and Kral LP (eds), *Diabets Annuals* 5:537-67.
- HERRERA CM (1987) Vertebrate-dispersed plants of the Iberian peninsula: A study of fruits characteristics, *Ecological Monographs*, 57:305-331.
- HIZLISOY H (2009) Çeşitli Mikroorganizmalar Üzerine Gilaburunun Antimikrobiyal Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri,1-37.
- IWAI K, ONODERA A, MATSUE H (2004) Inhibitory effects of *Viburnum dilatatum* Thunb. (gamazumi) on oxidation and hyperglycemia in rats with streptozocin-induced diabetes. *Agricultural Food Chemistry*, 52:1002-1007.
- İLHAN M, ERGENE B, SÜNTAR İ, ÖZBİLGİN S, SALTAN ÇİTOĞLU G, DEMİREL M.A, KELEŞ H, ALTUN L, KÜPELİ AKKOL E (2014) Preclinical Evaluation of Antiurolithiatic Activity of *Viburnum opulus* L. on Sodium Oxalate-Induced Urolithiasis Rat Model. *Evidence Based-Complementary and Alternative Medicine*, doi:10.1155/2014/578103.
- İRER S, ALPER G, 2004. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2 (3), 127-36.
- JARBOE, C. H., ZİRVI, K. A., NICHOLSON, J. A., SCHMİDT, C. M. (1967). Scopoletin, an antispasmodic component of *Viburnum opulus* and *prunifolium*. *Journal of medicinal chemistry*, 10(3), 488-489.
- KAUR C, KAPOOR HC, 2001. Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health. *Int. J. Food Sci. Tech*, 36; 703-25.
- KRAUJALYTE V, VENSKUTONIS PR, PUKALSKA S, CESONINE L (2013) Antioxidant properties and polyphenolic compositions of fruits from different European cranberry bush (*Viburnum opulus* L.) genotypes. *Food Chemistry*, 141:3695–3702.
- KIM MY, IWAI K, MATSUE H (2005) Phenolic composition of *Viburnum dilatatum* Thumb. Fruits and their antiradical properties. *Food Composition and Analysis*, 18:789-802.
- KONRAD RJ, KUDLOW JE, 2002. The role of O-linked protein glycosylation in beta-cell dysfunction, *Int Journ Mol Med*, 10:535-39.

- KUYVENHOVEN JP, MEÏNDERS AE, 1999. Oxidative stress and diabetes mellitus: Pathogenesis of longterm complications. *Eur J Intern Med.*,10: 9-19.
- LAVELLÌ V, PERÌ C AND RÌZZOLA A, 2000. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copperinduced lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.* 48(5); 1442-48.
- LENZEN S, 2008. The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51:216–26.
- LEMHADRI A., ZEGGWAGH N.-A., MAGHRANI M., JOUAD H., EDDOUKS M. 2004; “Antihyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region”. *Journal of Ethnopharmacology* 92,251–256.
- LEPORATTI ML, VE IVANCHEVA S (2003) Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy. *Ethnopharmacology*, 87:123-142.
- MAHBOOB M, RAHMAN MF, GROVER P, 2005. Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. *Singapore Med J*, 46 (7) :322-24.
- MAMDOUH MA, FATMA GA, 2009. Amelioration of streptozotocin-induced diabetes mellitus, oxidative stress and dyslipidemia in rats by tomato extract lycopene. *Scand J Clin Lab Invest.*, 69(3):371-79.
- MARITÌM AC, SANDERS RA, WATKINS JB, 2003. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: A review. *Journ Biochem Mol Toxicol.* 17(1): 24-38.
- MOLINA MF, SANCHEZ-REUS I, IGLESÍAS I, BENEDÍ J, 2003. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects against ethanol-induced oxidative stress in mouse liver. *Biol. Pharm. Bull.* 26(10), 1398-402.
- MOVAHEDIAN, A., ZOLFAGHARI, B., SAJJADI, S. E., MOKNATJOU, R. (2010). Antihyperlipidemic effect of *Peucedanum pastinacifolium* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinics*, 65(6), 629-633.
- MURATA M, TAKAHASHI A, SAITO I, KAWANISHI S, 1999. Sitespecific DNA methylation and apoptosis: induction by diabetogenic streptozotocin. *Biochem Pharmacol*, 57: 881-87.
- NORHAMMAR, A., TENERZ, Å., NILSSON, G., HAMSTEN, A., EFENDIĆ, S., RYDÉN, L., MALMBERG, K. (2002). Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *The Lancet*, 359(9324), 2140-2144.

- NUKATSUKA M, SAKURA H, YOSHİMURA Y, ET AL, 1988. Enhancement by streptozotocine of O<sub>2</sub> radical generation by the xanthine oxidase system of pancreatic beta-cells. *FEBS Lett*, 239: 295-98.
- NUKATSUKA M, YOSHİMURA Y, NİSHİDA M, KAWADA J, 1990. Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta-cells in the mechanism of streptozotocine-induced cytotoxicity, *J Endocrinol*, 127: 161-65.
- OBANOR, F., ERGİNBAS-ORAKCİ, G., TUNALI, B., NİCOL, J. M., CHAKRABORTY, S. (2010). *Fusarium culmorum* is a single phylogenetic species based on multilocus sequence analysis. *Fungal Biology*, 114(9), 753-765.
- OVODOVA RG, GOLOVCHENKO VV, POPOV SV, SHASHKOV AS, OVODOV IS (2000) The isolation preliminary study of study of structure and physiological activity of water-soluble polysaccharides from squeezed berries of Snowball tree *Viburnum Opulus*. *Bioorg Khim*, 26(1): 61-67.
- ÖSTENSON CG, 2001. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand*, 171, 241-47.
- ÖZBEK H, CEYLAN E, KARA M, ÖZGÖKÇE F, KOYUNCU M.,2002: *Rheum ribes* (uşkun) kökünün normal farelerde ve alloxan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisi. XIV. BİHAT, 29-31 Mayıs Eskişehir, Bildiri Özetleri. Anadolu Üniv Ecz Fak Farmakognozi AD ve TBAM, Eskişehir, B-13.
- ÖZDİRENÇ M, KOÇAK G, GÜLTEKİN R, 2004. The acute effects of in patient physiotherapy program on functional capacity in type II diabet. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 64: 167-72.
- ÖZER E (2000) Gilaburu(*Viburnum Opulus L.*)'nun yeşil çelikle çoğaltılma imkanlarının araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- PARİ L, VENKATESWARAN S. (2003). Protective effect of *Coccinia indica* on changes in the fatty acid composition in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmazie*, 58(6): 409-12.
- PIEPER AA, VERMA A, ZHANG J, SNYDER SH, 1999. Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends Pharmacol Sci*, 20:171-81.
- PORTE D, 1991. B Cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 40, 166-80.
- PRASATH GS, SUBRAMANIAN SP, 2013. Fisetin, a tetra hydroxy flavone recuperates antioxidant status and protects hepatocellular ultrastructure from hyperglycemia mediated oxidative stress in streptozotocin induced experimental diabetes in rats. *Food Chem Toxicol*. 59: 249-55.

- RAMASAMY, R., GOLDBERG, I.J. (2010). Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model. *Circulation research*, 106(9), 1449-1458.
- ROP, O., REZNÍČEK, V., VALSÍKOVÁ, M., JURÍKOVÁ, T., MLCEK, J., KRAMAROVÁ, D., Antioxidant properties of European cranberrybush fruit (*Viburnum opulus var.edule*), *Molecules*, 2010, 15, 4467- 4477.
- RYAN EA, IMES S, LUI D, MCMANUS R, FINEGOOD DT, POLONSKY KS, STURIS J, 1995. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestasyonel diabetes. *Diabetes*, 44 (5):506-12.
- SAĞDIÇ O, AKSOY A, ÖZKAN G (2006) Evaluation of the Antibacterial and Antioxidant Potentials of Cranberry (Gilaburu, *Viburnum opulus L.*) Fruit Extract. *Acta Alimentaria*, 35 (4): 487–492.
- SCHNEDL WJ, FERBER S, JOHNSON JH, NEWGARD CB, 1994. STZ transport and cytotoxicity. Specific enhancement in GLUT2-expressing cells. *Diabetes*, 43:1326-33.
- SEIFRIED, H. E., ANDERSON, D. E., FISHER, E. I., MILNER, J. A. (2007). A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18(9), 567-579.
- SIES, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental physiology*, 82(2), 291-295.
- SOCHOR, M., KUNJARA, S., BAQUER, N.Z., MCLEAN, P., 1991, “Regulation of Glucose Metabolism in Livers and Kidneys of NOD Mice”, *Diabetes*, 40: 1467-1471.
- SOLİMAN GZA, 2008. Blood lipid peroxidation (superokside dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. *Singapore Med J*, 19 (2):129-36.
- SOYLAK M, ELCİ L, SARACOĞLU S, DİVRİKLİ U (2002) Chemical Analysis of Fruit Juice of European Cranberrybush (*Viburnum Opulus*), from Kayseri-Turkey. *Asian J Chem*, 14(1): 135-138.
- SÖNMEZ, N., ALIZADEH, H.H., ÖZTÜRK, R., ACAR, A.İ., 2007. Some physical properties of gilaburu seed. *Tarım Bilimleri Dergisi*, 13(3): 308-311.
- SZKUDELSKI T, 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in  $\beta$  cells of the rat pancreas, *Physiological Research*, 50:537-46.

- ŞEKER, I.T. ERTOP, M.H. AND HAYTA, M., 2016. Physicochemical and bioactive properties of cakes incorporated with gilaburu fruit (*Viburnum opulus*) pomace, *Quality Assurance and Safety of Crops and Foods*, 8, 2, 261-266.
- TUREK S, CISOWSKI W (2007) Free and Chemically Bonded Phenolic Acids in Barks of *Viburnum opulus* L. and *Sambucus nigra* L. *Acta Poloniae Pharmaceutica –Drug Research*, 64(4): 377-383.
- TUZLACI E (2006) Şifa Niyetine, Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları, 1. Basım, Alfa Yayınları, İstanbul, 384.
- WARD WK, BEARD JC, PORTE D, 1984. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 7:491-502.
- UCHIGATAVE Y, YAMAMOTO H, KAWAMURA A, OKAMOTO H, 1982. Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly(ADPribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. *J Biol Chem*, 257:6084–88.
- ULGER E, ERTEKİN H, KARACA O, CANOZ O, NİSARİ M, UNUR E, ELMALI F (2012) Influence of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon cancer. *Toxicology and Industrial Health*, 29(9):824-829.
- ÜNAL D, KARA A, AKSAK S, ALTUNKAYNAK BZ, YILDIRIM S, 2012. Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system, *Dicle Tıp Dergisi*, 39 (2), 310- 15.
- VELİOĞLU YS, EKİCİ L, POYRAZOĞLU ES (2006) Phenolic composition of European Cranberrybush (*Viburnum Opulus* L.) berries and astringency removal of its commercial juice. *Int J Food Sci Technol*, 41: 1011-1015.
- VİKRAMADİTHYAN, R. K., HU, Y., NOH, H. L., LIANG, C. P., HALLAM, K., TALL, A. R., ... & GOLDBERG, I.J. (2005). Human aldose reductase expression accelerates diabetic atherosclerosis in transgenic mice. *The Journal of clinical investigation*, 115(9), 2434-2443.
- VİKRAMANT A, SHARMA R. (2011). A Review on Fruits Having AntiDiabetic Potential. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. *J Chem Pharm Res* 2011; 3(2):204-212.
- YAMAMOTO H, UCHIGATA Y, OKAMOTO H, 1981. Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature*. 294:284-86.
- YANG B, AHOTUPA M, MÄÄTTÄ P, KALLIO H (2011) Composition and antioxidative activities of supercritical CO<sub>2</sub>-extracted oils from seeds and soft parts of northern berries. *Food Research International*, 44, 2009–2017.



- YAO LH, JIANG YM, SHI J, TOMAS-BARBERAN FA, DATTA N, SINGANUSONG R (2004) Flavonoids in Food and their health benefits. *Plants Foods for Human nutrition*, 59:113-122.
- YILMAZ C, YILMAZ MT, İMAMOĞLU Ş, 2000. Diyabet 2000 Gri Tasarım, İstanbul, s.37.
- YILMAZ İ, 2010. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17 (2): 143-53
- YILMAZ, N., YAYLI, N., MİSİR, G., ÇOSKUNÇELEBİ, K., KARAOĞLU, S., YAYLI, N., 2008. Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oils of *Viburnum opulus*, *V. lantana* and *V. orientale* from Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 20, 3324–3330.
- YKİ-JAERVİNEN H, 2003. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, (eds.) *Textbook of Diabetes*. Oxford Blackwell Science. 22:1-19.
- YÜRÜKER A (1993) *Viburnum orientale* Pallas üzerinde fitokimyasal çalışmalar, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- ZARIFIKHOSROSHAHI M (2015) Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyvelerinde Biyoaktif, Biyokimyasal ve Besin Element İçeriklerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- ZAYACHKIVSKA OS, GZHEGOTSKY MR, TERLETSKA OI, LUTSYK DA, YASCHENKO AM, DZHURA OR (2006) Influence of *Viburnum opulus* Proanthocyanidins on Stress-Induced Gastrointestinal Mucosal Damage. *J Physiol Pharmacol*, 57(5): 155-167.

## EKLER

### KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi:12.10.2016

Toplantı Sayısı:16/08

Karar No:16/ 86

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik 12.10.2016 Çarşamba günü saat 15:00'de Prof.Dr.Siyami KARAHAN'ın başkanlığında toplanarak gündemdeki konuları görüştü.

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ tarafından yürütülen "**Streptozotosin ile Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Gilaburu'nun Antioksidatif Metabolizma Üzerine Etkisi**" isimli projesinin Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun olduğuna karar verilmiştir.

| PROJEDE GÖREVLİ PERSONEL |              |                               |                                                          |
|--------------------------|--------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Sıra                     | Proje Görevi | İsim                          | Kurum                                                    |
| 1                        | Yürütücü     | Yrd.Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ | Kırıkkale Üniversitesi<br>Farmakoloji ve Toksikoloji AD. |
| 2                        | Araştırmacı  | Recep YILDIZ                  | Kırıkkale Üniversitesi<br>Farmakoloji ve Toksikoloji AD. |
| 3                        | Araştırmacı  | Ender YARSAN, Prof.Dr.        | Ankara Üniversitesi<br>Farmakoloji ve Toksikoloji AD     |

Prof.Dr.Siyami KARAHAN

Başkan

Prof.Dr.Murat YILDIRIM

Başkan Vekili

Prof.Dr.Umut TEKİN

Üye

Yrd.Doç.Dr.Uğur TİFİKÇİ

Üye

Yrd.Doç. Dr.Serap YÖRÜBULUT

Üye

Mustafa AKIN

Üye

Prof.Dr.Zuhal AKTUNA

Üye

Doç.Dr.Mustafa TÜRK

Üye

Yrd.Doç.Dr.Nahit PAMUKOĞLU

Üye

Yusuf BOSTANCI

Üye

Yaşar ŞAHİN

Üye

## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı : Recep  
Soyadı : YILDIZ  
Doğum yeri ve tarihi : Ankara 28.11.1988  
Uyruğu : T.C  
Medeni durum : Evli  
Askerlik durumu : Yaptı  
E-mail : recep.yildiz@tarim.gov.tr  
İletişim : 0312 287 33 60 /7739  
Cep : 0544 330 55 15

### II. Eğitim

: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

### III. Ünvanlar

: Veteriner Hekim

### IV. Mesleki Deneyim

: 6 Yıl

### V. Üye Olduğu Bilimsel Kurumlar

:-

### VI. Bilimsel İlgi Alanları

:

### VII. Bilimsel Etkinlikler

:

### Aldığı burslar

:-

### Projeler

: 1- EKİCİ, H., **YILDIZ, R.**, YARSAN, E. "Streptozotosin İle Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Gilaburu'nun (*Viburnum opulus*) Antioksidatif Metabolizma Üzerine Etkisi" Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi Projesi. Proje No: 2017/08 (Araştırmacı).

### Seminerler

:Gilaburu (*Viburnum opulus*)'nun Farmakolojik Açıdan Değerlendirilmesi, 2015-Kırıkkale.

### Katıldığı Bilimsel Toplantılar

:

### VIII. Diğer Bilgiler

:-

### Düzenlediği Bilimsel Faaliyetler

:-

### Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

:-