

***CAPPARIS OVATA* VAR. *PALAESTINA*  
BİTKİSİNİN FARELERDE  
HİPOGLİSEMİK ETKİLERİNİN VE  
MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI  
Doktora Tezi  
Mehmet Evren OKUR  
Eskişehir, 2016**

***CAPPARIS OVATA* VAR. *PALAESTINA* BİTKİSİNİN FARELERDE  
HİPOGLİSEMİK ETKİLERİNİN VE MEKANİZMASININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Mehmet Evren OKUR**

**DOKTORA TEZİ**

**Farmakoloji Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Rana Arslan**

**(İkinci Danışman: Doç Dr. Hanefi Özbek)**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Kasım, 2016**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Mehmet Evren Okur'un '*Capparis ovata* var. *palaestina* Bitkisinin Farelerde Hipoglisemik Etkilerinin ve Mekanizmasının Araştırılması' başlıklı tezi 21/11/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek 'Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim/Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Rana ARSLAN

Üye : Prof. Dr. Kevser EROL

Üye : Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

Üye : Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Üye : Doç. Dr. Bülent ERGUN

Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK  
Enstitü Müdürü  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
FARMAKOLOJİ ENSTİTÜSÜ

## ÖZET

### *CAPPARIS OVATA* VAR. *PALAESTINA* BİTKİSİNİN FARELERDE HİPOGLİSEMİK ETKİLERİNİN VE MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI

Mehmet Evren OKUR

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kasım, 2016

Danışman: Doç. Dr. Rana ARSLAN

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK)

Diabetes mellitus (DM), insülinin salgılanması ve/veya insülinin hedef dokulardaki etkisi üzerinde gelişen bozukluklardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada diyabete karşı alternatif yardımcı tedavi yollarının geliştirilmesi amacıyla, *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin muhtemel hipoglisemik etkisi ve diyabet komplikasyonlarına karşı etkileri araştırılmıştır. Bunun için bitkinin tomurcuk ve meyvelerinin, etanol, metanol ve sulu ekstraktları hazırlanmıştır. Yirmibir grup; diyabet-kontrol grupları (glibenklamid ve serum fizyolojik), sağlıklı-kontrol grubu ve ekstraktların 100, 300 ve 500 mg/kg doz (diyabetli) grupları şeklinde dişi BALB/c farelerden oluşturuldu. Hayvanların uygulamadan (i.p.) itibaren, 0., 1., 2., 4. ve 6. saatlerde kan şekeri ölçülmüştür. Diyabetli farelerde; meyve-metanol (500 mg/kg; 6. saat) ve tomurcuk-metanol (300 mg/kg; 6. saat, 500 mg/kg; 4.-6. saat) ekstraktları ile meyve-sulu (100 mg/kg; 1.-2. saat, 300 mg/kg; 1.-2.-4.-6. saat) ve tomurcuk-sulu (500 mg/kg; 1.-2.-4.-6. saat) ekstraktlarının anlamlı hipoglisemik etkisi tespit edilmiştir. Anlamlı etki gösteren ekstraktlar, antioksidan testlerde de etkili bulunmuştur. Tomurcuğun sulu ve metanol ekstraktlarının hipoglisemik etkisinin, içerdiği rutin maddesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber meyvenin sulu ve metanol ekstraktlarının hipoglisemik etkisinin ise, antioksidan potansiyelin yanında muhtemelen başka kaynaklara da bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ekstraktların antimikrobiyal etkilerinin de hipoglisemik etkide ve diyabetin komplikasyonlarının önlenmesinde etkisi olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** *Capparis ovata* var. *palaestina*, Diyabet, Hipoglisemik

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE HYPOGLYCEMIC EFFECTS AND MECHANISMS OF *CAPPARIS OVATA* VAR. *PALAESTINA* IN MICE

Mehmet Evren OKUR

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, November,2016

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Rana ARSLAN

(Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK)

Diabetes mellitus (DM), which is characterized with hyperglycemia is caused by dysfunction of insulin secretion and/or the effect of insulin on the targeted tissues. In order to develop an alternative treatment approaches for DM, the potential hypoglycemic effect and the effects against DM complications of unstudied plant *Capparis ovata* var. *palaestina* was studied. For this purpose, water, ethanol and methanol extracts of buds and fruits of previously were prepared. female BALB/c mice Twenty-one groups; Diabetic-control groups (glibenclamide and saline) and a healthy control group were formed from female BALB/c mice as well as groups (diabetic) receiving doses of 100, 300 and 500 mg/kg of all extracts. Blood sugar was measured at 0, 1, 2, 4 and 6 hours after the administration of animals. Hypoglycemic effect of fruit-methanol (500 mg/kg; 6th hours), bud-methanol (300 mg/kg; 6th hours, 500 mg/kg; 4th-6th hours), fruit-aqueous (100 mg/kg; 1st-2nd hour, 300 mg/kg; 1st-2nd-4th-6th) and bud-aqueous (500 mg/kg; 1st-2nd-4th-6th hours) extracts has been detected in diabetic mices. Extracts showing significant effect in mice were also found effective in antioxidant tests. It is thought that the hypoglycemic effect of aqueous and methanol extracts of buds may be related to rutin material. In addition, It is thought that the hypoglycemic effect of aqueous and methanol extracts of fruits may be due to other sources as well as antioxidant potential. It is also thought that the antimicrobial activity of the extracts may be a reason for hypoglycemic effect and can be used for prevention of diabetic complications.

**Keywords:** *Capparis ovata* var. *palaestina*, Diabetes, Hypoglycemic

## TEŞEKKÜR

Değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin baştan sona tamamlanmasında yardımcı olan, bana yol gösteren ve bana her konuda destek olan danışman hocam Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Rana Arslan’a,

Doktora tezimi tamamlamama yardımcı olan, sabır ve anlayışla çalışmalarımın her aşamasında benden manevi desteğini esirgemeyen, her daim bilgi ve becerilerinden faydalandığım doktora tez yardımcı danışman hocam İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürü Sayın Doç. Dr. Hanefi Özbek’e,

Her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, bana karşı her zaman anlayışla yaklaşan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yusuf Öztürk’e,

Doktora tez çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Şeref Demirayak’a ve İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Barkın Berk’e,

Tez izleme komitemde yer alan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Bülent Ergun’a,

*In vivo* çalışmalarım sırasında bana destek olan İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim elemanı Sayın Öğr. Gör Ecz. İpek Kırmızı’ya,

*Capparis ovata* bitkisinin toplanmasında bana yardımcı olan Sayın Hakan Polat’a,

*Capparis ovata* bitkisinin ekstrelerinin hazırlanmasında ve YBSK çalışmalarında yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim elemanı Sayın Arş. Gör. Uzm. Ecz. Derya Çiçek Polat’a,

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarındaki katkısı ve desteklerinden dolayı Ege Üniveristesi Fen Fakóltesi Biyoloji Bölümü Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim elemanı Sayın Arş. Gör. Uzm. Bio. Ayřegöl Yoltař’a,

Ekstrelerin anti-inflamatuar ve antioksidan aktivite çalışmalarındaki yardımları için Ankara Üniveristesi Eczacılık Fakóltesi Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim elemanı Sayın Arş. Gör. Uzm. Ecz. Sezen Yılmaz’a,

Çalışmalarım süresince yardımları ve destekleri ile her zaman yanımda olan Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beni hayatım boyunca maddi ve manevi açıdan destekleyen, fedakârlık ve sevgilerini esirgemeyen aileme,

Çalışmalarımın her aşamasında her zaman yanımda olan ve bana güç veren değerli eşim İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Eczacılık Teknolojisi Bölüm Başkanı Yrd. Doç. Dr. Neslihan Üstündađ Okur’a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

**Eskişehir, 2016**

**Ecz. Mehmet Evren OKUR**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalardan bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Mehmet Evren Okur

## İÇİNDEKİLER

|                                                  | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------|--------------|
| BAŞLIK SAYFASI.....                              | i            |
| JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....                       | ii           |
| ÖZET .....                                       | iii          |
| ABSTRACT.....                                    | iiv          |
| TEŞEKKÜR .....                                   | v            |
| ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ..... | vii          |
| İÇİNDEKİLER.....                                 | viii         |
| TABLolar DİZİNİ.....                             | xiv          |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                             | xvi          |
| GÖRSELLER DİZİNİ .....                           | xviii        |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....              | xx           |
| 1. GİRİŞ.....                                    | 1            |
| 1.1. Giriş ve Amaç .....                         | 1            |
| 1.2. Genel Bilgiler .....                        | 2            |
| 1.2.1. Diyabetin tanımı .....                    | 2            |
| 1.2.1.1. Diyabetin tarihçesi .....               | 3            |
| 1.2.1.2. Diyabetin epidemiyolojisi .....         | 4            |
| 1.2.2. Diyabetin sınıflandırılması .....         | 6            |
| 1.2.2.1. Tip 1 DM.....                           | 8            |
| 1.2.2.2. Tip 2 DM.....                           | 11           |
| 1.2.2.2.1. Tip 2 DM patogenezi .....             | 11           |
| 1.2.2.2.2. Tip 2 DM için risk faktörleri .....   | 15           |
| 1.2.2.3. Gestasyonel (gebelik) DM .....          | 16           |
| 1.2.2.4. Prediyabet.....                         | 16           |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 1.2.3. DM tanı kriterleri.....                                    | 17 |
| 1.2.4. DM'un komplikasyonları.....                                | 18 |
| 1.2.4.1. Akut komplikasyonları.....                               | 18 |
| 1.2.4.1.1. Diyabetik ketoasidoz (DKA) .....                       | 18 |
| 1.2.4.1.2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom .....               | 19 |
| 1.2.4.1.3. Laktik asidoz .....                                    | 19 |
| 1.2.4.1.4. Hipoglisemi.....                                       | 20 |
| 1.2.4.1.5. Kronik komplikasyonları.....                           | 20 |
| 1.2.4.1.6. Mikrovasküler komplikasyonlar .....                    | 21 |
| 1.2.4.1.7. Diyabetik ayak .....                                   | 23 |
| 1.2.4.1.8. Makrovasküler komplikasyonlar .....                    | 24 |
| 1.2.5. DM'un tedavisi .....                                       | 24 |
| 1.2.5.1. Eğitim.....                                              | 25 |
| 1.2.5.2. Diyet .....                                              | 25 |
| 1.2.5.3. Egzersiz .....                                           | 26 |
| 1.2.5.4. Oral antidiyabetik ve insülinomimetik ilaçlar .....      | 26 |
| 1.2.5.5. İnsülin tedavisi .....                                   | 28 |
| 1.2.6. Kapari.....                                                | 29 |
| 1.2.6.1. <i>Capparis ovata</i> desf.....                          | 36 |
| 1.2.6.1.1. <i>Capparis ovata</i> var. <i>palaestina</i> zoh. .... | 37 |
| 1.2.7. Alloksan ile deneysel diyabet modeli.....                  | 37 |
| 2. YÖNTEM.....                                                    | 39 |
| 2.1. Gereç.....                                                   | 39 |
| 2.1.1. Deney bitkileri.....                                       | 39 |
| 2.1.2. Kullanılan kimyasal madde, araç ve gereçler.....           | 39 |
| 2.1.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....                        | 39 |
| 2.1.2.2. Kullanılan cihazlar, araç ve gereçler .....              | 41 |
| 2.1.2.3. Kullanılan besiyeri ve çözeltiler.....                   | 42 |
| 2.1.3. Deney hayvanları.....                                      | 45 |

|                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2. Yöntem .....                                                                                                                                                          | 45 |
| 2.2.1. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i> ekstrelerinin hazırlanması.....                                                                                               | 45 |
| 2.2.1.1. Bitki materyali .....                                                                                                                                             | 45 |
| 2.2.1.1.1. Morfolojik inceleme.....                                                                                                                                        | 46 |
| 2.2.1.2. Ekstrelerin hazırlanması.....                                                                                                                                     | 46 |
| 2.2.1.2.1. Tomurcuk-sulu ekstresi.....                                                                                                                                     | 46 |
| 2.2.1.2.2. Tomurcuk-metanol ekstresi.....                                                                                                                                  | 46 |
| 2.2.1.2.3. Tomurcuk-etanol ekstresi.....                                                                                                                                   | 47 |
| 2.2.1.2.4. Meyve-sulu ekstresi .....                                                                                                                                       | 47 |
| 2.2.1.2.5. Meyve-metanol ekstresi.....                                                                                                                                     | 47 |
| 2.2.1.2.6. Meyve-etanol ekstresi .....                                                                                                                                     | 47 |
| 2.2.2. <i>In vivo</i> çalışmalar .....                                                                                                                                     | 48 |
| 2.2.2.1. Diyabetli ve sağlıklı hayvanlar ile yapılan çalışmalar .....                                                                                                      | 48 |
| 2.2.2.1.1. Deney hayvanlarında alloxan ile diyabet<br>oluşturulması.....                                                                                                   | 48 |
| 2.2.2.1.2. <i>In vivo</i> deney protokolü .....                                                                                                                            | 48 |
| 2.2.2.1.3. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i> 'nın meyve ve<br>tomurcuklarının etanol, metanol ve sulu<br>ekstrelerinin farelerde hipoglisemik etkisinin<br>ölçümü..... | 48 |
| 2.2.2.2. <i>In vivo</i> çalışmaların istatistiksel analizi .....                                                                                                           | 50 |
| 2.2.3. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) yöntemiyle ekstrelerin<br>analizi.....                                                                                   | 50 |
| 2.2.3.1. Analitik yöntem geliştirme.....                                                                                                                                   | 51 |
| 2.2.3.1.1. Standart çözelti hazırlama .....                                                                                                                                | 51 |
| 2.2.3.1.2. Örnek çözelti hazırlama .....                                                                                                                                   | 51 |
| 2.2.3.1.3. YBSK mobil fazın hazırlanması .....                                                                                                                             | 51 |
| 2.2.3.2. YBSK yöntem validasyonu .....                                                                                                                                     | 52 |
| 2.2.3.2.1. Doğrusallık .....                                                                                                                                               | 52 |
| 2.2.3.2.2. Kesinlik .....                                                                                                                                                  | 53 |
| 2.2.3.2.3. Tekrar edilebilirlik .....                                                                                                                                      | 53 |

|                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.3.2.4. Tekrar elde edilebilirlik .....                                                                                                                        | 53 |
| 2.2.3.2.5. Doğruluk ve geri elde edilebilirlik.....                                                                                                               | 53 |
| 2.2.3.2.6. Teşhis ve tayin sınırları (LOD ve LOQ) .....                                                                                                           | 54 |
| 2.2.3.2.7. Sağlamlık (Robustness) .....                                                                                                                           | 54 |
| 2.2.4. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i> 'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstralarında anti-inflamatuar etkinlik tayini.....      | 54 |
| 2.2.4.1. Anti-inflamatuar etkinlik çalışması .....                                                                                                                | 54 |
| 2.2.4.1.1. İnsan kırmızı kan hücreleri (HRBC) süspansiyonunun hazırlanması.....                                                                                   | 54 |
| 2.2.4.1.2. Isı kaynaklı hemoliz yöntemi .....                                                                                                                     | 55 |
| 2.2.5. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i> 'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstralarında antioksidan etkinlik tayini.....           | 55 |
| 2.2.5.1. <i>DPPH</i> serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi .....                                                                                             | 55 |
| 2.2.5.2. <i>ABTS</i> + (veya <i>TEAC</i> ) serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi.....                                                                        | 56 |
| 2.2.6. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i> 'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstralarında toplam fenolik madde miktar tayini .....   | 57 |
| 2.2.6.1. Folin-Ciocalteu (FC) yöntemi .....                                                                                                                       | 57 |
| 2.2.7. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i> 'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstralarında toplam flavonoid madde miktar tayini ..... | 57 |
| 2.2.8. Ekstrelerin mikrobiyolojik analizi.....                                                                                                                    | 57 |
| 2.2.8.1. Agar well difüzyon testi.....                                                                                                                            | 57 |
| 2.2.8.2. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) testi.....                                                                                                         | 59 |
| 3. BULGULAR VE YORUM.....                                                                                                                                         | 61 |
| 3.1. <i>In Vivo</i> Deney Bulguları.....                                                                                                                          | 61 |
| 3.1.1. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i> 'nın meyve ve tomurcuk kısmının etanol,                                                                              |    |

|                                                                                                                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| metanol ve sulu ekstralarının farelerde akut hipoglisemik etkisinin ölçüm sonuçları.....                                                                               | 61         |
| <b>3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Yöntemiyle Ekstrelerin Analizi</b>                                                                                        |            |
| Bulguları .....                                                                                                                                                        | 67         |
| 3.2.1. Yöntem validasyonu bulguları .....                                                                                                                              | 67         |
| 3.2.1.1. Doğrusallık bulguları.....                                                                                                                                    | 67         |
| 3.2.1.2. Doğruluk ve kesinlik bulguları .....                                                                                                                          | 72         |
| 3.2.1.3. Geri elde edilebilirlik bulguları .....                                                                                                                       | 73         |
| 3.2.1.4. Teşhis ve tayin sınırları (LOD ve LOQ) bulguları .....                                                                                                        | 73         |
| 3.2.1.5. Sağlamlık (Robustness) bulguları .....                                                                                                                        | 73         |
| <b>3.3. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i>'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Anti-inflamatuar Etkinlik Tayini</b>            |            |
| Bulguları .....                                                                                                                                                        | 74         |
| <b>3.4. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i>'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Antioksidan Etkinlik Tayini Bulguları .....</b> | <b>75</b>  |
| 3.4.1. <i>DPPH</i> serbest radikal süpürme kapasitesi yöntem bulguları .....                                                                                           | 75         |
| 3.4.2. <i>ABTS</i> + (veya <i>TEAC</i> ) serbest radikal süpürme kapasitesi yöntem bulguları .....                                                                     | 76         |
| <b>3.5. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i>'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Toplam Fenolik Madde Miktar Tayini</b>          |            |
| Bulguları.....                                                                                                                                                         | 77         |
| <b>3.6. <i>C. ovata</i> var <i>palaestina</i>'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Toplam Flavonoid Madde Miktar Tayini</b>        |            |
| Bulguları.....                                                                                                                                                         | 78         |
| <b>3.7. Ekstrelerin Mikrobiyolojik Analiz Bulguları .....</b>                                                                                                          | <b>79</b>  |
| 3.7.1. Agar well difüzyon testi bulguları.....                                                                                                                         | 80         |
| 3.7.2. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) testine ait bulguları ..                                                                                                  | 86         |
| <b>4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER .....</b>                                                                                                                            | <b>88</b>  |
| <b>KAYNAKÇA.....</b>                                                                                                                                                   | <b>105</b> |

**EKLER**

**ÖZGEÇMİŞ**

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                            | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Analitik yöntem geliştirmede kullanılan kolon ve YBSK özellikleri.....                                                                                                                   | 51           |
| <b>Tablo 2.2</b> Gradient Tablosu.....                                                                                                                                                                     | 52           |
| <b>Tablo 2.3.</b> Agar Well Difüzyon denemesi için kullanılan ekstreler ve konsantrasyonları.....                                                                                                          | 58           |
| <b>Tablo 2.4.</b> MIC testi için kullanılan ekstreler ve konsantrasyon bilgileri.....                                                                                                                      | 60           |
| <b>Tablo 3.1.</b> Deney gruplarının ekstre uygulama sırasında (0.saat) ve sonrası (1., 2., 4. ve 6. saat) açlık kan şekeri (mg/dl) düzeyleri (veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi)..... | 62           |
| <b>Tablo 3.2.</b> Rutin'nin hazırlanan standart çözeltilerinin doğrusallık bulguları.....                                                                                                                  | 72           |
| <b>Tablo 3.3.</b> Rutin'nin hazırlanan standart çözeltilerinin doğruluk ve kesinlik bulguları.....                                                                                                         | 72           |
| <b>Tablo 3.4.</b> Rutin'nin hazırlanan standart çözeltilerinin geri kazanım bulguları.....                                                                                                                 | 73           |
| <b>Tablo 3.5.</b> Elde edilen LOD ve LOQ değerleri.....                                                                                                                                                    | 73           |
| <b>Tablo 3.6.</b> Ekstrelerdeki rutin yüzdeleri.....                                                                                                                                                       | 74           |
| <b>Tablo 3.7.</b> <i>C. ovata</i> ekstrelerinin anti-inflamatuar etkinlik analizi sonuçları.....                                                                                                           | 74           |
| <b>Tablo 3.8.</b> <i>C. ovata</i> ekstrelerinin antioksidan (DPPH) etkinlik analizi sonuçları.....                                                                                                         | 75           |
| <b>Tablo 3.9.</b> <i>C. ovata</i> ekstrelerinin antioksidan (ABTS) etkinlik analizi sonuçları.....                                                                                                         | 76           |

|                    |                                                                      |    |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 3.10.</b> | <i>C. ovata</i> ekstrelerinin fenolik içerik tayini sonuçları.....   | 77 |
| <b>Tablo 3.11.</b> | <i>C. ovata</i> ekstrelerinin flavonoid içerik tayini sonuçları..... | 79 |
| <b>Tablo 3.12.</b> | Agar Well Difüzyon sonuçları (zon çapı mm).....                      | 81 |
| <b>Tablo 3.13.</b> | MIC Sonuçları - Konsantrasyon mg/ml.....                             | 87 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.1.</b> | Kapari'nin doğal olarak yayılım gösterdiği bölgeler.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 30 |
| <b>Şekil 3.1.</b> | Etanol ekstrelerinin kan şekeri üzerine etkilerinin kontrol gruplarına göre karşılaştırılması. MEY-ET-DOZ1; meyvenin etanol ekstresi 100mg/kg, MEY-ET-DOZ2; meyvenin etanol ekstresi 300mg/kg, MEY-ET-DOZ3; meyvenin etanol ekstresi 500mg/kg, TOM-ET-DOZ1; tomurcuğun etanol ekstresi 100mg/kg, TOM-ET-DOZ2; tomurcuğun etanol ekstresi 300mg/kg, TOM-ET-DOZ3; tomurcuğun etanol ekstresi 500mg/kg. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; diyabetli kontrol (SF) grubuna göre anlamlı fark, değerler ortalama ± S.H. (standart hata) şeklinde verilmiştir.....              | 64 |
| <b>Şekil 3.2.</b> | Metanol ekstrelerinin kan şekeri üzerine etkilerinin kontrol gruplarına göre karşılaştırılması. MEY-MET-DOZ1; meyvenin metanol ekstresi 100mg/kg, MEY-MET-DOZ2; meyvenin metanol ekstresi 300mg/kg, MEY-MET-DOZ3; meyvenin metanol ekstresi 500mg/kg, TOM-MET-DOZ1; tomurcuğun metanol ekstresi 100mg/kg, TOM-MET-DOZ2; tomurcuğun metanol ekstresi 300mg/kg, TOM-MET-DOZ3; tomurcuğun metanol ekstresi 500mg/kg. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; diyabetli kontrol (SF) grubuna göre anlamlı fark, değerler ortalama ± S.H. (standart hata) şeklinde verilmiştir..... | 65 |
| <b>Şekil 3.3.</b> | Su ekstrelerinin kan şekeri üzerine etkilerinin kontrol gruplarına göre karşılaştırılması. MEY-SU-DOZ1; meyvenin su ekstresi 100mg/kg, MEY-SU-DOZ2; meyvenin su ekstresi 300mg/kg, MEY-SU-DOZ3; meyvenin su ekstresi 500mg/kg, TOM-SU-DOZ1; tomurcuğun su ekstresi 100mg/kg, TOM-SU-DOZ2; tomurcuğun su ekstresi 300mg/kg, TOM-SU-DOZ3; tomurcuğun su ekstresi 500mg/kg. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; diyabetli kontrol (SF) grubuna göre anlamlı fark, değerler ortalama ± S.H. (standart hata) şeklinde verilmiştir.....                                          | 66 |
| <b>Şekil 3.4.</b> | Rutin YBSK ile elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 68 |

|                    |                                                                                           |    |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 3.5</b>   | Rutin YBSK ile edilen kromatogramı.....                                                   | 68 |
| <b>Şekil 3.6</b>   | Meyve etanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram.....                           | 69 |
| <b>Şekil 3.7</b>   | Tomurcuk etanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram.....                        | 69 |
| <b>Şekil 3.8</b>   | Meyve metanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram.....                          | 70 |
| <b>Şekil 3.9</b>   | Tomurcuk metanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram.....                       | 70 |
| <b>Şekil 3.10</b>  | Meyve sulu ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram.....                             | 71 |
| <b>Şekil 3.11.</b> | Tomurcuk sulu ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram.....                          | 71 |
| <b>Şekil 3.12.</b> | Toplam fenolik içeriği elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği.....                    | 77 |
| <b>Şekil 3.13.</b> | Toplam flavonoid madde miktar tayini için elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği..... | 78 |

## GÖRSELLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                        | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Görsel 2.1.</b> Deneysel diyabet oluşturmak için fareye i.p. alloxan enjeksiyonu.....                                                                               | 49           |
| <b>Görsel 3.1.</b> <i>E. coli</i> 'nin Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi.....       | 81           |
| <b>Görsel 3.2.</b> <i>E. coli</i> 'nin Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi.....          | 82           |
| <b>Görsel 3.3.</b> <i>S. aureus</i> 'un Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi.....      | 82           |
| <b>Görsel 3.4.</b> <i>S. aureus</i> 'un Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi.....         | 83           |
| <b>Görsel 3.5.</b> <i>P. aeruginosa</i> 'nın Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi..... | 83           |
| <b>Görsel 3.6.</b> <i>P. aeruginosa</i> 'nın Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi.....    | 83           |
| <b>Görsel 3.7.</b> <i>B. cereus</i> 'un Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi.....      | 84           |
| <b>Görsel 3.8.</b> <i>B. cereus</i> 'un Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi.....         | 84           |

|                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Görsel 3.9.</b> <i>E. hirae</i> 'nin Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi..... | 85 |
| <b>Görsel 3.10.</b> <i>E. hirae</i> 'nin Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi.....   | 85 |
| <b>Görsel 3.11.</b> <i>S. typhimurium</i> 'un metformin (1) ve kontrol grubu (2) ile Agar Well Difüzyon testi.....                                                | 85 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|              |                                               |
|--------------|-----------------------------------------------|
| <b>ADA</b>   | : Amerikan Diyabet Birliği                    |
| <b>AGE</b>   | : Glıkalizasyon Son Ürünleri                  |
| <b>AKŞ</b>   | : Açlık Kan Şekeri                            |
| <b>ALP</b>   | : Alkaline Fosfataz                           |
| <b>BAG</b>   | : Bozulmuş Açlık Glukozu                      |
| <b>BGT</b>   | : Bozulmuş Glukoz Toleransı                   |
| <b>CLS</b>   | : Clinical And Laboratory Standards Institute |
| <b>DCCT</b>  | : Diyabet Kontrol Ve Komplikasyon Çalışması   |
| <b>DKA</b>   | : Diyabetik Ketoasidoz                        |
| <b>DM</b>    | : Diabetes Mellitus                           |
| <b>DPP-4</b> | : Dipeptidil Peptidaz-4                       |
| <b>DSÖ</b>   | : Dünya Sağlık Örgütü                         |
| <b>EASD</b>  | : Avrupa Diyabet Çalışma Grubu                |
| <b>FC</b>    | : Folin-Ciocalteu                             |
| <b>GDM</b>   | : Gestasyonel Diabetes Mellitus               |
| <b>GLP-1</b> | : Glukagon Benzeri Peptid-1                   |
| <b>GLUT</b>  | : Glukoz Taşıyıcı                             |
| <b>HDL</b>   | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein                |
| <b>HHS</b>   | : Hiperozmolar Hiperglisemik Sendrom          |
| <b>HRBC</b>  | : İnsan Kırmızı Kan Hücreleri                 |
| <b>IDF</b>   | : Uluslararası Diyabet Federasyonu            |
| <b>IGF</b>   | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü              |
| <b>İKH</b>   | : İskemik Kalp Hastalığı                      |
| <b>IL-1</b>  | : İnterlökin-1                                |
| <b>IL-10</b> | : İnterlökin-10                               |
| <b>IL-6</b>  | : İnterlökin-6                                |

|                                 |                                                         |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>KAH</b>                      | : Koroner Arter Hastalığı                               |
| <b>LOD</b>                      | : Teşhis Sınırı                                         |
| <b>LOQ</b>                      | : Tayin Sınırı                                          |
| <b>MEDİTAM</b>                  | : İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi |
| <b>MI</b>                       | : Miyokard İnfarktüsü                                   |
| <b>MIC</b>                      | : Minimum İnhibitör Konsantrasyon                       |
| <b>NPH</b>                      | : Neutral Protamine Hagedom                             |
| <b>OGTT</b>                     | : Oral Glukoz Tolerans Testi                            |
| <b>PAH</b>                      | : Periferik Arter Hastalığı                             |
| <b>PPAR-<math>\gamma</math></b> | : Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör Gama           |
| <b>SF</b>                       | : Serum Fizyolojik                                      |
| <b>SGOT</b>                     | : Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz               |
| <b>SGPT</b>                     | : Serum Glutamat Pirüvat Transaminaz                    |
| <b>STZ</b>                      | : Streptozotosin                                        |
| <b>SVH</b>                      | : Serebrovasküler Hastalık                              |
| <b>TCA</b>                      | : Trikarboksilik Asit Döngüsü                           |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b>  | : Tümör Nekroz Faktör                                   |
| <b>TURDEP</b>                   | : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması               |
| <b>VEGF</b>                     | : Vasküloendotelial Büyüme Faktörü                      |
| <b>VKE</b>                      | : Vücut Kitle Endeksi                                   |
| <b>YBSK</b>                     | : Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi                     |
| <b><math>\alpha</math></b>      | : Alfa                                                  |
| <b><math>\beta</math></b>       | : Beta                                                  |

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Giriş ve Amaç

Çalışmamızda, diabetes mellitus (DM) tedavisinde yardımcı olabileceğini düşündüğümüz *Capparis ovata* bitkisinin çeşitli toprak üstü kısımlarının ekstrelerinin diyabetli farelerin kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin farklı ekstreleri hazırlanmış ve tüm ekstrelerin etkinliğinin DM oluşturulmuş farelerde incelenmesi ve karşılaştırılması planlanmıştır. Günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelen ve yaşam boyu süren DM, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan, ekonomik açıdan önemli olan kronik metabolik bir hastalıktır.

DM, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Günümüzde DM birçok insanın sağlığını etkileyen kronik bir hastalıktır ve her geçen gün artış göstermektedir. DM, Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 1 DM, insüline bağımlıdır ve insülin enjeksiyonu ile hastaların kan şekeri seviyeleri regüle edilmektedir. Tip 2 DM tedavisinde ise oral yol ile kullanılabilen antidiyabetik ilaçlar da klinikte yer almaktadır. DM'un komplikasyonları sağlık kalitesini düşürmekte, morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. DM varlığında, artmış olan kan glukozunu regüle etmeye yönelik konvansiyonel tedaviler ve terapötik ajanlar mevcut olmakla birlikte, ilerleyen yaşla hastalığın patogenezi şiddetlenmekte, kardiyomiyopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonlarla yaşam süresi ve kalitesi azalmaktadır. Dünyada olduğu gibi ülkemizin çeşitli bölgelerinde de DM tedavisi için geleneksel olarak bitkisel tedavi yöntemlerine başvurulduğu bilinmekte olup ayrıca tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerinde bilimsel çalışmalar yapılmaktadır.

Kapari (*Capparis* L.) *Capparaceae* familyasına ait bir bitkidir ve Türkçe'de gebere, kapari, kebere, keditırnağı gibi farklı isimlerle bilinmektedir. *Capparaceae* ailesinde en önemli cins kaparidir ve dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. *Capparis* bitkisinin insülin benzeri/insülin duyarlılığını arttırıcı etkileri bildirilmiştir. Kaparinin diyabet üzerindeki etkileriyle ilgili araştırmalar bulunmakta olup, Türkiye'de yetişen *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin kan

glukozu üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez önerisinin amacı *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisine ait farklı ekstrelerin diyabetli farelerin kan şekeri seviyeleri üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Günümüzde çeşitli hastalıklara tanı konması, patogenezinin aydınlatılması, hastalıktan korunma ve tedavi olanaklarının incelenebilmesi için deneysel hayvan modellerinin kullanımı oldukça yaygındır. Hayvanlarda deneysel diyabet oluşturmak için yaygın olarak kimyasal maddelerden yararlanılmaktadır. Alloksan, streptozotosin (STZ), ürik asit, kinolon türevleri ve dehidroaskorbik asit gibi maddeler pankreasın Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerini tahrip ederek deneysel diyabet oluşturuca etki göstermektedirler. Bunlardan en çok kullanılanlar alloksan ve STZ'dir.

Bu çalışmada bitkinin iki toprak üstü kısmının üç farklı çözücüyle ekstraksiyonu sonucu altı farklı ekstre elde edilecektir. Çalışmada diyabet modeli alloksan ile oluşturulacaktır. Bir antidiyabetik olan glibenklamid referans madde olarak kullanılacaktır. Kontrol grubunda ise serum fizyolojik kullanılacaktır. Uygulamayı takiben tüm farelerden birinci, ikinci, dördüncü ve altıncı saatlerde kuyruk venlerinden kan alınarak "glukoz-oksidad peroksidad" metodundan hareketle üretilmiş olan şeker stripleri aracılığıyla kan şekeri düzeylerine bakılacaktır.

Yukarıda bahsettiğimiz gibi çalışmalarımız ekstre hazırlama, bu ekstrelerin diyabet oluşturulmuş hayvanlardaki etkinliğinin değerlendirilmesi olmak üzere iki aşamada planlanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda, hazırlayacağımız ekstreler ile diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların tedavisine yardımcı olması muhtemel kaynakların tespiti amaçlanmıştır.

## **1.2. Genel Bilgiler**

### **1.2.1. Diyabetin tanımı**

DM; akut ve kronik komplikasyonlara bağlı olarak hastanın yaşam kalitesini düşüren, morbitide ve mortalitesi yüksek, toplumsal ekonomik yönü ağır olan bir hastalıktır [1]. DM; insülinin yetersiz ya da hiç salgılanmadığı durumlarda veya salgılanan insülinin etkilediği hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin sayıca azalması ya da postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ile gelişen [2, 3, 4] kronik

hiperglisemi ile karakterize [5] bir karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır [6, 7, 8, 9].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) diyabeti; pankreasın yeterli insülin üretemediği veya ürettiği insülinin vücutta etkili kullanamadığı durumlarda ortaya çıkan kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [10].

#### ***1.2.1.1. Diyabetin tarihçesi***

DM yunanca akıp gitmek anlamına gelen “diabetes” ve bal kadar tatlı anlamına gelen “mellitus” kelimelerinden türemiştir [11]. DM hastalığı ile ilgili ilk kayıtlara M.Ö. 1500’lerde “sık idrar yapılan bir hastalık” şeklinde 1862 yılında Alman bilgini Ebers’in Luksor’da bulunduğu Ebers papirüslerinde rastlanmaktadır [12, 13]. Aynı yıllarda Çin’de Thang Tehong King “susuzluk hastalığı” şeklinde diyabet benzeri bir hastalığı tarif etmiştir [13]. M.Ö. 400 yılında eski Hint hekimleri, bazı hastaların idrarlarının tatlı olduğu için idrarlarına karınca ve sineklerin üşüştüğünü görerek bu hastalığa tatlı idrar anlamına gelen “madhumeh” adını vermişlerdir. Bu hastaların genelde şişman insanlar oldukları, çok su içip çok idrara çıktıkları, hızla zayıfladıkları ve idrarlarına karıncaların toplandığı yazılmaktadır. Ayrıca hastaların kuruyarak ve ağızlarının kokarak öldükleri belirtilmektedir [11, 14]. M.S. 130-200 yıllarında Kapodokya’da yaşayan Romalı bir hekim olan Arateus kişilerin sürekli ağırlık kaybetmesi nedeniyle eriyip giden anlamına gelen “Diabetes” kelimesini ilk olarak kullanmıştır [15]. Hintli doktorlar M.S. 5-6. yüzyılda, modern diyabet sınıflandırmasına benzer olarak bu hastalığın iki formu olduğunu yazmışlardır. Bir formunda hastalar zayıf ve çok uzun yaşamadan kısa sürede ölmekte, diğer grupta ise hastalar şişman ve daha yaşlı olarak belirtilmiştir [16]. İbn-i Sina da hastalığı bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiş ve öğretileri 16. yüzyıla kadar tıp okullarında okutulmuştur [17, 18].

1674 yılında Dr. Thomas Willis diyabet benzeri belirtileri gösteren hastaların idrarlarının tatlı olduğunu bilimsel olarak göstermiştir [19]. 1850 yılında Fehling idrarda kantitatif şeker arama metodunu ortaya koymuştur [20]. 19. yüzyılda glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığı fizyolog Claude-Bernard tarafından tespit edilmiştir. Berlin’den Paul Langerhans 1869 yılında verdiği doktora tezinde pankreas bezi içindeki küçük hücre topluluklarını göstermiştir [16]. Paul Langerhans pankreas

hücrelerinde iki farklı sistem olduğunu belirlemiş ve langerhans adacıklarını tanımlamıştır. Pankreas ve diyabet ilişkisi, 1889 yılında Mering ve Minkowski tarafından pankreatomi yapılan köpekte diyabet gelişiminin gösterilmesi ile tespit edilmiştir [11, 21]. Banting ile Best, köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi DM yapılmış bir köpeğe verdikleri zaman kan şekerinin düştüğünü bildirmişlerdir. 1921 yılında ise Banting, Best, biyokimyacı Collip ve fizyolog Maclead tarafından insülin izole edilmiştir. İlk olarak 1 Ocak 1922’de Collip sığır pankreasından izole ettiği insülini daha da saflaştırarak DM hastası olan Leonard Thompson üzerinde denemiştir. Alınan başarılı sonuçların üzerine geliştirilen insülin 1923 yılından itibaren DM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [22].

DM’un tedavisinde ilk önceleri domuz ve sığır pankreasından elde edilen insülinler kullanılmış olup 1936 yılında Protamin-Zinc insülin, 1946 NPH (Neutral Protamine Hagedom), 1951 yılında Lente ailesi insülinleri, 1980’li yıllarda rekombinant DNA teknolojisi ile insan insülinleri üretilmiştir [23].

Erich Frank, 1925’de guanidenin kan şekerini düşürdüğünü gösterdikten sonra, 1926’da sentetik ‘synthaline’ maddesi ile oral yoldan kan şekerinin kontrol edebileceğini ortaya koymuştur [24]. 1945 yılında Fransa Montpellier’de tifo tedavisi ile ilgili araştırmalar yapan Dr. Janbon, sülfonilüre ile hayvanlar üzerinde yaptığı deneyler sırasında, hayvanların kan şekerini düşürdüğünü fark etti. Sülfonilüreyi meslektaşı Dr. Loubtieres ile birlikte diyabetli insanların tedavisinde denediler. Ancak bu ilacın insülin salgısını uyardığını, insülin yerine geçmediğini yaptıkları araştırmalarla ortaya koydular. Bu araştırmalar günümüzde Tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral ilaçların ilk örnekleriydi. 1970’li yıllarda oral antiglisemik ilaçlar hızla geliştirilmeye ve daha sonra ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlar diyabetin ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde kullanılmaya başlandı [11].

#### ***1.2.1.2. Diyabetin epidemiyolojisi***

DSÖ’ne göre nedensellik açısından tütün ve hipertansiyondan sonra prematüre ölümlerinde üçüncü sırada hiperglisemi yer almaktadır [25]. Yüksek gelir seviyesine sahip ülkelerde diyabet olgularının %87-91’i Tip 1 diyabet, %7-12’si Tip 2 diyabet ve %1-3’ü ise diğer diyabet tiplerindedir [26, 27]. Aşırı kentleşme, düşük sebze tüketimi,

yüksek şeker tüketimi, düşük fiziksel aktivite ve ortalama yaşam süresinin artışı gibi sosyal ve kültürel değişimlerle Tip 2 diyabet görülme hızı artmaktadır [28].

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2015 yılında yayınladığı 'Yedinci Diyabet Atlası' uyarınca, dünya genelinde 415 milyon kişi ve 20-79 yaş arası yetişkinlerin %8.5'i diyabet hastasıdır. Tüm diyabet hastalarının 320.5 milyonu 20-64 yaş aralığında ve 94.2 milyonu ise 65-79 yaş aralığındadır. Ayrıca tüm diyabetlilerin 215.2 milyonunu erkekler ve 199.5 milyonunu ise kadınlar oluşturmaktadır [29]. Tüm dünyadaki diyabet hastalarının %46'sı, yani 175 milyon kişi diyabetik olduğunun farkında değildir ve diyabete bağlı komplikasyonlar yönünden risk altındadır. Afrika ülkeleri gibi az gelişmiş bölgelerde bu oran %90'lara kadar çıkabilmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda; nefropati, retinopati ve nöropati gibi komplikasyonlar tanı konulmamış diyabet hastalarında tespit edilmiştir [30, 31]. Diyabet hastalarının %75'i düşük ve orta gelir seviyesindeki ülkelerde yaşamaktadır. Bu hızla devam etmesi durumunda 2040 yılında dünya genelinde 642 milyon kişinin ve 20-79 yaş arası yetişkinlerin ise %10'unun diyabet hastası olması beklenmektedir. 2015 yılında 20-79 yaş aralığında 5 milyon diyabet hastası hayatını kaybetmiştir. Diyabet, dünyada 20-79 yaş arası tüm ölümlerin %14.5'inden sorumludur. Diyabete bağlı olarak hayatını kaybeden hastaların %46.6'si 60 yaş altındadır. Küresel bazda diyabet tedavisi ve komplikasyonlarını engellemek amacıyla 673 milyon dolar ile 1 milyar 197 milyon dolar arası harcama yapılmaktadır. 2040 yılı için ise 802 milyon dolar ile 1 milyar 452 milyon dolar arasında harcama yapılacağı tahmin edilmektedir [29]. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), Tip 2 diyabet gelişim riskini yüksek oranda arttırmaktadır ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile bağlantılıdır [32, 33]. Tüm dünyada 318 milyon kişide ve yetişkin nüfusun %6.7'sinde BGT vardır. Bunların %50'si 50 yaş altındadır. 2040 yılında 482 milyon kişide ve yetişkin nüfusun %7.8'inde BGT gelişmesi beklenmektedir. 2015 yılında dünyadaki tüm canlı doğumların %16.2'sinde yani 20.9 milyon doğumda hiperglisemi gelişmiştir. Bunların %85.1'i gestasyonel diabetes mellitus (GDM)'a bağlı olarak meydana gelmiştir [29]. 2015 yılı itibarı ile dünyada (15 yaşından küçük) 542.000 Tip 1 diyabet hastası çocuk bulunmaktadır. Yıllık yeni vaka sayısı ise 86.000 olarak belirtilmektedir [34, 35].

Türkiye'de ise 1997-1998 yılları içinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde, rastgele seçilmiş 20 yaş üstü 24.788 kişi ile gerçekleştirilen Türkiye Diyabet

Epidemiyoloji (TURDEP-1) çalışmasının sonuçlarına göre Tip 2 diyabet prevalansı %7.2 ve BGT prevalansı ise %6.7 olarak bulunmuştur [36]. Bu çalışma ile ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığının farkında olmadığı ortaya çıkmıştır [37]. Ülkemizde diyabet prevalansı ile ilgili son veriler TURDEP-1'in devamı niteliğindeki TURDEP-2 çalışması ile elde edilmiştir [38]. TURDEP-2 çalışmasının saha araştırması Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde rastgele seçilen 20 yaş üstü 26.499 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre diyabet prevalansının %13.7'ye yükseldiği bulunmuştur [39]. Bunların %7.5'ni bilinen diyabetliler kalan kısmını yeni diyabetliler oluşturmaktadır. Prediyabet prevalansı ise %28.7 olarak tespit edilmiştir [37].

Sonuç olarak iki çalışma karşılaştırıldığında Türkiye'de son 12 yılda obezite %44, diyabet sıklığı ise %90 artış göstermiştir ve diyabetin başlangıç yaş ortalamasının 5 yıl erken hale geldiği görülmüştür [40].

### **1.2.2. Diyabetin sınıflandırılması**

DM'un sınıflandırılması ilk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu ve World Health Organization Expert Committee tarafından 75 g glukoz solüsyonuyla uygulanan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarına göre yapılmıştır, daha sonra DSÖ tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır [41, 42]. DSÖ'nun yaptığı sınıflama kliniksel olup bununla beraber diyabeti terminolojik olarak İnsüline Bağımlı DM ve İnsüline Bağımlı Olmayan DM olarak da adlandırmıştır [43]. Ancak insüline bağımlı olmayan DM grubuna dahil bazı hastaların zamanla insüline ihtiyaç duymaları, ender karşılaşılan bazı diyabet türlerinin tanımlanması ve diyabetin patogenezi hakkında yeni bilgilerin elde edilmesi sebebiyle Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 1997 senesinde yeni tanı ve sınıflandırma kriterlerini ortaya koymuştur. Oluşturulan bu yeni sınıflandırma etiyolojik olarak düzenlenmiş olup insüline bağımlı olan diyabet ve insüline bağımlı olmayan diyabet terimleri yerine Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabet terimlerini kullanıma sokmuştur [44]. 1999 yılında DSÖ bu kriterleri küçük revizyonlar ile kabul etmiştir. 2003 yılında gene ADA tarafından bu sefer bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı hakkında bir revizyon yayınlanmıştır. 2006 yılında yayınlanan bir raporla 1999 yılındaki kriterlerin korunması benimsenmiştir. 2007 yılında ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Grubu (EASD) yayınladıkları ortak raporla

2003 yılındaki son düzenlemenin değişmemesi gerektiğini bildirmişlerdir [45]. Klinik olarak diyabet sınıflamasında dört tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir [46].

DM'un etiyolojik sınıflandırılması aşağıdaki şekildedir [47, 48, 49];

**I. Tip 1 diyabet** (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan  $\beta$ -hücre yıkımı vardır.)

**II. Tip 2 diyabet** (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)

**III. Gestasyonel DM (GDM)** (Gebelikte ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

**IV. Diğer spesifik diyabet tipleri**

**A.  $\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)**

- 20. Kromozom, HNF-4 $\alpha$  (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- Kromozom 12, Hepatosit Nükleer Faktör-1 alfa (HNF-1 $\alpha$ ) (Gençlerde Görülen Erişkin Tipli Diyabet) (Maturity Onset Diabetes of the Young) (MODY 3)
- Kromozom 13, İnsülin Düzenleyici Faktör-1 (IPF-1) ; (MODY 4)
- Kromozom 17, Hepatosit Nükleer Faktör-1 beta (HNF-1  $\beta$ ) (MODY 5)
- Kromozom 2, Neurogenik Differentiation (Nörojenik Farklılaşma) (NeuroD1) (MODY 6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)

## **B. İnsülin etkisindeki genetik defektler**

Leprechaunism, Lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendromu, Tip A insülin direnci, diğerleri

## **C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları**

Fibrokalkülöz pankreatopati, Hemokromatoz, Kistik fibroz, Neoplazi, Pankreatit, Travma/pankreatektomi, diğerleri

## **D. Endokrinopatiler**

Akromegali, Aldosteronoma, Cushing sendromu, Feokromositoma, Glukagonoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma, diğerleri

## **E. İlaç veya kimyasal ajanlar**

Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar,  $\beta$  adrenerjikler agonistler, Diazoksid, Fenitoin, Glukokortikoidler,  $\alpha$ -interferon, Nikotinik asit, Pentamidin, Proteaz inhibitörleri, Tiyazid grubu diüretikler, Tiroid hormonu, Vacor, Statinler, diğerleri

## **F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları**

Anti insülin-reseptör antikorları, Stiff-man sendromu, diğerleri

## **G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar**

Alström sendromu, Down sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Miyotonik distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, diğerleri

## **H. Enfeksiyonlar**

Konjenital rubella, Sitomegalovirus, Koksaki B, diğerleri ( adenovirus, kabakulak)

### ***1.2.2.1. Tip 1 DM***

Pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$ -hücrelerinde insülin yapımının bozulması ve  $\beta$ -hücrelerinin T-hücre aracılıklı otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle kısmen veya tamamen hasarı sonucu şekillenen ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize, komplikasyonlarla seyreden, özellikle çocukluk çağında görülen ve bu sebeple juvenil diyabet olarak da adlandırılan diyabet türüdür [50, 51, 52, 53].

Bu diyabet tipinde dolaşımda neredeyse hiç insülin yoktur, glukagon yükselmiştir ve tüm insülinojenik uyarılara rağmen  $\beta$ -hücre yanıtı yetersiz veya yoktur [54, 55]. Bunun temelinde, pankreasın Langerhans adacık hücrelerinin lenfositik infiltrasyonu ve  $\beta$ -hücrelerinin tahribatı olduğu saptanmıştır. Tip 1 diyabet belirtileri görülmeye başlandığında,  $\beta$ -hücrelerinin yaklaşık % 85-90'ı tahrip olmuş durumdadır. Tip 1 diyabet hastaları yüksek kan glikoz düzeyi ve idrardaki yüksek şeker ve keton cisimcikleri ile karakterize olan ketoasidoz riski taşımaktadır. Tedbir alınmadığı takdirde hastayı bilinç kaybı ve ölüme kadar götürür. Gene hastalara teşhis konulduğu dönemde kilo kaybı, aşırı susama ve sık sık idrara çıkma semptomlar gözlenmektedir [56]. Sonuçta insülin eksikliği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında majör bozukluklara yol açmaktadır ve bunlardan en belirgin olanı da hiperglisemidir [57]. Bu hastaların ketoasidoz ve ölümü engellemelerinin ve hastaların kanlarındaki glikoz seviyesini kontrol altında tutabilmelerinin tek yolu her gün insülin enjeksiyonu yapmalarıdır [56, 57].

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen Latent otoimmün yetişkin diyabet (LADA) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) Tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir [48].

Toplumda görülme oranı % 0.5-1 arasındadır [58]. Tüm diyabet hastalarının ise %5-10'u Tip 1 diyabetlidir [59]. Tip 1 diyabetin erken dönemlerinde vasküler değişiklikler, geç dönemlerinde daha çok aterosklerotik ve hipertansif değişikliklerle karşılaşmaktadır [60]. Diyabet, vasküler dokularda farklı derecelerde hasara neden olmaktadır. Endotel disfonksiyonu ve vasküler enflamasyon, aterogenezis için başlangıç olaylarıdır. Bu disfonksiyon arteriyel damarlarda kalınlaşmaya yol açar ve sonunda ateromatöz rahatsızlıklar oluşur. En önemli anormalliklerden biri de nitrik oksit düzeyindeki düşmeden ileri gelir [61].

Tip 1 diyabetin oluşumunda otoimmünite, genetik faktörler ve viral enfeksiyonlar rol oynamaktadır [62]. Otoimmün kaynaklı Tip 1 diyabet, pankreastaki  $\beta$ -hücrelerinin tahribatı ve sitokinlerin  $\beta$ -hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltmalarıyla şekillenmektedir [62, 63]. Virüsler, toksinler, otoimmün antikorların,  $\beta$ -hücrelerini tahrip etmelerinden sonra lenfositlerden salınan tümör nekroz faktör (TNF- $\alpha$ ) ve

interlökin-1 (IL-1) sitokinleri, nitrik oksit sentetaz aracılığıyla L-arjinin-nitrik oksit yolunun uyarılmasına neden olur ve hücrede nitrik oksit yapımını arttırırlar [64]. Bu artmış nitrik oksit sentezi nedeni ile oksidatif fosforilasyon ve glikoliz artmaktadır, ayrıca trikarboksilik asit döngüsünün (TCA) demir içeren bazı enzimleri inhibe olmaktadır sonuç olarak DNA kırılmaları ile hücre ölümü ve otoimmün diyabet oluşmaktadır [65].

Tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin normale göre 15-20 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir [66]. Virüsler hem sitotoksik etkileri ile hücre hasarına neden olarak hem de otoimmüniteye bağlı olarak Tip 1 diyabet oluşmasına neden olmaktadır. Bu şekilde etki gösteren virüslerin başında; rubella, suçiçeği, koksaki, kabakulak, sitomegalovirüs gelmektedir [67].

Tip 1 diyabet; immünolojik ve idiyopatik olarak iki kategoriye ayrılabilir. Tip 1 DM hastalarının %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B)  $\beta$ -hücre yıkımı söz konusudur [48].

1. İmmünolojik Tip 1 DM (Tip 1A diyabet); pankreatik  $\beta$  hücrelerinin otoimmün hücresel yıkılması sebep olur. Hastaların % 90'ından fazlasında tanı esnasında insülin otoantikorları, adacık hücresi otoantikorları ve glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşmuş otoantikorlar saptanır ve bunlar  $\beta$ -hücreleri tamamen yok olduğunda kaybolurlar.

2. İdiyopatik Tip 1 DM (Tip 1B diyabet); insülin eksikliği ile birlikte olan ve otoimmün  $\beta$ -hücresi yıkımının kanıtları olmadan tespit edilen tiptir. İnsülin duyarlılığı ölçüldüğünde normal saptanır. Bu tip daha sıklıkla Afrikalı Amerikalılarda gözlenmekle beraber genel görülme sıklığı bu popülasyonda bile azdır [68].

Tip 1 diyabetin prevalansı hem küresel olarak hem de aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle farklılık göstermektedir. Özellikle İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zellanda, Portekiz gibi ülkelerde Tip 1 diyabetin prevalansı oldukça yüksek olup, yapılan çalışmalarda Tip 1 diyabetin prevalansının beyaz ırkta daha yüksek olduğu bulunmuştur [69, 70].

#### **1.2.2.2. Tip 2 DM**

Tip 2 diyabet, insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığına bağlı olarak karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarındaki bozukluklara neden olan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Diğer bir şekilde Tip 2 diyabet, bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin etkisine direnç veya her iki durumun bir arada bulunması sonucu hiperglisemiyle karakterize, otoimmün belirleyicilerin mevcut olmadığı metabolik bir hastalıktır [71, 72].

Geçmişte ‘insüline bağımlı olmayan diyabet’ veya ‘erişkin diyabet’ olarak adlandırılan ve kan glikoz düzeyi artışı ile seyreden Tip 2 diyabet, çeşitli ülke ve toplumlarda farklılık göstermekle beraber tüm diyabet olgularının %90’dan fazlasını oluşturmaktadır ve en yaygın görülen diyabet formudur [59, 73, 74, 75].

Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar [76]. Bununla beraber, son yıllarda yaşam ve günlük aktivitelerdeki değişiklikler ve artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve adolesan yaşlarında da Tip 2 diyabet sıklığı artmaktadır [37]. Gelişmiş ülkelerde 15 yaş altında görülen diyabet vakalarının yarısına yakınının Tip 2 diyabetli olduğu bildirilmektedir [39].

Tip 2 diyabet belirtileri ve şikayetleri; halsizlik, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo alımı ya da kilo kaybı, bulanık görme ve tekrarlayıcı cilt enfeksiyonları (yüzeysel mantar enfeksiyonları, vulva ya da vajende mantar enfeksiyonları vb) şeklindedir [57, 77]. Bunun yanında Tip 2 diyabet yıllarca herhangi bir semptom göstermeden ilerleyebilir [78].

Hastalık genellikle sinsi bir şekilde başladığı için ve tanı koyulması için hastalığın başlangıcından sonra 4-7 yıl gibi bir zaman olduğu düşünüldüğünde, toplumda tanı koyulmamış diyabet hastalarının mevcut olduğu kolayca anlaşılabilir [79, 80].

Tip 2 diyabet gelişiminde önemli risk faktörleri olarak ise; obezite, kötü beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, uzayan ortalama yaşam süresi, ailede diyabet öyküsü görülmektedir [75, 81, 82].

##### **1.2.2.2.1. Tip 2 DM patogenezi**

Tip 2 diyabet patogenezinde etkili olan üç ana metabolik bozukluk;  $\beta$ -hücre

fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışıdır [83]. İnsülin direnci ve/veya insülin eksikliği primer defekt olarak öne çıkmaktadır [84, 85].

### ***İnsülin direnci***

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında  $\beta$ -hücrelerinden sentezlenen 51 aminoasitlik bir peptid hormondur. İnsülin ribozomlarda preproinsülin olarak sentezlenmektedir. Golgi cisimciğinde salgı granüllerinde proinsülin halini alır. Proinsülin eşit miktarda C peptid ve insülin olarak ayrılır. Ekzositoz yoluyla insülin, C peptid ve az miktarda proinsülin olarak salınır [86]. C peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C peptid düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru olarak gösterir. İnsülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz [87].

İnsülin dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren bir hormondur. Metabolik etkileri anaboliktir. Glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini uyarır [88]. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere üç dokuda belirgindir. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenoliz inhibe ederek, glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Periferik dokularda glikoz kullanımını artırır ve lipaz enzimini inhibe ederek de lipolizi baskılamaktadır [2]. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını çoğaltır. İnsülinin reseptöre bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glukozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu fosforilasyonla ilişkili enzimatik aktivite değişiklikleri ise dakikalar ve saatler içinde meydana gelir [89].

İnsülin direnci; kontrol edilemeyen hepatik glukoz üretimi ile kas ve yağ dokusu tarafından azalmış glukoz alımıyla karakterize olan ve dolaşımdaki insüline karaciğer, kas ve yağ gibi hedef dokuların yanıt verme yeteneğinin azalmasıdır [90]. Başka bir deyişle insülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaya ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır [91].

Normal biyolojik yanıt sağlamak için  $\beta$ -hücreleri insülin salgısını arttırmaya çalışır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2,0 kat yükseklik görülür [4]. Bu hiperinsülinemik süreçte  $\beta$ -hücrelerinde başlangıçta

herhangi bir bozukluk yoktur. Ancak ilerleyen evrelerde artmış insülin sekresyonu  $\beta$ -hücrelerinin yıpranmasına ve tahrip olmasına neden olmaktadır [92, 93].

İnsülin direnci Tip 2 diyabetin en belirgin özelliğidir ve Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir [94]. Kalorili gıdalar, yetersiz fiziksel aktivite ve kilo artışı gibi dış faktörler insülin direncine neden olarak insülin gereksiniminin artmasına, hiperglisemiye bağlı glukotoksiteye, serbest yağ asidi düzeylerinin dolaşımda artmasıyla da lipotoksiteye neden olmakta ve sonuç olarak  $\beta$ -hücre hasarının oluşmasına katkıda bulunabilmektedir [95].

İnsülin direnci kilo alımıyla artarken, kilo kaybıyla azalmaktadır. Çünkü yağ dokusu insülin direncine ayrı ayrı etkileri olan leptin, rezistin ve adiponektin adı verilen adiposit düzenleyici maddeleri salgılayan bir organdır [90]. Yağ dokusundan salgılanan, insülin duyarlılığını ve insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu arttıran adiponektinin obezlerde ve Tip 2 diyabet gelişenlerde azaldığı tespit edilmiştir [96]. Adiponektinin; IL-6 ve TNF- $\alpha$  salınımını inhibe edici, IL-1 ve IL-10 reseptör agonistlerini stimüle edici etkileri bulunmaktadır. Obezite de azalan adiponektin sonucunda TNF- $\alpha$  düzeyinde artma meydana gelmekte, artan TNF- $\alpha$  insülin reseptör sayısını azaltarak ve glukoz taşıyıcı (GLUT) mRNA sentezini inhibe ederek insülin direnci gelişmesine neden olmaktadır [97].

İnsülin direnci, insülinin hücre içine alınmasını sağlayan reseptörlerde oluşabilecek defektler sonucu da gelişebilmektedir. İnsülin veya peroksizom proliferatör aktif reseptör gama (PPAR- $\gamma$ ) reseptörlerinde mutasyon oluşması sonucunda insülin direnci gelişebilir [98].

İnsülin direnci ölçümünde sıklıkla HOMA-IR gibi testler tercih edilmektedir. HOMA-IR, hem non-invazif hem de pratik bir test olduğundan insülin direncinin değerlendirilmesinde daha çok tercih edilmektedir [99].

Tip 2 DM'ta insülin direncinin gelişimi 4 dönemde incelenir [88]:

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülemi dönemi)
2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
4. Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem)

Direnç gelişimi preresseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyinde ortaya çıkabilir [100].

- Preresseptör düzeyinde İnsülin Direnci
  - 1- Anormal  $\beta$ -hücre salgı ürünleri
  - 2- Dolaşan insülin antagonistleri
  - 3- İskelet kas morfolojisi ve kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar
- Reseptör düzeyinde İnsülin Direnci
- Postreseptör düzeyinde İnsülin Direnci
  - 1- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalma
  - 2- Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
  - 3- Glukoz transportunda azalma
  - 4- Glukoz fosforilasyonunda azalma
  - 5- Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
  - 6- Glikoliz / glukoz oksidasyonunda defektler

### ***$\beta$ hücre fonksiyon bozukluğu***

Endokrin kısmı, tüm pankreasın %1-2'sini teşkil eder. Sağlıklı bir bireyin pankreasında yaklaşık 1 milyon adacık bulunur. Bu adacıkların yaklaşık %70'ini  $\beta$ -hücreleri oluşturur. Gene bu adacıklar içerisinde, sağlıklı bir yetişkin için yaklaşık 10 gün yeterli olacak 240-250 ünite insülin depolanmıştır [101].

Tip 2 diyabetin gelişmesinde zemin hazırlayan faktör insülin direncidir ancak hipergliseminin ortaya çıkmasında temel neden  $\beta$ -hücre yetersizliğidir. Kısaca  $\beta$ -hücre kaynağı doğrudan veya dolaylı olarak yeterli ise insülin direncine bağlı bulgular görülecek ancak hiperglisemi görülmeyecektir [102]. Tip 2 diyabetiklerde  $\beta$ -hücre kaybının %20-65 arasında olduğu bildirilmiştir [101, 103]. Tip 2 diyabetlilerde  $\beta$ -hücre yetersizliğinin gelişiminde, toplam  $\beta$ -hücre kitlesinde azalma yanında fonksiyonel yetersizliğin gelişimine neden olan etkenler birlikte rol oynarlar. Bu etkenler ise; yaşlanma, glukotoksisite, lipotoksisite, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stres,

inkretin regülasyonunda bozulma, adacık amiloid infiltrasyonu, adacık inflamasyonu, genetik nedenlerle  $\beta$ -hücre üretiminde azalma ve/veya erken yaşlanmadır [102].

#### ***1.2.2.2.2. Tip 2 DM için risk faktörleri***

Risk faktörleri hem çevresel hem genetik olanları içermektedir. Bu faktörlerin bilinmesi önleyici girişimlerin uygulanacağı kitlenin saptanması açısından önem taşımaktadır [104]. Tip 2 diyabetin gelişme sıklığının genetik yatkınlıkla ilişkilendirilebileceği gibi, bireylerin, toplumların yaşam stilleri ve beslenme alışkanlıkları ile de ilgili olabilir. Hastalığın gelişmesinde en önemli faktörler olarak yaşın ilerlemesi, obezite ve hareketsiz yaşam biçimi gösterilmektedir [42].

Genel olarak vücut kitle endeksi (VKE) $>25$  kg/m<sup>2</sup> olan, özellikle santral obezite (bel çevresi kadında  $\geq 90$  cm, erkekte  $\geq 96$  cm) bulunan kişilerde 45 yaşından itibaren açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümü yapılmalı eğer normalse 3 yılda bir tekrar kontrol edilmelidir. Ancak ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu göz önünde bulundurularak kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen AKŞ kontrolü ile diyabet taraması yapılmalıdır. VKE  $>25$  kg/m<sup>2</sup> olan kişilerin; birinci derece yakınlarında diyabet bulunması ve diyabet prevelansı yüksek etnik gruplara mensup olması (Afrikalı amerikalılar, Latinler, Amerikan yerlileri, Asya kökenli amerikalılar, Pasifik adaları halkı), hipertansiyonu olması ( $\geq 140/90$  mmhg), dislipidemisi olması ((yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)  $< 35$  mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi  $>250$  mg/dl ) gibi risk faktörlerinden en az birine mensup olmaları durumunda, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık taranmaları gerekir. Bununla beraber Tip 2 diyabet için diğer risk gruplarını ise sırasıyla; iri bebek ( $> 4$  kg) doğurma veya daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış olanlar, polikistik over sendromu olan kadınlar, insülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler, BAG veya BGT saptanmış olan bireyler, vasküler hastalık hikayesi (koroner, periferik veya serebral) olanlar, sedanter yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler, doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlığı olanlar, şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler ve solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar oluşturur [45, 46, 48, 105, 106, 107].

#### **1.2.2.3. Gestasyonel (gebelik) DM**

GDM, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır [108, 109]. Gebelikten önce diyabet tanısı olanlara bu tanı konamaz [74]. GDM; fetal morbiditeyi arttırdığı için tanısal olarak önemlidir, bu sebeple tüm gebelerin GDM için taramadan geçirilmesi önerilir [108].

Tüm gebeliklerin %7'sinde GDM görülmektedir [73]. GDM, gebeliğin 24. haftasından sonra plasenta hormonlarının insülinin etkilerini bloke etmesine (böylece insülin direncini arttırmasına) bağlı olarak gelişir [37]. GDM'lu gebelerde preeklampsisi ve erken doğum riski artmıştır. Yenidoğanda ise makrozomi, neonatal hipoglisemi, sarılık, hipokalsemi, polisitemi, respiratuvar distres sendromu, konjenital malformasyonlar ve ölü doğuma neden olabilir [109]. GDM gebelerde doğum sonrası büyük oranda normale dönse de, sonraki gebeliklerde tekrar GDM ortaya çıkma oranı %50'dir. Ayrıca ilerleyen dönemde GDM'lü bireylerde %70-80 oranında Tip 2 diyabet ortaya çıkmaktadır [108, 110].

GDM için risk faktörleri; önceki gebelikte GDM varlığı, gebelik öncesi glukoz intolerans tanısı, ailesel Tip 2 diyabet varlığı, önceki gebelikte makrozomi ve polihidramnios öyküsü, önceki gebelikte annenin fazla kilo artışı >20 kg, AKŞ> 95 ml/dl glukozüri varlığı, kilo (VKE > 25 kg/m<sup>2</sup>) fazlalığıdır [111].

#### **1.2.2.4. Prediyabet**

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabetik dönem' olarak isimlendirilir [48]. Prediyabet, sadece ileride diyabet gelişimi riski açısından değil, aynı zamanda ileryen süreçte kardivasküler hastalık gelişimi riski bakımından da önemlidir [106]. BAG: AKŞ düzeyinin 100-125 mg/dL olması, BGT: 75 g glukozlu OGTT testinde 2. saat plazma glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL olması veya HbA1c'nin %5.7-6.4 (yüksek risk grubu) olması prediyabet tanımlamasına giren durumlardır. Ömür boyu izlenen prediyabetik hastaların yaklaşık %70'i ilerleyen dönemde diyabet hastası olmaktadır [37].

### 1.2.3. DM tanı kriterleri

1- AKŞ ölçümü: AKŞ  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7.0$  mmol/l) olarak ölçülmesi (En az 8 saatlik gece boyu kalorik gıda alınmamasını (açlığı) takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır.) [37, 73,107] veya,

2- Rastgele kan glukoz ölçümü: Günün en son alınan yemeği göz önüne alınmadan günün herhangi bir saatinde rastgele alınan venöz plazma örneğinde plazma glukoz düzeyinin  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) olması ve beraberinde diyabetik semptomların (poliüri, polidipsi, glikozüri, ketonüri ve açıklanamayan kilo kaybı) olması [37, 73,107] veya,

3- OGTT: OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin  $\geq 200$  mg/dl olması. (Test DSÖ'nun tariff ettiği şekilde 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 g/gün) alımından sonra açlık durumunda 300 ml su içinde eritilmiş 75 gr anhidroz glukoz kullanılarak yapılmalıdır. Test sırasında dolaşılmamalı, sigara içilmemeli tam bir inaktivite sağlanmalıdır) [54, 112, 113, 37] veya,

4- HbA1c: Standardize edilmiş HbA1c ölçümü de diyabet tanı kriterleri arasına girmiştir [114]. HbA1c normalde total hemoglobinin %4-6'sını teşkil eder [115]. Glukolize hemoglobinlerin yarı ömrü dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle HbA1c, 8-12 haftalık kan glukoz durumunu yansıtır. ADA'nın yayınladığı kılavuza göre kronik komplikasyonların önlenmesi ve/veya azaltılması için HbA1c'nin %7'nin altında tutulması önerilmektedir [116, 117, 118] . HbA1c'nin açlık gerektirmemesi, akut hastalık ve stres durumlarında değişkenlik göstermemesi gibi avantajları olmakla birlikte; daha pahalı olması, plazma glukoz ölçümü kadar yaygın olmaması, (bazı tayin yöntemleri ile) kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır [37]. Ulusal Glukozehemoglobin Standartizasyon Programı tarafından onaylanmış ve Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması (DCCT) ölçümüne göre standartize edilmiş metod kullanan laboratuarda yapılmış olan test sonucuna göre HbA1c  $> \%6.5$  (48 mmol/mol) olması [73, 107] diyabet tanısı için yeterlidir.

#### **1.2.4. DM'un komplikasyonları**

Diyabete bağılı komplikasyonlar, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet hastalarında ortaya çıkabilir. Özellikle kronik komplikasyonlar, uzun süre belirti vermeden ilerleyebilir [55,119]. Bu komplikasyonlar, diyabet hastalarının yaşamını ve sağlığını tehdit eden en önemli nedenlerdir [108]. Genellikle bu komplikasyonlar diyabetin ilk on yılından sonra ortaya çıkar [120].

##### **1.2.4.1. Akut komplikasyonları**

Çoğu önlenabilir sorunlar olan akut komplikasyonlar kan şekerinin aşırı artması ya da aşırı düşmesi sonucu ortaya çıkar. Bu dalgalı kan glikoz düzeyleri, kısa süreli akut veya uzun süreli metabolik komplikasyonlara, bazen ölüme neden olabilir [82, 121].

##### **1.2.4.1.1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)**

DKA; hiperglisemi, hiperketonemi ve asidoz ile seyreden akut metabolik bir diyabetik komplikasyondur [81, 121]. DKA, özellikle Tip 1 diyabet ile ilişkilidir, bununla beraber enfeksiyon, travma ve kardiyovasküler aciller gibi insülin gereksiniminde artış olan durumlara ve hipertirodi, feokromositoma, akromegali, steroid kullanımı, cushing sendromu, adrenerjik agonist kullanımı, tiazid grubu diüretik kullanımı gibi durumlarda Tip 2 diyabetle de ilişkilidir [81, 82, 111, 122]. Diyabetik ketoasidoz'un patogeneğinde; insülin yetmezliği, kontroregülatör hormon (glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler) düzeylerinde artış ve dehidratasyon gibi üç temel neden yer alır [13, 123]. Semptomları genellikle; poliüri, polidipsi, karın ağrısı, bulantı, kusma, somnolans ve/veya koma, dehidratasyon, hiperpne, kussmaul solunum, ağızda aseton kokusu, halsizlik ve/veya anoreksia genellikle sıcak, kuru cilt, taşikardi şeklindedir, laboratuvar bulguları ise kan glukozu > 250 mg/dl, ketonemi (> 3 mmol/L), asidoz (pH < 7,30), plazma HCO<sub>3</sub> (< 15 mEq/L) şeklindedir [57, 111].

DKA'da tedavi; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmektir [48, 106]. Bu da intravenöz sıvı tedavisi, insülin tedavisi ve potasyum ve fosfat replasmanı ile sağlanmaktadır [111].

#### **1.2.4.1.2. Hiperozmolar hiperglisemik sendrom**

Hiperozmolar hiperglisemik sendrom (HHS); hiperozmolar hiperglisemik nonketotik koma veya hiperglisemik dehidratasyon sendromu olarak da adlandırılmaktadır. İnfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay), gastrointestinal sorunlar, böbrek yetersizliği, endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb), karbonhidrat toleransını bozan bazı ilaçların kullanımı, hiperozmolar hiperglisemik sendrom için hazırlayıcı faktörlerdir [45]. Ketoneminin yokluğu ve asidoz olmaksızın ileri seviyede hiperglisemi (plazma glukoz düzeyi>500mg/dL), dehidratasyon, hiperozmolarite (serum osmolaritesi>330mOsm/kg) ve mental değişiklikler ile karakterize bir komplikasyondur [124, 125]. Mortalite oranı yüksek olup %10-50 seviyesindedir [37] ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur [124]. DKA daha genç popülasyonda gözlenirken, HHS 65 yaş üstü popülasyonda daha sık gözlenir [126]. Bu vakalarda az da olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır [124].

#### **1.2.4.1.3. Laktik asidoz**

Laktik asidoz kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur [48]. Sıklıkla altta yatan ciddi hastalığı bulunan diyabet hastalarında görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir [37]. Laktik asidoz Tip A ve Tip B olarak iki gruba ayrılır. Tip A daha sık görülmekte olup, doku perfüzyonu bozuk hastalarda, hipoksi varken veya yokken oluşabilir. Tip B laktik asidoz ise bazı ilaç, kimyasal, toksik bileşenlere veya laktat birikimine sebep olabilen genetik bozukluklara bağlı oluşur [127, 128]. Laktik asidoz tedavisi için sodyum bikarbonat infüzyonu, alternatif olarak da diğer tamponlar (karbikab, dikloroasetat ve trometamin) kullanılabilir. Metformin; Tip B laktik asidoza yol açmaktadır [129]. Metformine bağlı laktik asidoz insidensi çok düşüktür. Bu vakaların çoğu, aslında metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalardır [48]. Laktik asidozun prognozu oldukça kötüdür. Serum laktat düzeyi 5 mmol/L olanlarda mortalite %75 olup; laktat düzeyi 10 mmol/L

ulaştığında yaşam şansı yok denecek kadar azdır [129].

#### **1.2.4.1.4. Hipoglisemi**

Hipoglisemi, kan glukoz düzeyinin aniden normalin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır ve diyabetin en sık karşılaşılan akut komplikasyonudur [37]. ‘Whipple triadı’ (glisemi <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) hipoglisemi tanısı için yeterlidir. Amerikan Endokrin Cemiyeti’nin 2009 yılı rehberinde hipoglisemi tanısı için glisemi < 70 mg/dl olarak belirlenmiştir [45]. Terleme, anksiyete, palpasyon, konuşmada peltekleşme, koordinasyon bozukluğu ve davranış değişiklikleri hipogliseminin semptomlarıdır [81]. Hipoglisemi; hafif, orta ve ağır olmak üzere üç klinik seviyede görülebilir [125].

Diyabetlilerde, hipoglisemi etkenleri; fazla dozda insülin veya oral antidiyabetik ilaçların alınması, az gıda alınması, artmış aktivite, ilaç değişikliği ve insülin enjekte edilen bölge, alkol tüketimi, kadınlarda menstruasyon, sindirim güçlüğü ve mide boşalmasının gecikmesidir [130, 131]. Hipoglisemi, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi morbiditelere neden olabilir. Hipoglisemi, Tip 1 diyabetli hastaların ölüm sebeplerinin %2-4’ünden sorumludur [132]. Hipoglisemi tedavisinde hastanın bilinci açıksa ve hafif-orta derecede hipoglisemi varsa ağızdan glukoz veya karbonhidrat içeren besinler, bilinci kapalıysa i.v. olarak glukoz içeren solüsyonların verilmesi gerekir [37].

#### **1.2.4.1.5. Kronik komplikasyonları**

Diyabetin kronik komplikasyonları; mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik)), makrovasküler komplikasyonlar (aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar) ve diğer komplikasyonlar (cilt, diyabetik ayak, eklem, kemik, beyni ilgilendiren sorunlar (demans, alzheimer), psikolojik sorunlar, seksüel sorunlar, vs.) olmak üzere üç başlık alt altında incelenebilir [37].

Mikrovasküler komplikasyonlar sıklıkla retina, renal glomerül ve periferik sinirlerde görülmektedir. Bu durum, hiperglisemi kontrol altına alınamadığında körlüğe,

böbrek yetmezliğine ve nöropatiye yol açmaktadır. Ayrıca diyabet makrovasküler komplikasyonlara neden olarak; ateroskleroza şiddetlendirip kalp, beyin ve alt ekstremiteler sorunları oluşturmaktadır. Tüm bu durumlar miyokard infarktüsü, inme ve ekstremiteler amputasyonuna neden olabilir [133]. Tip 1 ve Tip 2 diyabette mikrovasküler komplikasyonlar hiperglisemi ile ilişkili iken; makrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi ile birlikte insülin rezistansı da yer almaktadır [134, 135].

#### ***1.2.4.1.6. Mikrovasküler komplikasyonlar***

##### ***Diyabetik retinopati***

Diyabetik retinopati kronik hiperglisemi veya insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıkların da sürecini etkilediği ilerleyici, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir mikroanjiyopati tablosudur [111, 136]. Diyabet, dünyada körlüğe neden olan ilk üç hastalıktan biridir. En az 15 yıllık diyabetik olguların %2'sinde körlük ve %10'unda ciddi görme kaybı geliştiği bilinmektedir [137]. Diyabetli bir hastada görme kaybına neden olabilecek en önemli göz bulguları diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemidir [138]. Başta hiperglisemi olmak üzere, diyabetik retinopati patogeneğinde heksosamin yolağı, oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, sorbitol, ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE), inflamasyon, renin-angiotensin sistemi, eritropoietin, vasküloendotelial büyüme faktörü (VEGF), büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır [139]. Diyabetik retinopatide en önemli risk faktörü diyabetin süresidir. Tip 1 diyabetli hastalarda 5, 10 ve 15 yılda diyabetik retinopati prevalansı sırasıyla %25, 60 ve 80 olarak bulunmuştur [140]. Diyabetik retinopati prevalansı Tip 2 diyabetiklerde de süre ile artmaktadır; 5 yıldan önce %24-40, 19 yıldan sonra %53-84 oranında diyabetik retinopati saptanmıştır [141]. Sıkı glisemik kontrol ile diyabetik retinopati prevalansında ve klinik şiddetinde anlamlı azalma mevcuttur ve bu azalma glukoz ve kan basıncı kontrolü, sigara tüketiminin azalması ile ilişkilendirilmiştir [138].

### ***Diyabetik nefropati***

Diyabetik nefropati, diyabet varlığında glomerulonefrit düşündürücek herhangi başka bir özellik olmaksızın tespit edilen sürekli albüminüri ( > 300 mg/gün), azalmış glomerüler filtrasyon ve azalmış kan basıncı ile kendisini gösterir [57] ve çoğunlukla intraglomerüler arteriollerin hasarına bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur [111]. Diyabetik nefropati, glomerüler hipertrofi, geçici hiperfiltrasyon, proteinüri, renal fibrozis ve sonuçta glomerüler filtrasyon hızında azalma ile kendini gösterir [122]. Diyabet, kronik böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir. Diyaliz ünitelerinde tedavi gören hastaların %50'si diyabetlidir [37]. Tip 1 diyabetlilerde 5-15 yıl arasında karşımıza çıkar. Diyabetik nefropati tüm diyabetiklerin % 20-40'ında görülür [111]. Tip 1 diyabetlilerin % 30-40'ında, Tip 2 diyabetlilerin ise % 5-10' unda diyabetik nefropatiye rastlanmaktadır [81]. Diyabetli hastaların % 10- 20'si böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir [142]. Diyabetik nefropati gelişimi için hastalığın süresi, glikohemoglobin miktarı ve eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi birçok faktör etki göstermektedir [74].

İdrarda albumin (mg)/kreatinin (g) oranı için kesim noktası <18 mg/g olmalıdır [111]. Bunun üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmektedir. Daha önceleri idrar albumin atılımının 30-299 mg/g bulunması 'mikroalbuminüri', >300 mg/g bulunması ise 'makroalbuminüri' olarak değerlendirilmekteydi. Benzer şekilde 24 saatlik idrarda albumin atılımı <30 mg/g ise normal, 30-299 mg/g ise mikroalbuminüri, >300 mg/g ise makroalbuminüri olarak adlandırılmaktaydı. Bununla birlikte yakın zamanda ADA tarafından, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri tanımlamaları yerine idrarda albumin atılımının kullanılmasını önermiştir. Buna göre 24 saatlik idrarda <30 mg/gün olması normal albumin atılımı, daha yüksek değerlerin ise persistan albuminüri olarak adlandırılması tavsiye edilmektedir [73].

### ***Diyabetik nöropati***

Diyabetik nöropati, nöronları besleyen küçük damar hasarına bağlı motor duyuusal ya da otonomik sinir liflerinin tutulduğu, çoğunlukla aksonal dejenerasyonun hakim olduğu bir komplikasyondur ve diyabetin; periferik ve otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklar bütünüdür [37, 111]. Diyabete bağlı oluşan nöropati üç gruba ayrılır:

Simetrik Distal, Otonom ve Kraniyal nöropati [108]. Diyabetin en sık görülen uzun dönemli komplikasyonlarından biri olan nöropati, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [37]. Küçük çaplı duyu lifleri etkilendiğinde yanma hissi; büyük çaplı duyu lifleri etkilendiğinde iğnelenme, dikenleşme, motor lifler etkilendiğinde güçsüzlük, halsizlik yakınmaları görülür. Otonomik lifler tutulduğunda ise terlemede azalma ya da artma, empotans, idrar retansiyonu, hipotansiyon ya da aritmi gelişebilir [111]. Nöropati, aynı zamanda diyabetik ayak gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür [37]. Nöropati; Tip 2 diyabette tanı anında, Tip 1 diyabette ise hastalığın 5. Yılında değerlendirilmelidir [111]. Diyabetik nöropatinin ilerleyen yıllarda motor liflerinde ve otonom sinir sisteminde yol açacağı hasarlar sonucu, dolaşım bozuklukları, hipotansiyon, mide ve mesane boşalmasında gecikmeler gibi otonom bozukluklar oluşabilir [108]. Nöropatiyi tespit için kullanılan yöntemlere ve popülasyona bağlı olarak diyabetik nöropati prevalansı çalışmalarda %10-90 arasında değişmektedir [143]. İnsidansının ise yaklaşık yılda %2 civarında olduğu bildirilmektedir [144]. Diyabet hastalarında, klinik ve subklinik nöropatinin, değerlendirilen populasyon ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekle beraber %60-70 arasında bulunduğu rapor edilmiştir [145]. Diyabetik ağırlı nöropatinin prevalansı %10-20, diyabetik otonomik nöropatinin prevalansı Tip 1 diyabette %25 ve Tip 2 diyabette %34 olarak rapor edilmiştir [122].

#### **1.2.4.1.7. Diyabetik ayak**

Alt ekstremitelerde sinir hasarı ve\veya periferik damar tıkanıklıkları sonucu oluşan enfeksiyon ülser veya derin dokularda görülen harabiyettir [81]. Diyabetlilerde hem periferik nöropati hem de iskemi sebebiyle ayak ülserleri ve nihayetinde amputasyonlar sık görülür. Çalışmalar, travmatik nedenler dışında, ayak amputasyonuna yol açan sebeplerin %50'sinin diyabetten kaynaklandığını göstermektedir [148]. İlk olarak 1887 yılında Dr. Pryce, bilateral ayak ülserleri olan diyabetik bir vakada, periferik sinir dejenerasyonu ile ayak ülserlerinin ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Daha sonra yapılan birçok çalışma ile, diyabetik ayak ülserlerinin nedenleri ortaya konulmaya çalışılarak önleme stratejileri geliştirilmiştir; ancak son on yılda diyabetik ayak problemleri nedeniyle yapılan amputasyonlarda belirgin bir düşüş sağlanamamıştır [149]. Diyabetik bir hastada diyabetik ayak ülseri gelişme olasılığı yaklaşık %15 kadardır. Ayak ülseri olan diyabetik hastaların hastanede kalış süreleri,

ülseri olmayan diyabetik hastalara nazaran daha uzundur. Amerika’da travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının yaklaşık yarısını diyabetik ayak problemleri oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda 14 yıllık kümülatif alt ekstremitte amputasyon insidansının araştırıldığı bir çalışmada, otuz yaş öncesi tanı alan hastalarda insidans %7,2 iken, daha geç yaşta tanı alan grupta %9,9 saptanmıştır [150].

#### **1.2.4.1.8. Makrovasküler komplikasyonlar**

Diyabet, kardiyovasküler riskin en yüksek olduğu kronik hastalıklardan birisidir [146]. Makrovasküler komplikasyonlar büyük damarlarda meydana gelen değişiklikleri tanımlamak için kullanılır [81]. Kalpte koroner arter hastalığı (KAH) veya iskemik kalp hastalığı (İKH) ve miyokard infarktüsü (MI), periferik arterlerde periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık (SVH-inme) olarak görülür [147]. Diyabetiklerde makrovasküler hastalık gelişiminin temelinde hipergliseminin doğrudan veya dolaylı olarak tetiklediği mekanizmalar sonucu hızlanan ateroskleroz başrolde. Makrovasküler patolojilerde, protein kinaz C, poliol ve hekzosamin yolu aktivasyonları, ileri glikasyon ürünleri, oksidatif stres gibi mikrovasküler komplikasyonlarda da önemli rolü olan mekanizmaların yanı sıra; karbonil stres, endoplazmik retikulum ve nitrojenik stres, renin-anjiyotensin sistemindeki sorunlar, PPAR reseptörlerin vasküler lezyonlar üzerine etkileri, mikro-RNA’lara bağlı değişiklikler, tromboza eğilim ve endotel değişiklikler ile hiperglisemiden bağımsız olarak dislipidemiye neden olan faktörlerin diğer nedenler olabileceğini göstermektedir [146].

#### **1.2.5. DM’un tedavisi**

Diyabet tedavisinde hedef kan glukozunun normal düzeylere indirilmesi ile birlikte mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır. Kilo kontrolü sağlanması ve yanı sıra kan basıncı ve lipit düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol edilmesi gereklidir [37, 151].

Tip 1 diyabet tedavisinin temeli enjeksiyonla insülin replasmanına dayanmaktadır [152]. Tip 2 diyabet tedavisinde ise insülin direncine ve bozulmuş insülin salınımına

karşı kullanılabilecek çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar bulunmaktadır [153]. Hasta eğitimi, diyet, egzersiz, oral antidiyabetikler ve insülin terapisi; diyabetin önlenmesi ve tedavisinin temel basamaklarıdır [154].

#### **1.2.5.1. Eğitim**

Eğitim ile diyabetli bireye hastalığının ne olduğu, hangi belirti ve bulgularla seyredeceği; ideal tedavinin dayandığı esaslar ve uygulanması anlatılmalı; yetersiz tedavide gelişebilecek sorunlar ve önlenmesi ile ilişkili bilgilerle birlikte hastalıkla başedebilmenin yolları öğretilmelidir [155]. Diyabette eğitimin amacı diyabetli hastanın, normal yaşantısını hastalıkla beraber komplikasyonsuz şekilde sürdürebilmesidir. Ayrıca eğitimle hastanın bilgi ve deneyimini artırarak, böylece erken ve geç komplikasyonları önleyerek yaşam kalitesini arttırmaktır [156].

#### **1.2.5.2. Diyet**

Tıbbi beslenme tedavisi, ADA tarafından, diyabet tedavisinin diğer yönleriyle beraber kalori alımının optimal koordinasyonunu tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Hedefler biraz farklı olmakla birlikte, temel olarak, optimal tıbbi beslenme tedavisi bileşenleri, Tip 1 diyabetli ve Tip 2 diyabetli hastalarda aynıdır [155]. Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde diyetisyene sevk edilmesini önermektedir [45]. Diyabetli bireye verilecek öneriler için ilk planda antropometrik ölçümler, sosyal yaşam anamnezi, besin tüketim anamnezi ve tıbbi tedavi gibi parametrelerin bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Toplanan verilerin değerlendirilmesi sonucunda beslenme tanısının belirlenmesi, birey için uygun enerji ve gıda gereksinim düzeyinin saptanması ile birlikte tedaviye başlanır [46]. Doğru beslenme ile HbA1c düzeylerinde tedavide kullanılan çoğu ajanlarla benzer olarak, Tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1, Tip 2 diyabetlilerde %1-2 civarında azalma sağlanabilir ayrıca diyabetli olmayan bireylerde ise kolesterol düzeylerinde 15-25 mg/dl azalma sağlanabileceği gösterilmiştir. Bu şekilde beslenme yönteminin etkinliği başladıktan itibaren 6 hafta ila 3 ay içinde değerlendirilir [48].

#### **1.2.5.3. Egzersiz**

Doğru planlanmış ve düzenli olarak uygulanan bir egzersiz programı, diyabet tedavisinin önemli bir bileşenidir. Bu bileşenle, diyabet olgularında kan şekerinin düzenlenmesi, olası komplikasyonların önüne geçilmesi ya da kontrol altına alınması sağlanabilir [157]. Düzenli egzersiz; kan glukoz kontrolünü ( 8 haftalık egzersiz ile HbA1c düzeyi Tip 2 diyabette ortalama %0,66 düşer ) iyileştirir, insülin direncinin azalmasına ve kilo kontrolüne yardımcı olur, yüksek riskli kişilerde Tip 2 diyabet gelişimini önler ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır [111]. Egzersizin çok aç karına veya yemekten hemen sonra yapılması sakıncalıdır. Diyabetlilerde daha ziyade ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) tercih edilmelidir. Buna karşılık derin suya dalma ve yüksek irtifada yalnız uçuş gibi sporlar tavsiye edilmez [155].

#### **1.2.5.4. Oral antidiyabetik ve insülinomimetik ilaçlar**

Oral antidiyabetik ilaçlar Tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (diyet ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılırlar. Oral antidiyabetik ilaçlar gebelikte kullanılmaz (çoğu kontrendikedir). Başlıca insülin salgılatıcı, insülin duyarlılaştırıcı, insülinomimetik ilaçlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak dört grup antihiperglisemik ilaç vardır [48].

İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar: Pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler (glipizid, gliklazid, glibenklamid, glimepirid, vb.) ve benzer etki mekanizmasına sahip olan ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (repaglinid, nateglinid) yer alır [155].

Sülfonilüreler; etkinlikleri, yıllardır kullanımda olması ve düşük maliyet gibi sebeplerle çok kullanılan oral antidiyabetikler arasında yerini almaktadır. Pankreatik adacık hücrelerinde SUR1 reseptörlerine bağlanarak, ATP duyarlı  $K^+$  kanallarının kapanmasına ve membran depolarizasyonuna neden olur. Böylece, kalsiyum iyonları hücre içine girmekte ve insülin salgılanmaktadır [158]. Monoterapide yaklaşık %1-2 HbA1c düşüşü sağlar [159]. Sülfonilürelerin en sık yan etkisi hipoglisemidir [10]. Hipoglisemi kronik renal yetmezlikte daha da sık görüldüğü için tüm sülfonilüreler GFR < 30ml/dk olduğunda kullanılmaz [158]. Diğer bir istenmeyen etkileri ise kilo

alımıdır [160].

Glinidler ise sülfonilürelele benzer olarak pankreas  $\beta$ -hücrelerinde (farklı reseptör üzerinden) insülin salınımını arttırlrlar [161]. Etki süreleri kısa olduğundan doz aralıkları daha sıktır. Sülfonilürelele nazaran hipoglisemi riski daha hafif olduğundan özellikle yaşlı hastalarda tercih edilebilir [162]. HbA1c seviyesinde %0.5-1.5 oranında düşüşe neden olur [159].

İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar: Biguanid ve tiazolidinedion (TZD veya glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler (metformin) karaciğer düzeyinde, TZD'ler (pioglitozan) ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler [106].

Birçok diyabet kılavuzunda, metformin tedavide ilk ilaç olarak yer almaktadır. Metformin'in primer etkisi, hepatik glukoz üretimini baskılamaktır [163]. Karaciğer glukoz üretiminin baskılanması, metforminin AMP kinaz (AMPK) aktivitesini direk agonistik etkiyle artırması veya hepatik mitokondrial oksidasyonun baskılanması sonucu oluşan daha yüksek AMP/ATP ve AMPK aktivasyonu nedeniyle olabilir. Ayrıca kas glukoz alımını artırarak, insülin duyarlılığı üzerine olumlu etki yaptığı bilinmektedir [158]. HbA1c seviyesinde ise %1-2 oranında düşüşe neden olur [159].

Özetle metformin, gastro intestinal sistemden glukoz girişini sınırlar, hepatik glukoz çıkışını baskılar, periferik dokularda insülinin işlevini potansiyalize ederek glukozun kullanımını artırır. Ayrıca vasküloprotektif etkisi, lipid profiline olumlu etkisi ve kilo kaybını stimüle etmesi gibi etkileri bulunmaktadır [155]. Hiperinsülinemiye engelleyerek paraneoplastik bir enzim olan mTOR aktivasyonunu azalttığı ve kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir [164]. Metforminin en sık yan etkisi bulantı, diyare gibi şikayetlerdir. B12 vitaminin bağırsaktan emilimini bozarak B12 eksikliğine neden olabilir [165]. Ciddi bir yan etkisi olan laktik asidoz görülme sıklığı ise 3:100.000 gibi düşük bir seviyededir [158].

Tiazolidinedion, PPAR $\gamma$  reseptörüne bağlanarak bir dizi gen transaktivasyon reaksiyonu başlatır. Bunun sonucunda özellikle yağ dokuda serbest yağ asidi ve TNF- $\alpha$  salınımı azalırken, adiponektin miktarı artar. Sonuç olarak insülin etkinliği artar [158]. Monoterapi ile HbA1c de %0,4-1,4 düşüş sağlarlar [159]. En önemli yan etkileri kilo artışı, konjestif kalp yetmezliği, anemi, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kemik fraktürlerine yol açmasıdır [155].

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri: Bağırsaktan glukoz absorpsiyonunu; alfa glukozidaz enzimlerini inhibe ederek, böylece kompleks karbonhidratların monosakkaritlere dönüşümünü azaltarak geciktirirler [166, 167]. Bu grup ilaçlar (Akarboz, Miglitol) tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidir, ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanımları zordur [48]. Monoterapi ile HbA1c de %0,5-0,8 düşüş sağlarlar [159].

İnsülinomimetik İlaçlar: Amilin agonistleri ve inkretin bazı tedavi için kullandığımız ilaçlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu artırarak etkili olmaktadır [155].

Amilin analogları: Bir  $\beta$ -hücre hormonu olan amilinin sentetik analogu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde üç kez subkütan enjeksiyon gerektirir [48].

Tip 2 diyabette, inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisi azalır ve glukagon sekresyonu inhibe edilemez. İnkretin bazı ilaçlar olarak adlandırılan, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri ve inkretin yıkılımını azaltarak etki gösteren dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, inkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir. Glukoza bağımlı etki gösterdikleri için monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar [48]. İnkretinmimetikler (GLP-1 agonistleri); Endojen inkretin olan GLP-1'i taklit ederler. GLP-1 reseptör agonistleri (Eksendin-4: Eksenatid, eksenatid LAR, liraglutid), subkütan enjekte edilir. İnkretin artırıcı ajanlar olan DPP-4 inhibitörleri: Endojen inkretinler olan GLP-1 ve GIP'in yıkımını sağlayan DPP-4'ü inhibe ederler (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin), oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir [155].

#### **1.2.5.5. İnsülin tedavisi**

İnsülin, birbirlerine disülfid bağları ile bağlı A ve B zincirlerinden oluşan ve pankreasın  $\beta$ -hücrelerinden salgılanan bir hormondur [168]. İnsülin, glukozun hücre içine girişine aracılık eder, glikojen depolanmasını artırır, hepatik glukoz çıkışını baskılar ve yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder [48]. İnsülin, bazal ve uyarılmış olarak iki farklı şekilde salgılanır. Bazal insülin; açlıkta ve gece boyunca salınır, hepatik glikojenoliz, ketogenezis ve glukoneogenezi inhibe eder. Toplam insülin salgısının

yaklaşık %40'ını oluşturur. Uyarılmış insülin sekresyonu yemek alımı sonucu kan şekeri 80-100 mg/dl üstüne çıktığı zaman, öğünlerin hemen öncesinden 30 dk. sonrasına kadar gerçekleşir ve 2-4 saat içinde serum insülin konsantrasyonları bazal düzeye düşer [168].

Günümüzde tedavi için kullanılan birçok insülin tipi bulunmaktadır. Bunlar hızlı, orta ve uzun etkili olarak ayrıldıkları gibi, insan ve analog insülinler olarak da gruplandırılabilir [37]. Prandiyal (bolus) insülinler; kısa etkili (regüler-kristalize insan) insülinler, hızlı etkili (analog) insülinler (insülin aspartat, lispro, glulisine) ve Bazal insülinler ise orta etkili (NPH) insülinler, uzun etkili analog insülinler (insülin glargine, detemir) şeklindedir [111]. İnsülin tedavisinde amaç fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmektir. Tip 1 diyabet veya LADA hastalarında ve diyet-egzersiz ile kontrol altına alınamayan GDM'lu hastalarda insülin tedavisi zorunludur. Tip 2 diyabet hastalarında ise belirli dönemlerde geçici olarak veya endojen insülinin yetersiz kalması durumunda kalıcı olarak insülin tedavisi gerekebilir [169]. Tip 2 diyabet hastalarında ülkemizde sıklıkla kullanılan yöntem, hızlı ve uzun etkili insülinlerin karışımı kalemle günde 2 defa veya bazal insülinlerin oral antidiyabetlerle birlikte, günde 1-2 defa uygulanmasıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda, günde 3 doz öğünlerden önce hızlı veya kısa etkili insülin ile birlikte günde 1-2 doz uzun etkili (bazal) insülin kullanılır. Tip 1 diyabetli hastalarda oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmamaktadır. Benzer şekilde GDM'lu hastalarda da oral antidiyabetikler kullanılmaz [37]. Genel kullanımda insülinler cilt altına enjekte edilir. Bununla beraber hızlı/kısa etkili insülinler, acil durumlarda intramüsküler ve intravenöz infüzyon şeklinde de verilebilir. Orta/uzun etkili insülinlerin i.v. kullanımı kontrendikedir. İnsülin tedavisi sırasında en sık gözlemlenen yan etkiler; hipoglisemi ve kilo artışıdır [46].

#### **1.2.6. Kapari**

Ülkemizde kapari, kebere, keditırnağı gibi çeşitli isimlerle bilinen Kapari (*Capparis* L.) Capparaceae familyasına ait bir bitkidir. [170, 171]. Dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde doğal olarak yetişen ayrıca kültürü de yapılan çok yıllık çalı formunda bir bitkidir [172, 173]. Bu cinse ait 250 kadar türün bulunduğu bildirilmektedir [174]. Dünyada; Capar (İngiltere), Kabbar (Arap), Alcaparro (İspanya), Gollaro (Pakistan) şeklinde çeşitli isimlerle anılmaktadır [173].

Cronquist (1968) sistemine göre Kapari bitkisinin sınıflandırılması şöyledir:

Classis: Magnoliopsida

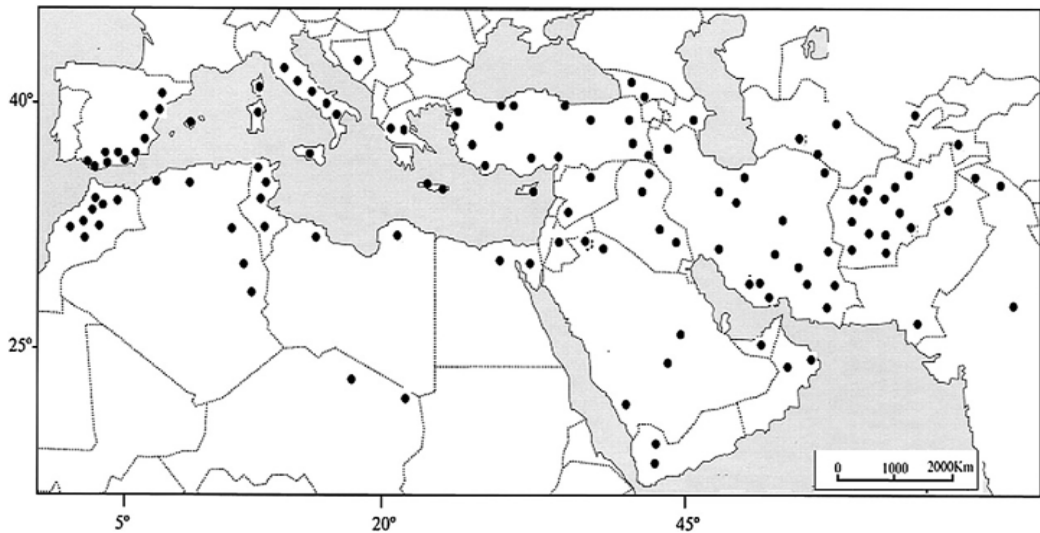
Subclass: Dilleniidae

Ordo: Capparales

Fam: Capparaceae (Kebere otugiller)

Gen: *Capparis* L. (Kebere)

*Capparis* cinsine ait türler küçük çalılıklardır ve boyları 1m'ye kadar uzayabilmektedir. Çok yıllık bu bitki, derin köklere sahiptir, genellikle dikenli ve tüylü yapıdadır [170]. Kaparinin yarı odunsu yapıdaki gövdesi çok sayıda dallı olup, bazı türlerinde stipüller diken formunu almıştır [175, 176]. Bu türlerin koyu renkli yaprakları yuvarlak veya oval şekilli, kenarları düz ve yüzeyi tüylü olabilmektedir [174, 176, 177]. Bu türlerin büyük, gösterişli, beyaz veya pembe renkli olabilen çiçekleri senelik sürgünlerde meydana gelmektedir. Çiçeklerde dört adet çanak yaprak, dört adet taç yaprak ile çok sayıda erkek organ ve bir adet dişi organ bulunmaktadır. Erkek organın filamentleri altta beyaz, uca doğru açık pembe veya koyu viyola renkli olabilmektedir. Ovaryum üst durumlu ve tek karpellidir [175, 176]. Şekil 1.1.'de *Capparis* türlerinin doğal olarak yayılım gösterdiği bölgeler gösterilmiştir [178].



Şekil 1.1. *Kapari* 'nin doğal olarak yayılım gösterdiği bölgeler

Kaynak: Inocenio C, 2006

Akdeniz Havzası'nda, doğuda Hazar Denizi'ne ve kuzeyde Kırım ve Ermenistan'a batıda ise Kanarya Adaları ve Fas'ın Atlantik kıyılarına kadar dağılım gösterir [178, 179, 180, 181]. Kapari, sert çevre koşullarına direnç gösteren ve kurak bölgelerde de yetişen bir bitkidir. Yüksek radyasyon ve sıcaklığın etkilerini azaltan mekanizmalar geliştirmesinin yanında susuzluğa karşı direnç göstermektedir [182, 183, 184].

Dünyada kapari türlerinin büyük çoğunluğu gıda veya tıbbi kullanıma bağlı olarak ilgi çekmektedir. Kapari üretimi 1970'li yıllarda İspanya ve İtalya'da başlamış ve daha sonra Fas'la devam etmiştir [185]. En büyük kapari üreticileri ise Fas, Türkiye'nin başını çektiği İspanya, Yunanistan, Fransa ve İtalya'dır [186, 187]. Dünyada yıllık ortalama 10.000 ton Kapari üretimi yapıldığı (Türkiye; 3.500-4.000 ton, Fas; 3.000 ton) bildirilmiştir. A.B.D. ise dünyadaki en büyük kapari tüketicilerinden biridir [188].

Kaparinin kök, yaprak, tomurcuk, meyve, kabuk ve tohumları antik çağlarda; romatizmaya, baş ağrısına, sindirim sorunlarına ve diş ağrılarına karşı tıbbi olarak kullanılmaktaydı. Kaparinin kök kısmının; eski mısır ve arap tababetinde; böbrek, karaciğer ve mide hastalıklarına ve akrep sokmasına karşı kullanıldığı, yaprak kısmının eski arap toplumunda cilt ve kulak hastalıklarına karşı kullanıldığı, tomurcuk kısmının antik Romada, paralazi tedavisinde etkili bulunduğu, çiçeklerinden erkeklerde ereksiyon stimülasyonu için faydalandığı, meyvelerinin eski yunanda konvülziyona karşı kullanıldığı, tohumlarından eski arap toplumunda dişeti hastalıklarına karşı faydalandığı belirtilmektedir [173].

Günümüzde kaparinin halk tababetinde kullanımı şu şekildedir; Fas'ta *Capparis spinosa*'nın meyveleri diyabet tedavisinde [189], Cezayir'de *Capparis ovata* anti-inflamatuvar olarak, Libya'da *Capparis orientalis* mide ağrılarına karşı, *Capparis aegyptia*'nın meyveleri Mısır'da romatizma, ateş ve baş ağrısına karşı, *Capparis sicula* Bahreyn'de tonik ve ekspekteron olarak, İran'da *Capparis spinosa*'nın kök, meyve ve gövde kısmı diüretik, tonik olarak ayrıca malaryaya karşı [173], Pakistan'da *Capparis decidua*'nın çeşitli kısımları diüretik ve tonik olarak ayrıca romatizmaya, aterioskleroza ve migrene karşı [190], Hindistan'da *Capparis spinosa*'nın tomurcuk ve kökleri çibana karşı, yaprakları şişliklerde yakı olarak, kökleri ateşe, romatizmaya, paralaziye ve diş ağrısına karşı, gövdesi öksürük, astım ve inflamasyon tedavisinde, Çin'de *Capparis micracantha* kökleri ateşe ve ülserle karşı, Filipinler'de *Capparis zeylanica*'nın gövde kısmı kolera ve mide hastalıklarına karşı ve Hawaii'de *Capparis cordifolia*'nın tüm

kısımları kırık kemiklerin tedavisinde kullanılmaktadır [173].

Kapari bitki ve meyveleri önemli bir protein kaynağı olarak kabul edilmektedir. Kapari bitkileri aynı zamanda bahçe düzenlenmesi, erozyon kontrolü ve hayvan beslenmesinde de kullanılmaktadır [170, 186].

### ***Capparis* türlerinde görülen önemli bazı biyolojik aktiviteler;**

**Antioksidan aktivite:** Kapari bitkisinin tomurcuk kısmında lipit, alkaloit, glukokaperin gibi glukozinolatlar ve antioksidan özelliği bulunan flavonoit ve diğer polifenoller bulunur. Rutin ise en sık rastlanan flavonoittir [191]. Kapari ekstrelerinin hidrojen donörü olarak görev yaptığı, lipit radikallerle reaksiyon vererek antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca metanolik ekstraktın demir oto-oksidadasyonunu artırarak ferröz demiri ferrik hale getirerek hidroksil radikali oluşumunu engellediği, *Capparis spinosa*'nın antioksidan etkisinin de benzer olarak sahip olduğu fenollerden kaynaklandığı gösterilmiştir [192]. *Capparis ovata*'nın antioksidan özelliğininde guaiakol, 4-vinil guaiakol, timol ve vanillin gibi fenolik bileşiklere bağlı olabileceği söylenebilir [193, 194].

*Capparis spinosa*'nın metanol ekstresi önemli derece antioksidan etki göstermektedir [192, 195]. 100 ve 1000 g/ml konsantrasyonundaki ekstreler, lipit peroksidasyonunu %71,5 ve %90 oranında inhibe etmiştir. Metanol ekstresinin göstermiş olduğu bu antioksidan aktivite, yüksek orandaki fenolik içeriğe bağlanmaktadır [192, 196]. Kapari tomurcuklarının ekstresi doza bağımlı olarak, pişirilmiş kırmızı ette oto-oksidadasyonu inhibe etmektedir. Bu koruyucu etki zengin fenolik bileşikler, tokoferoller ve karotenoidlere bağlanmaktadır [173].

*Capparis spinosa*'nın toplam fenolik bileşiklerin miktarının 1151,6-2243,96 mg 100 g<sup>-1</sup>FW arasında, rutin miktarının 150,62-732,61 mg 100 g<sup>-1</sup>FW arasında, toplam tokoferol miktarının 700,23-2555,4 µg 100 g<sup>-1</sup>FW arasında, β-karoten miktarının ise 84,8- 805,71 µg 100 g<sup>-1</sup>FW arasında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu örnekler farkedilir miktarda C vitamini içermektedir [197].

*Capparis spinosa*'nın tomurcuklarının etanol ekstresinde bulunan kersetin ve kamferol, güçlü antioksidan özellik göstermektedir [198]. Ayrıca *Capparis spinosa*'nın yapraklarının metanol ekstresi de fenolik içeriğine bağlı olarak antioksidan etki

göstermektedir [199]. *Capparis ovata*'nın talasemi hastalarında demir oksidatif stresine karşı etkili olduğu gösterilmiştir [200]. *Capparis ovata*; antioksidan, hipolipidemik ve antihepatotoksik etki gösteren lipitler, alkaloidler, flavonoidler ve polifenoller içermektedir [201, 202, 203]. *Capparis grandiflora*'nın kloroform ve etanol ekstraktlarının askorbik asitle karşılaştırılması sonucu doza bağımlı olarak artan antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur [204].

**İmmünostimülan ve antitümoral aktivite:** *Capparis zeylanica*'nın analjezik ve antipiretik etki göstermesinin yanı sıra yapraklarından elde edilen ekstresi ise immünostimülan etki göstermektedir. *Capparis zeylanica*, hem spesifik hem de non-spesifik immün mekanizmaları stimüle etmektedir [205, 206]. *Capparis spinosa*'nın tomurcuklarından elde edilen metanol ekstresinin, herpes simplex virüs Tip 2'nin çoğalmasını baskıladığı ve interlekin-12, interferon- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir [198]. *Capparis spinosa*'nın tohumlarının tümör hücrelerine karşı antiproliferatif etki gösterdiği, antifungal ve HIV-1 reverse transkriptazı inhibe ettiği bildirilmiştir [207]. *Capparis sikkimensis*'in köklerinde *in vitro* tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyen bir madde izole edilmiştir [208]. Hamsterlerin ağız mukozasında kimyasal olarak oluşturulan karisnogenezi, kaparilerin içerdikleri bazı karotenoidlerin engellediği gösterilmiştir [209]. Tokoferoller, kansere karşı koruyucu olarak önemli bir rol oynamaktadır [210]. Fenolik bileşiklerin de, anti-tümör etkileri vardır [211]. *Capparis zeylanica*'nın 150-300mg/kg dozunun nötrofil adezyonunu artırdığı, koyun eritrositlerine karşı humoral immün cevapta artış oluşturduğu, siklofosfomitle oluşturulan immünsüpresyonu önleyerek immünstimülan rol oynadığı gösterilmiştir [205].

**Hepatoprotektif aktivite:** *Capparis spinosa*'nın kök ekstresinin, CCl<sub>4</sub> ile oluşan hepatoksisiteye bağlı olarak yükselen serum enzim seviyelerini inihibe ettiği gösterilmiştir [212]. *Capparis spinosa*'nın etkisi muhtemelen, antioksidan etkisine bağlı olarak karaciğer hücrelerinin membranlarını yenilemesi ve permabilitelerini düzeltmesi ile ilgilidir. *Capparis brevispina*'nın gövdesinin etanol ekstresinin, parasetamola bağlı hepatotoksiteyi azalttığı bildirilmiştir [213]. *Capparis decidua*'nın etanol ekstresinin, hepatotoksik etkileri azalttığı ve asetamite bağlı olarak indüklenmiş SGPT (serum glutamat pirüvat transaminaz), SGOT (serum glutamik oksaloasetik transaminaz) ve ALP (alkaline fosfataz) enzimlerinin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir [214].

*Capparis sepiaria*'nın gövdesinin alkol ekstresinin, CCl<sub>4</sub>'e bağı hepatotoksitede etki gösterdiği bildirilmiştir [215]. Burada hepatoprotektif etkinlik 100 mg/kg dozda görülmüştür. Aynı şekilde *Capparis sepiaria*'nın yaprak kısımlarının da hepatoprotektif etkisi gösterilmiştir [216].

**Antimikrobiyal aktivite:** *Capparis grandiflora*'nın köklerinin; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumillus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* gibi çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda çeşitli çözücülerle yapılan kök ekstralarının bakteriyel büyümeyi inhibe ettiği görülmüştür [217]. *Capparis decidua*'nın *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal etkileri olduğu görülmüştür. En çok *C. albicans*'ın etkilendiği sonra *S. aureus*, *P. mirabilis* ve *E. coli*'nin etkilendiği görülmüştür [218]. *Capparis spinosa* ekstralarının, *Plasmodium falciparum*'a karşı potansiyel etkilere sahip olduğu değerlendirilmiştir [198]. *Capparis decidua*'nın tohumları; *Vibrio cholera*'ya karşı kuvvetli inhibitör etki göstermektedir [219]. *Capparis tomentosa*'nın çeşitli konsantrasyonlardaki ekstralarının *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'e karşı potansiyel etkileri rapor edilmiştir [220]. *Capparis spinosa*'nın timol içeren yaprak yağının antibakteriyel etki göstermektedir [221]. Timol aynı zamanda etkili bir fungusit olarak bilinmektedir. Ayrıca timol, antiseptik ve antiplak özellik de göstermektedir [222]. *Capparis zeylanica*'nın köklerinin etanol, su, petroleum eter ekstraları *in vitro* antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir [223]. Bu etkilerin kutarner amonyum grubu (özellikle uzun alkil zinciri içeren) ve glukosinolatlara bağı olarak meydana geldiği değerlendirilmektedir [173]. *Capparis decidua* kökleri, *Capparis spinosa*'nın köklerinin etanol ekstresi, *Capparis zeylanica*'nın köklerinin etanol, su, petroleum eter ekstraları ve *Capparis grandiflora*'nın yapraklarının etanol ekstralarının antihelmentik etkileri olduğu rapor edilmiştir. Tannin içeren kapari ekstralarının antihelmentik etkiden sorumlu olabileceği değerlendirilmektedir [197].

**Antiaterosklerotik aktivite :** *Capparis decidua*'nın meyve ve sürgünlerinin ekstraları, antiaterosklerotik etki gösterdiği ve plak oluşumunu engellediği bildirilmiştir [224]. *Capparis spinosa*'nın etanol ekstresi, sistemik sklerozisde, fibroblast proliferasyonu ve tip 1 kollajen üretimini etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir [225]. *Capparis spinosa*'nın sulu ekstresi, kolesterol biyosentezini azaltmada görev alır

[226]. Hiperlipidemili yetişkenler, *Capparis decidua*'nın ham meyvelerini tüketmelerine bağı olarak plazma trigliserit, toplam lipit, ve fosfolipit konsantrasyonlarında azalma olduğı saptanmıştır [203]. Bu etkinin, vitamin, alkaloitler, fenolik bileşikler ve özellikle flavonoitlere bağı olduğı düşünölmektedir [173].

**Anti-inflamatuar, antipiretik, analjezik ve antitrombotik etkileri;** Kapari ekstreleri, sıçanlarda karragene bağı ödemde kuvvetli anti-inflamatuar etki göstermiştir [228]. *Capparis spinosa* ve *Capparis decidua*'nın ekstrelerinin anti-inflamatuar etkisi bulunmuştur [228]. Ayrıca *Capparis decidua*'nın antipiretik özelliğı olduğı fakat her ikisinin de analjezik özelliklerinin olmadığı gösterilmiştir [228]. *Capparis zeylanica*'nın yaprak ekstreleri analjezik ve antipiretik etki göstermektedir [206]. *Capparis ovata*'nın metanol ekstreleri ile yapılan çalışmalarda analjezik etkisi ile anti-inflamatuar ve antitrombotik etkileri gösterilmiştir [229, 230].

**Antidiyabetik aktivite:** *Capparis aphylla*'nın kök kısmından elde edilen metanol ekstresinin antihiperglisemik, antioksidan ve lipid düşürücü etki potansiyeli olduğı STZ'e bağı diyabeti olan sıçanlarda ortaya konmuştur [231].

*Capparis moonii* ile yapılan bir çalışmada meyvelerden izole edilen iki yeni gallotannin türünün insülinomimetik etkisi değerlendirilmiştir. Bunların glukozun hücre içine alımını arttırdığı bunu insülin reseptör fosforilasyonu, GLUT-4 gen ekspresyonu yaparak sağladığı gösterilmiştir [232].

*Capparis zeylanica* yaprak ekstresi ile yapılan bir çalışmada,  $\alpha$ -glukosidaz aktivitesi gösterilmiştir [233]. Alloksana bağı diyabet oluşturulan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, *Capparis decidua*'nın diyabette oksidatif stresi azalttığı ve antidiyabetik potansiyeli olabileceğı ortaya konmuştur [234].

Yapılan başka bir çalışma ile *Capparis spinosa*'nın meyvelerinin etanol ekstresinin 200 ve 400 mg/kg dozunun (oral yolla) 28 gün boyunca STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara verilmesi sonucu hipoglisemik etkisi olduğı ortaya konmuştur [235].

STZ'ye bağı diyabet oluşturulan sıçanlarda rutin (100 mg/kg'dan 45 gün süresince) uygulandığında açlık plazma kan şekerinde düşme, plazma insülin düzeyinde artma, lipit peroksidasyon ürünlerinde azalma ile birlikte enzimatik ve non-enzimatik antioksidan düzeylerinde artış olduğı gösterilmiştir [236].

#### 1.2.6.1. *Capparis ovata* desf.

*Capparis ovata* genel olarak Türkiye, Yunanistan, Kıbrıs ve Hindistan'ın kurak bölgelerinde bulunmaktadır [237]. *Capparis ovata*, tüketimiyle 341 kcal enerji sağladığı için iyi bir enerji kaynağıdır, bunun yanında B1, B2, C vitaminlerini ve niasini yaklaşık olarak 0.02, 0.03, 5 ve 8.8 mg 100 g<sup>-1</sup> oranında içermektedir [197]. *Capparis ovata*'da arginin ve aspartik asit belirgin oranda tespit edilmiştir [200]. *Capparis ovata*'nın meyvelerinde ortalama yağ asidi miktarları ise; oleik (39.64%), palmitik (9.85%), stearik (2.38%), linoleik (21.38%) ve linolenik asit (0.43%) şeklindedir [193, 238].

Glukosinolatlar, *Capparis ovata*'nın çiçek tomurcukları ve meyvelerinde bol miktarda bulunmaktadır. Hem *Capparis ovata*'nın hem de *Capparis spinosa*'nın genç sürgünleri ve çiçek tomurcuklarında çeşitli glukosinolat bileşikleri belirlenmiş olmakla birlikte başlıca glukosinolat olarak glukokaperin bulunmaktadır [239].

*Capparis ovata*'nın tomurcuk yağındaki başlıca uçucu bileşikler ise; benzil alkol (%20,4), furfural (%7,4), etanal metil pentiasetal (%5,9), 4-vinilguaiakol (%4,5), timol (%5,1), oktanoik asit (%4,8) ve metilizotiosiyanat (%4,5) şeklindedir. *Capparis ovata*'nın yapraklarında bulunan uçucu bileşikler ise; metilizotiosiyanat (%20), timol (%15,5), 4-vinilguaiakol (%4,3), hekzil asetat (%3,6), trans-tiaspirin (%2,6) şeklindedir [201]. Çeşitli çalışmalarla *Capparis ovata*'dan izole edilen bileşikler; Neoglukobrasisin, 4-metoksiglukobrasisin, glukoberin, sinigrin, 1-metoksi-3-indolilmetil glukobrasisin, glucokaperin, benzil alkol, furfural, etanal metil pentiasetal, 4-vinil guaiaiol, timol, oktanoik asit, metilizotiosiyanat, hekzil asetat, trans-tiaspirin şeklindedir [197].

*Capparis ovata* bitkisi denizden 250-300 m yükseklikten başlayarak Türkiye'nin kuzey doğusunda 1500-1600 m'ye kadar yayılış göstermektedir. *Capparis ovata* türü, *Capparis spinosa*'ya göre daha yatık bitkilerdir ve genellikle yerde yuvarlak kümeler şeklinde bulunmaktadır. Bazen 20-30 cm yukarıya doğru büyüyen filizleri vardır. Bitki tüylüdür, özellikle yeni sürgünler daha tüylü yapıdadır. Gösterişli ve güzel görünümlü çiçekleri tek tek bulunmaktadır [240].

Kapari, Türkiye florasında iki tür ile temsil edilmektedir. Bu türler *Capparis spinosa* L. ve *Capparis ovata* desf.'dir [240].

Bu türlerin her birinin de üç varyetesi bulunmaktadır. Bunlar;

*C. spinosa* var. *spinosa*, L.

*C. spinosa* var. *inermis* Turra.,

*C. spinosa* var. *aegyptia* Bois,

*C. ovata* var. *palaestina* Zoh.,

*C. ovata* var. *herbacea* Zoh.,

*C. ovata* var. *canescens* Heywood.'dir [241].

#### **1.2.6.1.1. *Capparis ovata* var. *palaestina* zoh.**

Yaprakları eliptik veya obovat, sık sık ya da az tüylü ve genellikle kısa sert şekilde ve zigomorfik çiçeklidir (alt petaller, üst petallere göre daha uzun). Gövdesi beyaz, her kısmı grimsi beyaz görünüşte sık tüylü, ginofor alt kısmı tüysüz, yapraklar 15-30(-25) x 10-20(-25) mm'dir [242].

#### **1.2.7. Alloksan ile deneysel diyabet modeli**

Deney hayvanlarında kimyasal yolla diyabet oluşturmak amacıyla sıklıkla Streptozotocin (STZ) ve alloksan adlı kimyasal maddeler kullanılmaktadır. Bu maddelerin yüksek dozları Tip 1 diyabete sebep olurken, düşük dozları ise  $\beta$ -hücre kitlesinin kısmen azalmasına sebep olur ve ketozise eğilimli olmayan orta derecede bir insülin eksikliği oluşur [243].

**Alloksan [2,4,5,6(1H,3H)-pyrimidinetetrone];** sıklıkla monohidrat yapısında olan suda kolayca eriyen ürik asit türevi antineoplastik bir ajandır. Toz şeklinde 2-8 °C'de, çözelti şeklinde ise 4°C'nin altında saklanmalıdır [244]. Alloksanın gösterdiği toksik etki, özellikle pankreasın  $\beta$ -hücreleri üzerinde görülmektedir. Temelde insülin salınımını inhibe ederken, daha yüksek dozlarda  $\beta$ -hücre nekrozuna neden olur. Alloksanın etkileri glukoreseptörler için onunla yarışan glukoz tarafından engellenebilir [243]. Alloksan,  $\beta$ -hücre etkinliğinin devamı için gerekli olan hekzokinaz, protein kinaz ve sülfidril enzimleri üzerinde etki gösterir. Alloksan'ın  $\beta$ -hücre üzerindeki toksisitesi ise glukokinaz enzimine yapmış olduğu inhibisyona bağlıdır [245]. Serbest radikallere bağlı oluşan hasara neden olması ve mitokondriyal transportu inhibe ederek hücre içi

pH yüksekliğine bağılı hücre ölümüne neden olması, Alloksanın diğeri etki mekanizmalarıdır [243, 246].

**Alloksan ve STZ arasındaki farklar:** Alloksan ile daha yüksek kan şekeri düzeyleri saptanır, STZ'in trifazik yanıtı 1 saat daha geç ortaya çıkar, alloksan ile ketozis daha sıktır, STZ'in onkojenik etkisi ile uzun dönemde kan şekeri düşmesi gözlenebilir, STZ ile nöropati daha şiddetlidir [243].

**Farelerde alloksanla diyabet oluşturulması:** 18 saat aç bırakılan farelere 150 mg/kg dozda, distile su veya serum fizyolojikte (%0.9 NaCl) çözölmüş alloksan periton içi yolla uygulanır. Bu uygulama 48 saatte bir toplam üç kez tekrarlanır. Sonuç olarak her bir fareye toplam 450 mg/kg alloksan uygulanmış olur. Son uygulamadan yedi gün sonra fareler 18 saat aç bırakılarak kan şekeri seviyeleri ölçölür (sıfırncı saat), 180 veya 200 mg/dL üzerinde açlık kan şekeri değeriine sahip olanlar diyabetli olarak kabul edilerek çalışmaya başlanır. Enjeksiyon alanında uygulama sonrası alloksan solüsyonunun peritondan sızmasına bağılı olarak pempe bir renk oluşabilir. Uygulama serisi sonucunda farelerin bir kısmının ölmesi veya diyabet gelişmemesi sebebiyle, deneyde kullanılacak fare sayısının en az %30 fazlası ile çalışmaya başlamak yararlıdır [247, 248, 249, 250] .

## 2. YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. Deney bitkileri

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Batman ili kırsalından toplanan *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisi, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalında tür teşhisi yapılmıştır. Toplanan örnekler için hazırlanan herbaryum örnekleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (AEF)'de saklanmaktadır (AEF 26797, AEF 26798).

#### 2.1.2. Kullanılan kimyasal madde, araç ve gereçler

##### 2.1.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler

|                                                         |                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------|
| Alloksan.....                                           | Sigma-Almanya     |
| Etanol .....                                            | Sigma-Almanya     |
| Metanol .....                                           | Sigma-Almanya     |
| Serum fizyolojik.....                                   | Polifarma-Türkiye |
| Glibenklamid.....                                       | Nobel-Türkiye     |
| Mueller-Hinton Agar (1.05437).....                      | Merck-Almanya     |
| Mueller-Hinton Broth (1.10293).....                     | Merck-Almanya     |
| Mueller-Hinton Agar + Glucose + metilen mavisi.....     | Himedia-Hindistan |
| RPMI Medium(R7755).....                                 | Sigma-Almanya     |
| Nutrient Agar (1.05450).....                            | Merck-Almanya     |
| Malt Ekstresi Agar(1.05398).....                        | Merck-Almanya     |
| 2,3,5- Trifeniltetrazolium klorit solüsyonu (9314)..... | Fluka-Almanya     |
| Fizyolojik Tuzlu Su(1.06404).....                       | Merck-Almanya     |
| Dimetil sülfoksit.....                                  | Merck-Almanya     |

|                                                                   |                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|
| MOPS [3-(N-morpholino) propanesülfonik asit].....                 | Sigma-Almanya  |
| TTC (2,3,5-Trifenil-tetrazolium klorit).....                      | Sigma-Almanya  |
| Rutin hidrat.....                                                 | Sigma-Almanya  |
| Asetonitril.....                                                  | Sigma-Almanya  |
| Formik asit.....                                                  | Sigma-Almanya  |
| Nikotinik asit.....                                               | Progen-Türkiye |
| Tannik asit.....                                                  | Progen-Türkiye |
| Kumarin.....                                                      | Progen-Türkiye |
| p-hidroksisinnamik asit.....                                      | Progen-Türkiye |
| Askorbik asit.....                                                | Sigma-Almanya  |
| Kersetin.....                                                     | Sigma-Almanya  |
| Alfa tokoferol.....                                               | Sigma-Almanya  |
| Spermidin.....                                                    | Sigma-Almanya  |
| Asetilsalisilik asit.....                                         | Sigma-A.B.D.   |
| DPPH (2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil).....                          | Sigma-A.B.D.   |
| Butil hidroksitoluen (BHT).....                                   | Sigma-A.B.D.   |
| ABTS (2,2' - azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit))..... | Sigma-A.B.D.   |
| Potasyum persülfat ( $K_2S_2O_8$ ).....                           | Merck-Almanya  |
| Trolox.....                                                       | Sigma-A.B.D.   |
| Folin-Ciocalteu ayırıcı.....                                      | Sigma-A.B.D.   |
| Sodyum karbonat ( $Na_2CO_3$ ).....                               | Merck-Almanya  |
| Gallik asit.....                                                  | Merck-Almanya  |
| Metformin.....                                                    | Merck-Almanya  |
| Sodyum nitrit ( $NaNO_2$ ).....                                   | Merck-Almanya  |
| Alüminyum klorür ( $AlCl_3$ ).....                                | Merck-Almanya  |
| Sodyum hidroksit ( $NaOH$ ).....                                  | Merck-Almanya  |

Sodyum klorür (NaCl).....Riedel-de Haen-Almanya  
Distile su

#### **2.1.2.2. Kullanılan cihazlar, araç ve gereçler**

Hassas terazi .....Ohaus pioneer-A.B.D.  
Buzdolabı.....Profilo-Türkiye  
Otomatik pipetler.....Eppendorf-İngiltere  
Vortex.....Heildoph-Rusya  
Kan şekeri Ölçümü Cihazı.....Accu-Chek Performa  
Nano Kan Glikoz Monitörü-İsviçre  
Çalkalayıcı su banyosu.....Memmert-Almanya  
Ultrasonik banyo.....Sonorex-Almanya  
Etüv.....Memmert-Almanya  
Spektrofotometre.....Varian Cary 300 Bio-A.B.D.  
Spektrofotometre.....Spectramax Molecular Devices INC-A.B.D.  
Öğütücü değirmen.....Bosch MKM 6000-Almanya  
Isıtıcı manyetik karıştırıcı.....Heidolph-Rusya  
Liyofilizatör.....Christ Gama 2-16 LSC-Almanya  
Rotary evaporator (WB2000).....Heidolph-Rusya  
Derin dondurucu.....Nuair-A.B.D.  
Steril enjektör (5, 10 ml).....Hayat-Türkiye  
Steril insülin enjektörü (1 ml).....Hayat-Türkiye  
Eppendorf tüp (1,5,2 ml).....Eppendorf-İngiltere  
YBSK kolonu Discovery HS C<sub>18</sub> (15cmx 4.6mm, 5µm).....Sigma-Almanya  
Santrifüj Sigma 4K15 10740.....Sigma-Almanya

### **2.1.2.3. Kullanılan besiyeri ve çözeltiler**

#### **Mueller-Hinton Agar**

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Meat infüzyon     | 2,0 g/L;  |
| Kazein hidrolizat | 17,5 g/L; |
| Nişasta           | 1,5 g/L;  |
| Agar-agar         | 13,0 g/L. |

#### **Mueller-Hinton Broth**

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Meat infüzyon     | 2,0 g/L;  |
| Kazein hidrolizat | 17,5 g/L; |
| Nişasta           | 1,5 g/L   |

#### **Mueller-Hinton Agar + Glukoz + metilen mavisi**

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Meat infüzyon     | 2,0 g/L;  |
| Kazein hidrolizat | 17,5 g/L; |
| Nişasta           | 1,5 g/L;  |
| D-Glukoz          | 20 g/L;   |
| Metilen mavisi    | 500 µg/L; |
| Agar-agar         | 13,0 g/L. |

#### **RPMI Medyum (g/L)**

##### **Anorganik Tuzlar**

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| Kalsiyum Nitrat • 4H <sub>2</sub> O | 0,1     |
| Magnezyum Sülfat (anhidr)           | 0,04884 |
| Potasyum Klorit                     | 0,4     |
| Sodyum Klorit                       | 6       |

|                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| Sodyum Fosfat Dibazik (anhidr)       | 0.8     |
| Süksinik Asit 6H <sub>2</sub> O • Na | 0,1     |
| Süksinik Asit (serbest asit)         | 0,075   |
| Amino Asitler                        |         |
| L-Arginin                            | 0,2     |
| L-Asparajin (anhidr)                 | 0,05    |
| L-Aspartik Asit                      | 0,02    |
| L-Sistein 2HCl                       | 0,0652  |
| L-Glutamik Asit                      | 0,02    |
| Glisin                               | 0,01    |
| L-Histidin                           | 0,015   |
| Hidroksi-L-Prolin                    | 0,02    |
| L-Izolösin                           | 0,05    |
| L-Lösin                              | 0,05    |
| L-Lizin HCl                          | 0,04    |
| L-Metiyonin                          | 0,015   |
| L-Fenilalanin                        | 0,015   |
| L-Prolin                             | 0,02    |
| L-Serin                              | 0,03    |
| L-Treonin                            | 0,02    |
| L-Triptofan                          | 0,005   |
| L-Tirozin                            | 0,02    |
| L-Valin                              | 0,02    |
| Vitaminler                           |         |
| D-Biyotin                            | 0,0002  |
| Kolin Bitartarat                     | 0,00544 |

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| Folik Asit                       | 0,001    |
| myo-Inositol                     | 0,035    |
| Niasinamid                       | 0,001    |
| p-Aminobenzoik Asit              | 0,001    |
| D-Pantotenik Asit (hemikalsiyum) | 0,00025  |
| Piridoksin • HCl                 | 0,001    |
| Riboflavin                       | 0,0002   |
| Tiamin • HCl                     | 0,001    |
| Vitamin B12                      | 0,000005 |
| Diğer                            |          |
| D-Glukoz                         | 2        |
| Glutasyon                        | 0,001    |
| Fenol Kırmızı • Na               | 0,00318  |
| Ek                               |          |
| L-Glutamin                       | 0,3      |
| Sodyum Bikarbonat                | 2        |

#### **Nutrient Agar (1.05450)**

|               |          |
|---------------|----------|
| Pepton (meat) | 5,0 g/L; |
| Meat ekstresi | 3,0 g/L; |
| Agar-agar     | 12,0 g/L |

#### **Malt Extract Agar (1.05398)**

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Malt ekstresi    | 30,0 g/L; |
| Pepton (soymeal) | 3,0 g/L;  |
| Agar-agar        | 15,0 g/L  |

### **2,3,5- Trifeniltetrazolium klorit solüsyonu (9314)**

|                                         |        |
|-----------------------------------------|--------|
| 2,3,5- Trifeniltetrazolium klorit (TTC) | 1 gram |
| Distile su                              | 10 ml  |

### **Fizyolojik Tuzlu Su**

|                      |        |
|----------------------|--------|
| NaCl (Merck 1.06404) | 0,85 g |
| Distile Su           | 100 m  |

### **2.1.3. Deney hayvanları**

Bu çalışmada İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM)’nden temin edilen 25-28 g ağırlığında 8-10 haftalık BALB-c dişi fareler kullanılmıştır. Hayvanlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüne ayarlanmış  $22 \pm 1$  °C sıcaklığındaki ve %50-60 nem oranındaki iyi havalandırılan odalarda barındırılmıştır. Fareler beşerli gruplar halinde günlük altları temizlenen ayrı kafeslere konulmuş ve *ad libitum* olarak standart yem pelletleri ve çeşme suyu verilmiştir. Her çalışma öncesi hayvanlar, çalışma prosedürü gereği 18 saat aç bırakıldı. Hayvan deneyleri için İstanbul Medipol Üniversitesi (Karar No:38828770-604.01.01-E.5775, 25.04.2016) tarafından Etik Kurul Onayı alınmıştır.

## **2.2. Yöntem**

### **2.2.1. *C. ovata* var. *palaestina* ekstrelerinin hazırlanması**

#### **2.2.1.1. Bitki materyali**

*Capparis ovata* var. *palaestina* Zoh. (Capparidaceae) bitkisi Temmuz-Ağustos 2015 tarihlerinde, bu türün çiçekli ve meyeli zamanlarında, Batman’da araziye çıkılmak suretiyle toplanılmıştır. Bu türün tomurcuğuna ve meyvesine ait herbaryum örnekleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu’nda saklanmaktadır (Herbaryum No:26797 - No:26798).

#### **2.2.1.1.1. Morfolojik inceleme**

##### ***Capparis spp. (Capparaceae):***

Dikenli yada dikensiz, dağınık çalı formundadır. Çiçekleri gösterişli, 4 sepal, 4 petal, çok sayıda stamenli, ve ovaryum tabanında sap, meyve zamanı uzamış şekildedir. Meyve üzüme benzer, çok tohumlu kapsül şeklindedir [242].

##### ***Capparis ovata* desf. var. *palaestina* zoh.:**

Yaprakları eliptik veya obovat, sık sık yada az tüylü ve genellikle kısa sert şekilde, ve zigomorfik çiçeklidir (alt petaller, üst petallere göre daha uzun). Gövdesi beyaz, her kısmı grimsi beyaz görünüşte sık tüylü, ginofor alt kısmı tüysüz, yapraklar 15-30(-25) x 10-20(-25) mm'dir [242].

#### **2.2.1.2. Ekstrelerin hazırlanması**

##### **2.2.1.2.1. Tomurcuk-sulu ekstresi**

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcukları açık havada, gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulmuş olan tomurcuklar bir değirmen (Bosch MKM 6000) yardımıyla ince toz halinde öğütülmüştür. Toz edilmiş numuneler, manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001) yardımıyla su ile ekstre edilmiştir (100 g numune, 350 ml x 3). Ekstre işlemi 3 gün devam etmiştir. Elde edilen sulu ekstresi -40°C soğuklukta derin dondurucuda dondurulduktan sonra, liyofilize edilmiştir (Christ Gama 2-16 LSC).

##### **2.2.1.2.2. Tomurcuk-metanol ekstresi**

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcukları açık havada, gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulmuş olan tomurcuklar bir değirmen (Bosch MKM 6000) yardımıyla ince toz halinde öğütülmüştür. Toz edilmiş numuneler, manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001) yardımıyla metanol ile ekstre edilmiştir (100 g numune, 350 ml x 3). Ekstre işlemi 3 gün devam etmiştir. Elde edilen metanol ekstresi döner evaporatör (Heidolph WB2000) yardımıyla distillenmiştir.

#### **2.2.1.2.3. Tomurcuk-etanol ekstresi**

*Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin tomurcukları açık havada, gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulmuş olan tomurcuklar bir değirmen (Bosch MKM 6000) yardımıyla ince toz halinde öğütülmüştür. Toz edilmiş numuneler, manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001) yardımıyla etanol ile ekstre edilmiştir (100 g numune, 350 ml x 3). Ekstre işlemi 3 gün devam etmiştir. Elde edilen etanol ekstresi döner evaporatör (Heidolph WB2000) yardımıyla distillenmiştir.

#### **2.2.1.2.4. Meyve-sulu ekstresi**

*Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin meyveleri açık havada, gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulmuş olan meyveler bir değirmen (Bosch MKM 6000) yardımıyla ince toz halinde öğütülmüştür. Toz edilmiş numuneler, manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001) yardımıyla su ile ekstre edilmiştir (100 g numune, 350 ml x 3). Ekstre işlemi 3 gün devam etmiştir. Elde edilen sulu ekstresi ise -40°C dolaplarında dondurulduktan sonra, liyofilize edilmiştir (Christ Gama 2-16 LSC).

#### **2.2.1.2.5. Meyve-metanol ekstresi**

Kurutulmuş olan *Capparis ovata* var. *palaestina* meyveleri bir değirmen (Bosch MKM 6000) yardımıyla ince toz halinde öğütülmüştür. Toz edilmiş numuneler, manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001) yardımıyla ayrı ayrı metanol ile ekstre edilmiştir (100 g numune, 350 ml x 3). Ekstre işlemi 3 gün devam etmiştir. Elde edilen metanol ekstresi döner evaporatör (Heidolph WB2000) yardımıyla distillenmiştir.

#### **2.2.1.2.6. Meyve-etanol ekstresi**

*Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin meyveleri açık havada, gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulmuş olan meyveler bir değirmen (Bosch MKM 6000) yardımıyla ince toz halinde öğütülmüştür. Toz edilmiş numuneler, manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001) yardımıyla etanol ile ekstre edilmiştir (100 g numune, 350 ml x 3). Ekstre işlemi 3 gün devam etmiştir. Elde edilen etanol ekstresi döner evaporatör (Heidolph WB2000) yardımıyla distillenmiştir.

## **2.2.2. In vivo çalışmalar**

### **2.2.2.1. Diyabetli ve sağlıklı hayvanlar ile yapılan çalışmalar**

#### **2.2.2.1.1. Deney hayvanlarında alloksan ile diyabet oluşturulması**

Alloksan ile diyabet modeline uygun olarak BALB-c farelerde deneysel diyabet oluşturuldu. Bunun için öncelikle farelerin, su kısıtlaması olmaksızın 18 saat aç bırakılmalarını takiben her bir fareye 150 mg/kg alloksan (serum fizyolojik içinde çözünmüş halde) i.p. yoldan uygulandı (Bkz: Görsel 2.1.). Bu işlem 48 saat arayla toplam üç kez tekrarlandı. Fareler, en son alloksan uygulamasından yedi gün sonra su kısıtlaması olmaksızın 18 saat aç bırakıldı. Daha sonra kuyruk venlerinden alınan kan ile açlık kan şekeri ölçümleri yapıldı. AKŞ, 200 ml/dL üstünde olan fareler diyabetli olarak kabul edildi ve ölçüm sonuçları (sıfırıncı saat) kayıt edilerek deneye başlandı.

#### **2.2.2.1.2. In vivo deney protokolü**

*C. ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarından hazırlanan etanol, metanol ve sulu ekstraktlarının hipoglisemik etkilerini araştırmak amacıyla hazırlanan tüm ekstraktlar serum fizyolojik içinde çözülerek, hayvan başına 100 mg/kg, 300 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarda olacak şekilde deney hayvanlarına (0,1 ml) uygulandı. Negatif kontrol grubu için serum fizyolojik (0,1 ml) kullanılırken, pozitif kontrol grubu için bir antidiyabetik ajan olan glibenklamid (Nobel ilaç) (hayvan başına 3 mg/kg) (0,1 ml) kullanıldı [247, 248]. Deneyde tüm gruplar beş hayvan (n=5) olacak şekilde belirlendi.

#### **2.2.2.1.3. *C. ovata* var. *palaestina*'nın meyve ve tomurcuklarının etanol, metanol ve sulu ekstraktlarının farelerde hipoglisemik etkisinin ölçümü**

Deney grupları şu şekilde oluşturuldu;

- **Grup 1:** Diyabetik fare (Etanol-Tomurcuk Ekstresi 100 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Et-Doz1)
- **Grup 2:** Diyabetik fare (Etanol-Tomurcuk Ekstresi 300 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Et-Doz2)
- **Grup 3:** Diyabetik fare (Etanol-Tomurcuk Ekstresi 500 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Et-Doz3)
- **Grup 4:** Diyabetik fare (Metanol-Tomurcuk Ekstresi 100 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Met-Doz1)
- **Grup 5:** Diyabetik fare (Metanol-Tomurcuk Ekstresi 300 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Met-Doz2)
- **Grup 6:** Diyabetik fare (Metanol-Tomurcuk Ekstresi 500 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Met-Doz3)

- **Grup 7:** Diyabetik fare (Su-Tomurcuk Ekstresi 100 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Su-Doz1)
- **Grup 8:** Diyabetik fare (Su-Tomurcuk Ekstresi 300 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Su-Doz2)
- **Grup 9:** Diyabetik fare (Su-Tomurcuk Ekstresi 500 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Tom-Su-Doz3)
- **Grup 10:** Diyabetik fare (Etanol-Meyve Ekstresi 100 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Et-Doz1)
- **Grup 11:** Diyabetik fare (Etanol-Meyve Ekstresi 300 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Et-Doz2)
- **Grup 12:** Diyabetik fare (Etanol-Meyve Ekstresi 500 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Et-Doz3)
- **Grup 13:** Diyabetik fare (Metanol-Meyve Ekstresi 100 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Met-Doz1)
- **Grup 14:** Diyabetik fare (Metanol-Meyve Ekstresi 300 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Met-Doz2)
- **Grup 15:** Diyabetik fare (Metanol-Meyve Ekstresi 500 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Met-Doz3)
- **Grup 16:** Diyabetik fare (Su-Meyve Ekstresi 100 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Su-Doz1)
- **Grup 17:** Diyabetik fare (Su-Meyve Ekstresi 300 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Su-Doz2)
- **Grup 18:** Diyabetik fare (Su-Meyve Ekstresi 500 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (Mey-Su-Doz3)
- **Grup 19:** Diyabetik fare (kontrol grubu, glibenklamid 3 mg/kg) (n=5) (i.p.) - (GLB-Kontrol)
- **Grup 20:** Diyabetik fare (konrol grubu, serum fizyolojik 0,1ml) (n=5) (i.p.) - (Diyabetli Kontrol-SF)
- **Grup 21:** Sağlıklı fare (konrol grubu, serum fizyolojik 0,1ml) (n=5) (i.p.) - (Sağlıklı Kontrol-SF)



**Görsel 2.1.** *Deneyisel diyabet oluşturmak için fareye alloksan (i.p.) enjeksiyonu*

Deneyisel diyabet oluşturulmuş ve 18 saat aç bırakılmış toplam 105 hayvan, herbiri beş adet fare içeren yirmibir gruba bölündü. İlk onsekiz gruba yukarıda bahsedilen dozdaki ekstratler ve diğer iki kontrol grubundan birine serum fizyolojik (0,1 ml) diğerine ise glibenklamid (hayvan başına 3 mg/kg) farelerin periton içine enjekte

edildi (sıfırncı saat). Aynı şekilde, 18 saat aç bırakılmış olan sağlıklı farelerde periton içine serum fizyolojik (0,1 ml) enjeksiyonu yapıldı ve yirmibirinci grup olarak belirlendi. Uygulamayı takiben birinci, ikinci, dördüncü ve altıncı saatlerde kuyruk venlerinden kan örnekleri alındı.

|         |         |
|---------|---------|
| Ölçüm 1 | 0. Saat |
| Ölçüm 2 | 1. Saat |
| Ölçüm 3 | 2. Saat |
| Ölçüm 4 | 4. Saat |
| Ölçüm 5 | 6. Saat |

Alınan bu kan örneklerinden ‘glukoz-oksidad peroksidad’ metodundan hareketle üretilmiş olan şeker stripleri aracılığıyla Accu-Chek Performa Nano Kan Glikoz cihazında kan şekeri düzeyleri tespit edilerek kayıt altına alındı. Deney öncesi 18 saat süresince aç bırakılan fareler, deney süresince de 6 saat süreyle aç bırakıldı. Tüm bu süre boyunca herhangi bir su kısıtlamasına gidilmedi.

#### **2.2.2.2. *In vivo* çalışmaların istatistiksel analizi**

Tüm istatistiksel analiz sonuçları Graphpad Prism ver. 5.0 paket programı kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirme, çift yönlü varyans analizi (Two way-ANOVA) ve ardından Benferonni testi uygulanarak yapılmıştır. Analiz sonuçları ortalama±standart hata (S.H.) olarak ifade edilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak  $p<0.05$  kabul edilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 5.0 ve Microsoft Office Excel programları kullanılmıştır.

#### **2.2.3. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) yöntemiyle ekstrelerin analizi**

*Capparis ovata* var. *palaestina*’nın meyve ve tomurcuklarından elde edilen metanol, etanol ve sulu ekstreleri üzerinde Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK) yöntemiyle; Rutin, tannik asit, kumarin, p-hidroksisinnamik asit ve spermidin maddelerinin miktar tayini yapılmıştır.

Ekstrelerdeki miktar tayini için YBSK cihazı kullanılmıştır. YBSK sistemi

gradiyent pompa, sıcaklığı ayarlanabilen kolon ve DAD dedektörden oluşmaktadır. Kullanılan kolon Discovery HS C<sub>18</sub> (15cmx 4.6mm, 5µm). Enjeksiyon miktarı 10 µL ve dalga boyu 280 nm olarak ayarlanmıştır.

#### **2.2.3.1. Analitik yöntem geliştirme**

Kalibrasyon eğrisi için hazırlanan standartların derişimleri 12.5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, 75 µg/mL, 150 µg/mL ve 300 µg/mL'dir. Tüm denemelerde kolon fırını sıcaklığı 25 °C olup 280 nm dalga boyu kanalı hesaplamalarda kullanılmıştır. Analitik yöntem geliştirmede kullanılan kolon ve YBSK özellikleri Tablo 2.1.'de verilmiştir.

##### **2.2.3.1.1. Standart çözelti hazırlama**

5 mg rutin, 5 ml metanolde çözülerek stok çözelti hazırlanmıştır (1mg/mL).

##### **2.2.3.1.2. Örnek çözelti hazırlama**

Her örnekten ayrı ayrı 50 mg tartılmıştır. Bu ektreler 5 ml metanolde çözülmüştür.

**Tablo 2.1.** Analitik yöntem geliştirmede kullanılan kolon ve YBSK özellikleri

|                        |                                            |
|------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Kolon</b>           | Discovery HS C18 (15cmx 4.6mm, 5µm)        |
| <b>Kolon sıcaklığı</b> | 25°C                                       |
| <b>Akış Hızı</b>       | 0,4 ml/dk                                  |
| <b>Dalga Boyu</b>      | 280 nm                                     |
| <b>Hareketli Faz</b>   | A: Asetonitril<br>B: %0,1 Formik asitli su |

##### **2.2.3.1.3. YBSK mobil fazın hazırlanması**

Mobil faz olarak 0.2 µm çapında membrandan süzölmüş ve degaze edilmiş distile

su ile % 0.1'lik formik asitli su hazırlanmıştır. Mobil faz olarak asetonitril - % 0.1'lik formik asit çözeltisi gradient olarak kullanılmıştır. Tablo 2.2.'de kullanılan gradintler dakikaları ile verilmiştir. Mobil faz ultrasonik banyoda degaze edilmiştir ve ardından sisteme verilmiştir.

**Tablo 2.2. Gradient Tablosu**

| <b>Zaman</b> | <b>%A</b> | <b>%B</b> |
|--------------|-----------|-----------|
| 2 dk.        | 2         | 98        |
| 20 dk.       | 25        | 75        |
| 25 dk.       | 35        | 65        |
| 28 dk.       | 95        | 5         |
| 32 dk.       | 95        | 5         |
| 38 dk.       | 2         | 98        |

Bu yöntemin güvenilirliğinin belirlenmesi için validasyon çalışmaları yapılmıştır [261].

#### **2.2.3.2. YBSK yöntem validasyonu**

##### **2.2.3.2.1. Doğrusallık**

Standart eğrinin çizimi için 5 mg rutin, 5 ml metanolde çözündürülmüştür, böylece stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltiden 12.5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, 75 µg/mL, 150 µg/mL ve 300 µg/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde metanolde seyreltilen örnekler beş paralel olarak incelenmiştir. Her enjeksiyondan sonra bulunan alan değeri konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Doğrunun eşitliği ve determinasyon katsayısı ( $R^2$ ) değeri hesaplanmıştır.

Standart çözeltilerin YBSK'ya enjeksiyonları sonucu alıkonma zamanında ve maksimum absorpsiyon elde edilen her bir konsantrasyona ait pik alanı hesaplanmıştır. Madde derişimine karşı pik alanları grafiğe geçirilmiş ve kalibrasyon eşitliği saptanmıştır. Her ölçüm 5 defa tekrarlanmıştır.

#### **2.2.3.2.2. Kesinlik**

Kesinlik analitik yöntemin normal çalışma koşullarında tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik derecesinin ölçüsüdür. Buna göre aynı konsantrasyondaki (1 µg/mL) standart çözelti, ardarda on kez ölçülerek ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır.

#### **2.2.3.2.3. Tekrar edilebilirlik**

Kalibrasyon eşitliği oluşturmak için hazırlanan stok çözeltisinden bir konsantrasyon (1 µg/mL) seçilmiş ve iki farklı günde hazırlanan bu konsantrasyondaki çözeltiler YBSK'ye altı kez ardarda enjekte edilmiştir. Alan değerine karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, standart sapması ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır. Varyasyon katsayısının % 2'den az olması yöntemin tekraredilebilir olduğunu göstermektedir.

#### **2.2.3.2.4. Tekrar elde edilebilirlik**

Tekrar elde edilebilirlik için aynı stoktan hareket edilerek seyreltmeyle hazırlanan on adet aynı konsantrasyondaki (1 µg/mL) çözeltinin alan değerleri 2 farklı analist tarafından test edilmiştir. Bulunan varyasyon katsayısının % 2'den küçük olması yöntemin tekrar elde edilebilirliğini göstermektedir.

#### **2.2.3.2.5. Doğruluk ve geri elde edilebilirlik**

Doğruluk, elde edilen deneysel değerlerin gerçek değere ne kadar yakın olduğunu saptamak amacıyla yapılır. Yöntemin doğruluğu geri alma yüzdesine bağlıdır.

Üç farklı konsantrasyonda (1, 2.5 ve 5 µg/mL) üç paralel örneğin alan değerleri ölçülmüştür. Alan değerine karşılık gelen konsantrasyon miktarı kalibrasyon eşitliğinde yerine konularak bulunmuştur. Bulunan değerden yüzde geri kazanımları aşağıdaki eşitlik yardımı ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Geri Kazanım} = (K_{\text{pratik}} / K_{\text{teorik}}) \times 100$$

$K_{\text{pratik}}$ : Standart maddelerin kalibrasyon eşitliğinden elde edilen konsantrasyon değeri

$K_{\text{teorik}}$ : Standart maddenin konsantrasyon değeri

#### **2.2.3.2.6. Teşhis ve tayin sınırları (LOD ve LOQ)**

Teşhis sınırı (limit of detection: LOD) analizi yapılan maddenin kabul edilebilir doğruluk ve tekrarlanabilirlikle tayin edilebileceği en düşük konsantrasyondur. Signal/noise oranı genellikle 3:1 oranında kullanılmaktadır.

Tayin sınırı (limit of quantitation: LOQ) analizi yapılan maddenin saptanabileceği en düşük konsantrasyondur.

#### **2.2.3.2.7. Sağlamlık (Robustness)**

Bu çalışmada; akış hızı, kolon sıcaklığı ve diode array dedektör ölçüm alanında yapılan küçük değişimler sonucunda yöntemimizin sağlamlığını kanıtlamıştır.

### **2.2.4. *C. ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstralarında anti-inflamatuar etkinlik tayini**

#### **2.2.4.1. Anti-inflamatuar etkinlik çalışması**

##### **2.2.4.1.1. İnsan kırmızı kan hücreleri (HRBC) süspansiyonunun hazırlanması**

Ankara Üniversitesi'nden klinik araştırmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve onam formları ile alınan etik kurul kararı (karar no: 16-695-15 tarih:26 ekim 2015) ile gönüllülerden kan numuneleri alınmıştır.

Deneyden iki hafta öncesine kadar herhangi bir anti-inflamatuar veya steroid ilaç kullanmamış sağlıklı gönüllüden alınan taze kan, santrifüj tüplerine konuldu. Daha sonra tüplerdeki kan 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlendi. Santrifüj sonucu çöken eritrositler (Packed cells) eşit hacimdeki % 0.85 İzotonik çözeltisi (pH 7.2) ile üç kez yıkamadan geçirildi. Daha sonra kan hacmi ölçülerek % 0.85 İzotonik çözeltisi ile hacmen %10'luk süspansiyon oluşturuldu [262, 263].

#### **2.2.4.1.2. Isı kaynaklı hemoliz yöntemi**

Isıya bağlı olarak eritrositlerin hemolizi ile ekstrelerin membran stabilize edici aktiviteleri değerlendirildi. %10'luk (h/h) RBC (eritrosit) süspansiyonu ile eşit hacimde ekstre örneğinden oluşan reaksiyon karışımı hazırlandı. Referans ilaç olarak asetilsalisilik asit kullanıldı. Santifürüj tüplerine konan reaksiyon karışımları, etüvde 56 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm tüpler akan su altında soğutuldu. Soğutma sonrası reaksiyon karışımları 2500 rpm'de 5 dakika santifürüjlendi. Daha sonra supernatantın absorpsyonu 560 nm'de ölçüldü. Deneme her bir test numunesi için üç kez gerçekleştirildi.. Sonuçlar IC<sub>50</sub> olarak ifade edildi [262, 263].

Toplam hemoliz yüzdesi ve korunma yüzdesi hesaplama formülü:

$$\% \text{ Hemoliz} = (\text{Optik Dansite}_{\text{Numune}} / \text{Optik Dansite}_{\text{Kontrol}}) \times 100$$

$$\% \text{ Koruma (stabilizasyon)} = 100 - (\% \text{ Hemoliz})$$

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının sulu, etanol ve metanol ekstreleri ile yapılan ısı kaynaklı hemoliz yöntemi ile anti-inflamatuar etkinlik çalışmasının istatistik değerlendirmesi SPSS 23.00 (one-way ANOVA) istatistik paket programı ile gerçekleştirildi. p<0.05, kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **2.2.5. C. ovata var. palaestina'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstrelerinde antioksidan etkinlik tayini**

##### **2.2.5.1. DPPH serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi**

Bitki ekstrelerinin DPPH serbest radikalini süpürücü etkileri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil stabil radikalinin menekşe/mor rengini giderme yetenekleri ile ölçülmektedir. Reaksiyon karışımı, metanol içinde 100 µM DPPH ve ham ekstrelerin farklı konsantrasyonlarını ihtiva eder. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm'de absorpsyonu ölçülerek serbest radikal azaltma yüzdesine bağlı olarak süpürücü aktivite belirlendi. Herbir deney üç defa tekrarlandı. Referans madde olarak butil hidroksitoluen kullanıldı. Sonuçlar IC<sub>50</sub> olarak ifade edildi [264].

$$\text{İnhibisyon Yüzdesi} = [(\text{Optik Dansite}_{\text{Kontrol}} - \text{Optik Dansite}_{\text{Numune}}) / \text{Optik Dansite}_{\text{Kontrol}}] \times 100$$

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının etanol, metanol ve sulu ekstraktları ile yapılan DPPH serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile antioksidan etkinlik çalışmasının istatistik değerlendirmesi SPSS 23.00 (one-way ANOVA) istatistik paket programı ile gerçekleştirildi.  $p < 0.05$ , kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **2.2.5.2. ABTS+ (veya TEAC) serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi**

Numunelerin toplam antioksidan aktivitesi [2, 2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] ABTS radikal katyonu giderim deneyi ile ölçülmüştür. ABTS+, 7 mM ABTS sulu çözeltisinin, 2.45 mM potasyum persülfat ( $K_2S_2O_8$ ) ile reaksiyona sokulması ile hazırlandı. Elde edilen karışım kullanılmadan önce 12-16 saat boyunca karanlıkta ve oda sıcaklığında bekletildi. Elde edilen yoğun renkli ABTS+ radikal katyonu, 734 nm'de  $0.7000 \pm 0.02$  absorbans değeri vermesi için etanol ile (pH 7.4) dilüe edildi. Test bileşiği, toplam hacmi 1 ml olacak şekilde ABTS+ çözeltisi ile (100x) seyreltilti. Karışım hazırlandıktan 6 dakika sonra absorbans, spektrofotometrik olarak 734 nm'de ölçüldü ve inhibisyon yüzdesi hesaplandı. Tüm denemeler üç kez uygulandı. Ekstrelerin kendi absorbanslarının olmadığını göstermek amacıyla, kontrollerde ABTS+ yerine 990 µl etanol eklenerek çalışıldı. Radikallerin kendi bozunmaları nedeniyle ABTS+ solüsyonları her beş günde taze olarak hazırlandı. Çalışma ilk olarak suda çözünebilen bir  $\alpha$ -tokoferol analogu olan trolox üzerinde denenmiştir. Referans madde olarak da trolox kullanılmıştır. Sonuçlar  $IC_{50}$  olarak ifade edildi [265].

$$\text{İnhibisyon Yüzdesi} = [(Optik\ Dansite_{Kontrol} - Optik\ Dansite_{Numune}) / Optik\ Dansite_{Kontrol}] \times 100$$

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının etanol, metanol ve sulu ekstraktları ile yapılan ABTS+ (veya TEAC) serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile antioksidan etkinlik çalışmasının istatistik değerlendirmesi SPSS 23.00 (one-way ANOVA) istatistik paket programı ile gerçekleştirildi.  $p < 0.05$ , kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

#### **2.2.6. *C. ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstralarında toplam fenolik madde miktar tayini**

##### **2.2.6.1. Folin-Ciocalteu (FC) yöntemi**

Ekstrelerde bulunan toplam fenolik miktarı, FC ayırıcı kullanılarak Hajar ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş Spanos ve Wrolstad yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Her bir numunenin 5 ml'sine, 0,25 mL FC ayırıcı (10% h/h) ve 0,2 ml sodyum bikarbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (7.5% a/h) eklendi. Daha sonra 45 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Tüm numunelerin absorbansı 765 nm'de ölçüldü. Toplam fenolik içeriği elde edilen kalibrasyon eğrisinden ( $R^2 = 0.9811$ ) hesaplandı ve sonuç 100 g ekstre başına mg (gallik asit) olarak ifade edildi [266, 267].

#### **2.2.7. *C. ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstralarında toplam flavonoid madde miktar tayini**

Ekstrelerin toplam flavonoid içerikleri alüminyum klorür kolorimetrik metodu kullanılarak tayin edildi. Kısaca 50 µL ekstre numunesi metanol ile 1 ml'ye tamamlandı. Daha sonra 4 ml distile su ve 0,3 mL %5 sodyum nitrit ( $\text{NaNO}_2$ ) çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı. 5 dakikalık inkübasyondan sonra 0.3 mL %10 alüminyum klorür ( $\text{AlCl}_3$ ) çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı ve 6 dakika bekletildi. Sonra 2 mL 1 mol/L sodyum hidroksit ( $\text{NaOH}$ ) çözeltisi ilave edildi ve son olarak karışımın toplam hacmi 10 ml olacak şekilde çift distillenmiş suyla tamamlandı. Karışım 21 dakika dinlendirildikten sonra 510 nm'de absorbansı ölçüldü. Toplam flavonoid içeriği elde edilen kalibrasyon eğrisinden ( $R^2 = 0.9978$ ) hesaplandı ve sonuç 100 g ekstre başına mg (kersetin) olarak ifade edildi [268].

#### **2.2.8. Ekstrelerin mikrobiyolojik analizi**

##### **2.2.8.1. Agar well difüzyon testi**

*Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin ekstreleri %25 Dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözüldü. Kullanılan ekstreler ve konsatrasyon bilgileri Tablo 2.3.'de verildi. Agar well difüzyon testi bakteriler ve funguslar için Clinical and Laboratory

Standards Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi [251, 252, 253, 254, 255, 256, 257]. Bakteriler için besiyeri olarak Mueller-Hinton agar kullanılırken, funguslar için %2 glukoz ve 0,5 µg/ml metilen mavisi içeren Mueller-Hinton agar kullanıldı.

Standart bakteriler Nutrient Agar besiyerinde 37°C’de 18 saat inkübasyona bırakıldı. Aktif kültürler aseptik koşullar altında steril fizyolojik tuzlu su (%0,85) ile 0,5 McFarland türbidite standardına göre süspande edildi. Steril Mueller Hinton besiyeri içeren petrilere mikroorganizma süspansiyonundan 0,1 ml aktarılmış ve süspansiyon steril eküvyon çubuğu ile tüm petri üzerine yayıldı. Her petriye aseptik koşullar altında 10 mm çapında ikişer kuyucuk açıldı ve bu kuyucuklara 0,1 ml ekstre pipetlendi.

Mayalar Malt Ekstresi Agar besiyerinde 37°C’de 18 saat inkübasyona bırakılırken filamentöz funguslar aynı besiyerinde 25°C’de 5 gün inkübasyona bırakıldı. Aktif maya kültürleri aseptik koşullar altında steril fizyolojik tuzlu su (%0,85) ile 0,5 McFarland türbidite standardına göre; filamentöz funguslar ise optik yoğunluk %80–82 olacak şekilde süspande edildi. %2 Glukoz ve 0,5 µg/ml metilen mavisi içeren steril Mueller Hinton Agar besiyeri içeren petrilere mikroorganizma süspansiyonlarından 0,1 ml aktarılmış ve süspansiyonlar steril eküvyon çubuğu ile tüm petri üzerine yayıldı. Her petriye aseptik koşullar altında 10 mm çapında ikişer kuyucuk açılmış ve bu kuyucuklara 0,1 ml ekstre pipetlendi. Referans olarak metformin kullanıldı. Bunun için 1000mg metformin %25 Dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülülerek petriye konuldu.

Petriler 37°C’de 24 saat inkübasyona bırakılmış ve inkübasyon sonrasında oluşan zon çapları dijital cetvel ile ölçüldü.

**Tablo 2.3.** *Agar Well Difüzyon denemesi için kullanılan ekstreler ve konsantrasyonları*

| No | Ekstre          | Konsantrasyon |
|----|-----------------|---------------|
| 1  | Su Tomurcuk     | 300 mg/ml     |
| 2  | Metanol meyve   | 700 mg/ml     |
| 3  | Etanol Tomurcuk | 700 mg/ml     |
| 4  | Etanol Meyve    | 700 mg/ml     |
| 5  | Su Meyve        | 700 mg/ml     |

|   |                  |           |
|---|------------------|-----------|
| 6 | Metanol Tomurcuk | 700 mg/ml |
|---|------------------|-----------|

#### 2.2.8.2. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) testi

MIC testi bakteri ve funguslar için CLSI standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir [252, 253, 254, 255, 256, 257, 258]. *Capparis ovata* var. *palaestina* ekstreleri %25 DMSO içinde çözülmüştür. Kullanılan ekstreler ve konsantrasyon bilgileri Tablo 2.4.'de verilmiştir.

Bakteriler için Mueller-Hinton Broth; funguslar için 0,165 M MOPS [3-(N-morpholino) propanesülfonik asit] ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri kullanılmıştır. Standart bakteriler Nutrient Agar besiyerinde 37°C'de 18 saat inkübasyona bırakılmıştır. Aktif kültürler aseptik koşullar altında steril fizyolojik tuzlu su (%0,85) ile 0,5 McFarland türbidite standardına göre süspande edilmiştir. Mayalar Malt Ekstresi Agar besiyerinde 37°C'de 18 saat inkübasyona bırakılırken filamentöz funguslar aynı besiyerinde 25°C'de 5 gün inkübasyona bırakılmıştır. Aktif maya kültürleri aseptik koşullar altında steril fizyolojik tuzlu su (%0,85) ile 0,5 McFarland türbidite standardına göre; filamentöz funguslar ise optik yoğunluk %80–82 olacak şekilde süspande edilmiştir. Ekstreler 0,165 M MOPS [3-(N-morpholino) propanesülfonik asit] ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri ile final konsantrasyona kadar seyreltilmiş ve mikropate kuyucuklarına 0,1 ml organizma süspansiyonu aktarılmıştır.

Minimum inhibisyon konsantrasyonları 37°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra belirlenmiştir. İnkübasyon süresi sonunda biyolojik olarak aktif izolatları belirlemek amacıyla her bir kuyucuğa taze olarak hazırlanmış, filtrasyonla steril edilmiş ve ışıkla teması kesilmiş şişe içinde muhafaza edilmiş olan %0,1'lik 2,3,5-Trifenil-tetrazolium klorit (TTC) solüsyonundan 20 µl pipetlenmiş ve karanlıkta 37°C'de 30 dakika daha inkübe edilmiştir. TTC dehidrogenaz enzimi aktivitesi sonucunda renkli bir bileşik olan 1,3,5-Trifeniltetrazolium formazana (TPF) dönüşmektedir [258, 259]. İnkübasyon sonrasında kırmızı-pembe renkli kuyucuklar üreme bakımından pozitif olarak kabul edilmiştir [260].

**Tablo 2.4.** *MIC testi için kullanılan ekstreler ve konsantrasyon bilgileri*

| <b>No</b> | <b>Ekstre</b>    | <b>Ana Konsantrasyon</b> | <b>Skala mg/ml</b> |
|-----------|------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>1</b>  | Tomurcuk Su      | 1800 mg/ml               | 450 – 0,87         |
| <b>2</b>  | Meyve Metanol    | 1800 mg/ml               | 450 – 0,87         |
| <b>3</b>  | Tomurcuk Etanol  | 660 mg/ml                | 165 – 0,32         |
| <b>4</b>  | Meyve Etanol     | 2400 mg/ml               | 600 – 1,17         |
| <b>5</b>  | Meyve Su         | 1600 mg/ml               | 400 – 0,78         |
| <b>6</b>  | Tomurcuk Metanol | 800 mg/ml                | 200 – 0,39         |

### 3. BULGULAR VE YORUM

#### 3.1. *In Vivo* Deney Bulguları

##### 3.1.1. *C. ovata* var. *palaestina*'nın meyve ve tomurcuk kısmının etanol, metanol ve sulu ekstrelerinin farelerde akut hipoglisemik etkisinin ölçüm sonuçları

Alloksan diyabetli farelerden oluşturulmuş onsekiz ekstre-doz grubu, pozitif ve negatif diyabetli kontrol grupları ile sağlıklı farelerden oluşturulmuş bir kontrol grubundan oluşan toplam yirmibir çalışma grubunun 0. saat (uygulama zamanı), 1. saat, 2. saat, 4. saat ve 6. saatlerdeki açlık kan şekeri (mg/dL) ölçüm sonuçları (grup ortalaması $\pm$ standart hata) Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Etanol ekstreleri, Tablo 3.1.'de verildiği şekilde; Etanol-meyve ve tomurcuk ekstreleri ilk saat içinde kan şekeri üzerinde bir etki göstermemektedir. İlerleyen saatlerde görülen kısmi azalma ise anlamlı bir düzeyde değildir.

Metanol ekstreleri, Tablo 3.1.'de verildiği şekilde; Metanol-meyve ve tomurcuk ekstreleri genel olarak birinci saatten itibaren kan şekerinde düzenli bir azalmaya neden olmaktadır. Özellikle metanol-tomucuk ekstresinin en yüksek dozunda (Tom-Met-Doz3) belirgin bir azalma dikkat çekmektedir.

Sulu ekstreleri, Tablo 3.1.'de verildiği şekilde; Su-meyve ekstrelerinin en düşük dozu 4. saate kadar düzenli azalma gösterdiği, 300 mg/kg dozunda 1. saatten itibaren azalma gösterdiği ve 500 mg/kg dozunda ise ilk ölçümden itibaren sürekli azalma gösterdiği görülmektedir. Su-tomurcuk ekstrelerinde ise 100 ve 500 mg/kg dozlarında sürekli azalma görülürken, 300 mg/kg dozunda 2. saatten itibaren azalma görülmektedir.

Tablo 3.1.'e göre; diyabetli farelerde kan şekeri düzeyini, çalışmamızda diyabet sınırı olarak belirlediğimiz 200 mg/dl'nin altına düşüren gruplar; glibenklamid (4. ve 6. saat), Met-Tom-Doz3 (6. saat) ve Su-Tom-Doz3 (6. saat) olarak belirlenmiştir.

**Tablo 3.1.** Deney gruplarının ekstre uygulama sırasında (0.saat) ve sonrası (1., 2., 4., ve 6. Saat) açlık kan şekeri (mg/dl) düzeyleri (veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterildi)

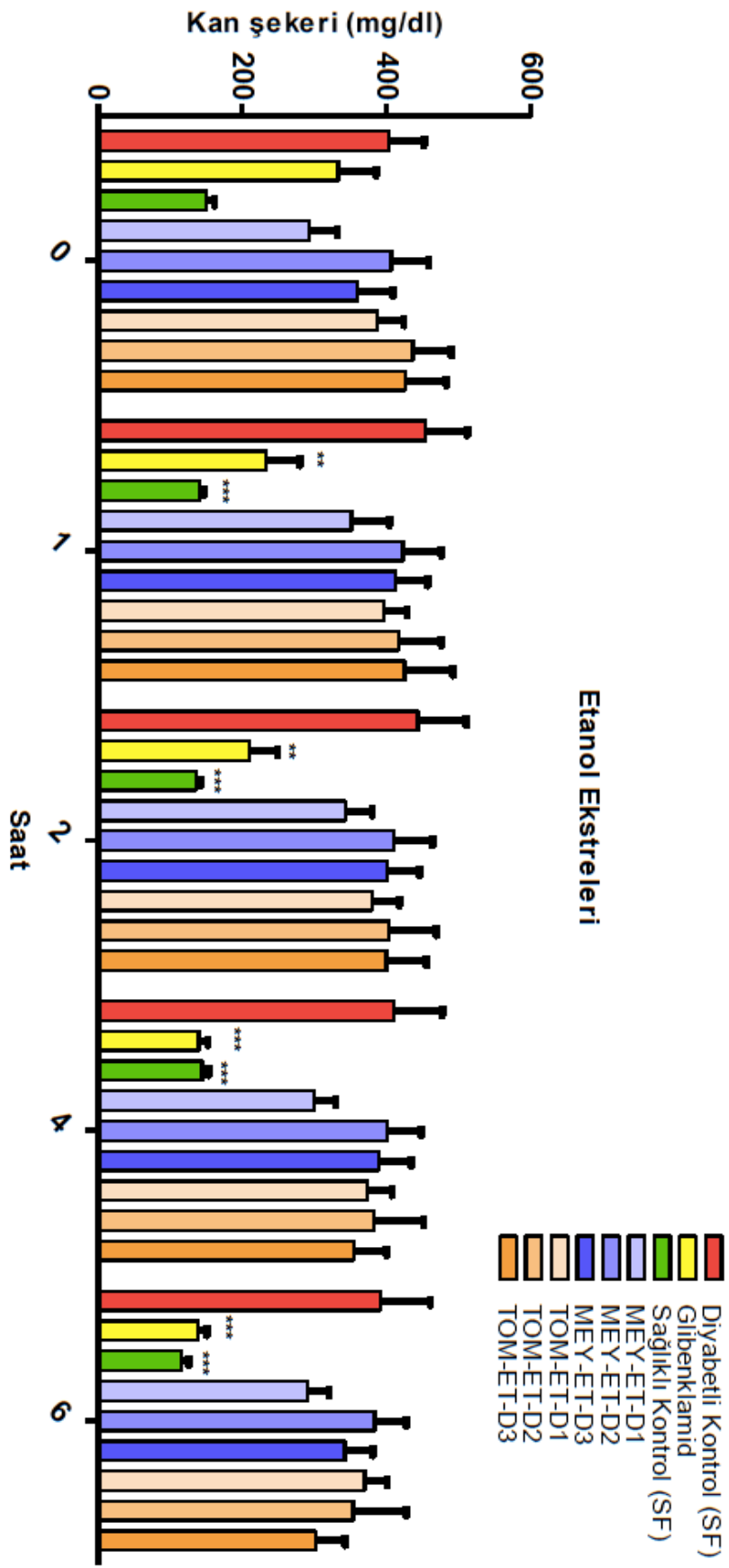
| Gruplar                     | 0. Saat                   | 1. Saat                   | 2. Saat                   | 4. Saat                   | 6. Saat                   |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Mey-Et-Doz1</b>          | 291,6<br>( $\pm 39,983$ ) | 351<br>( $\pm 52,671$ )   | 342,2<br>( $\pm 37,378$ ) | 300,2<br>( $\pm 29,191$ ) | 289,8<br>( $\pm 30,292$ ) |
| <b>Mey-Et-Doz2</b>          | 406,4<br>( $\pm 51,470$ ) | 422<br>( $\pm 53,212$ )   | 410,4<br>( $\pm 52,562$ ) | 399,6<br>( $\pm 48,118$ ) | 383,2<br>( $\pm 43,78$ )  |
| <b>Mey-Et-Doz3</b>          | 359<br>( $\pm 49,400$ )   | 412,2<br>( $\pm 44,150$ ) | 400<br>( $\pm 45,219$ )   | 388,8<br>( $\pm 45,104$ ) | 342<br>( $\pm 38,435$ )   |
| <b>Tom-Et-Doz1</b>          | 387,4<br>( $\pm 36,102$ ) | 395,8<br>( $\pm 32,539$ ) | 379,4<br>( $\pm 37,550$ ) | 373<br>( $\pm 34,027$ )   | 369,6<br>( $\pm 30,878$ ) |
| <b>Tom-Et-Doz2</b>          | 436<br>( $\pm 53,098$ )   | 415,8<br>( $\pm 59,344$ ) | 403,6<br>( $\pm 65,258$ ) | 381,8<br>( $\pm 68,624$ ) | 353,2<br>( $\pm 73,440$ ) |
| <b>Tom-Et-Doz3</b>          | 425<br>( $\pm 57,115$ )   | 424,6<br>( $\pm 66,780$ ) | 399,4<br>( $\pm 55,437$ ) | 353,4<br>( $\pm 46,352$ ) | 300,8<br>( $\pm 41,464$ ) |
| <b>Tom-Met-Doz1</b>         | 333,4<br>( $\pm 56,196$ ) | 321,2<br>( $\pm 71,810$ ) | 287,8<br>( $\pm 75,303$ ) | 270,2<br>( $\pm 73,393$ ) | 244,8<br>( $\pm 75,813$ ) |
| <b>Tom-Met-Doz2</b>         | 338,2<br>( $\pm 34,420$ ) | 337,4<br>( $\pm 25,295$ ) | 294,4<br>( $\pm 36,215$ ) | 271,8<br>( $\pm 41,693$ ) | 215,8<br>( $\pm 64,366$ ) |
| <b>Tom-Met-Doz3</b>         | 325,2<br>( $\pm 35,012$ ) | 313,8<br>( $\pm 37,747$ ) | 309,2<br>( $\pm 40,940$ ) | 226,6<br>( $\pm 44,536$ ) | 147,4<br>( $\pm 32,873$ ) |
| <b>Mey-Met-Doz1</b>         | 311<br>( $\pm 27,969$ )   | 340,6<br>( $\pm 29,696$ ) | 325,2<br>( $\pm 16,035$ ) | 304,4<br>( $\pm 20,934$ ) | 234,6<br>( $\pm 40,708$ ) |
| <b>Mey-Met-Doz2</b>         | 372,8<br>( $\pm 15,951$ ) | 374,2<br>( $\pm 18,529$ ) | 373,4<br>( $\pm 20,903$ ) | 299,6<br>( $\pm 27,312$ ) | 258,4<br>( $\pm 38,347$ ) |
| <b>Mey-Met-Doz3</b>         | 378,4<br>( $\pm 36,104$ ) | 360,4<br>( $\pm 32,103$ ) | 336,6<br>( $\pm 39,618$ ) | 280,2<br>( $\pm 34,245$ ) | 225,4<br>( $\pm 38,405$ ) |
| <b>Mey-Su-Doz1</b>          | 288,8<br>( $\pm 37,495$ ) | 278,8<br>( $\pm 27,550$ ) | 267,4<br>( $\pm 22,379$ ) | 278<br>( $\pm 22,196$ )   | 308<br>( $\pm 43,990$ )   |
| <b>Mey-Su-Doz2</b>          | 233,8<br>( $\pm 19,847$ ) | 237,2<br>( $\pm 27,483$ ) | 221,8<br>( $\pm 35,029$ ) | 215<br>( $\pm 46,787$ )   | 213,6<br>( $\pm 57,457$ ) |
| <b>Mey-Su-Doz3</b>          | 423,4<br>( $\pm 15,781$ ) | 409,2<br>( $\pm 15,120$ ) | 393<br>( $\pm 12,541$ )   | 350,4<br>( $\pm 27,648$ ) | 317<br>( $\pm 43,693$ )   |
| <b>Tom-Su-Doz1</b>          | 404<br>( $\pm 59,644$ )   | 366<br>( $\pm 54,376$ )   | 367,6<br>( $\pm 52,590$ ) | 338,8<br>( $\pm 51,864$ ) | 317,4<br>( $\pm 70,397$ ) |
| <b>Tom-Su-Doz2</b>          | 396,8<br>( $\pm 52,193$ ) | 407<br>( $\pm 44,997$ )   | 346,8<br>( $\pm 76,230$ ) | 278,8<br>( $\pm 78,897$ ) | 272,4<br>( $\pm 69,492$ ) |
| <b>Tom-Su-Doz3</b>          | 347,2<br>( $\pm 48,181$ ) | 278<br>( $\pm 66,742$ )   | 216,6<br>( $\pm 68,687$ ) | 236<br>( $\pm 56,533$ )   | 191,6<br>( $\pm 40,560$ ) |
| <b>GLB-Kontrol</b>          | 332,8<br>( $\pm 52,336$ ) | 232,2<br>( $\pm 47,276$ ) | 210,6<br>( $\pm 38,771$ ) | 139,6<br>( $\pm 12,548$ ) | 138,4<br>( $\pm 12,548$ ) |
| <b>Diyabetli Kontrol-SF</b> | 402,8<br>( $\pm 48,89$ )  | 454,0<br>( $\pm 57,31$ )  | 443,2<br>( $\pm 66,58$ )  | 410,2<br>( $\pm 66,34$ )  | 390,4<br>( $\pm 69,50$ )  |
| <b>Sağlıklı Kontrol-SF</b>  | 149,8<br>( $\pm 11,620$ ) | 140,6<br>( $\pm 6,249$ )  | 135,6<br>( $\pm 6,265$ )  | 144,4<br>( $\pm 8,298$ )  | 115,8<br>( $\pm 9,702$ )  |

Şekil 3.1’de *Capparis ovata* var. *palaestina*’nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen etanol ekstratlarının 100, 300 ve 500 mg/kg doz grupları ile glibenklamid ve sağlıklı-kontrol (SF) gruplarının diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak karşılaştırılması gösterilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile diyabetli kontrol grubuna bakıldığında farelerin kan şekeri düzeyleri açıkça belirlenmektedir. Ayrıca glibenklamid ve test maddelerinin uygulanan dozlarında sağlıklı kontrollere ne kadar yakın değerlere ulaşılabilirdiği grafiklerde görülmektedir.

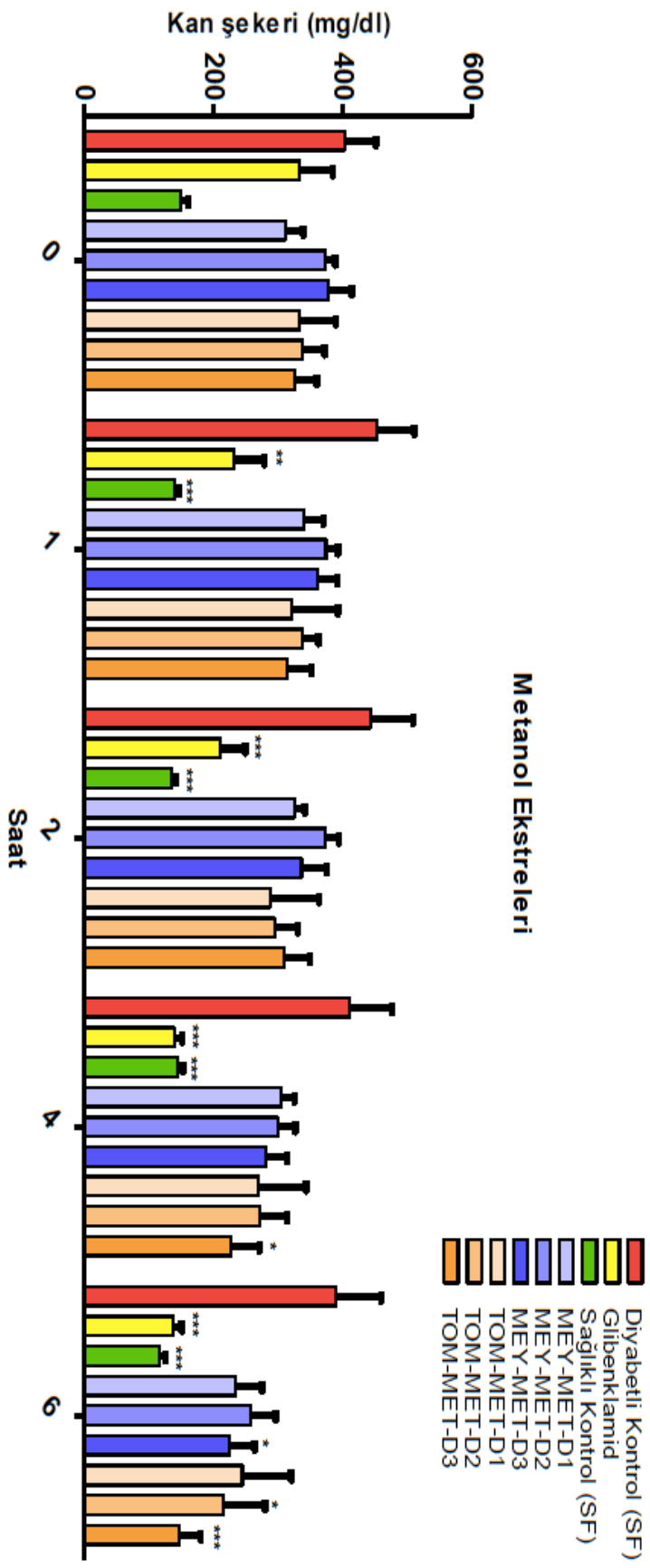
Şekil 3.1.’de elde edilen sonuçlara göre; glibenklamid uygulanan grubun 1., 2., 4. ve 6. saatlerde (1. ve 2. saat;  $p<0,01$  - 4. ve 6. saat;  $p<0,001$ ) diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre anlamlı etki gösterdiği görülmektedir. Tomurcuk ve meyve kısımlarının etanol ekstratlarının uygulanan hiçbir dozu diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre anlamlı etki göstermemektedir.

Şekil 3.2’de *Capparis ovata* var. *palaestina*’nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen metanol ekstratlarının 100, 300 ve 500 mg/kg doz grupları ile glibenklamid ve sağlıklı-kontrol (SF) gruplarının diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak karşılaştırılması gösterilmiştir. Şekil 3.2.’de elde edilen sonuçlara göre; 1., 2., 4. ve 6. saatlerde glibenklamid grubu (1. ve 2. saat;  $p<0,01$  - 4. ve 6. saat;  $p<0,001$ ) ve sağlıklı-kontrol (SF) grubu (1., 2., 4. ve 6. saat;  $p<0,001$ ) diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre anlamlı etki göstermektedir. *Capparis ovata* var. *Palaestina* meyvesinin metanol ekstresinin 500 mg/kg dozu (Mey-Met-Doz3) 6. saatte ( $p<0,05$ ), tomurcuğun metanol ekstresinin 300 mg/kg dozu (Tom-Met-Doz2) 6. saatte ( $p<0,05$ ), tomurcuğun metanol ekstresinin 500 mg/kg dozu (Tom-Met-Doz3) 4. ve 6. saatte (sırasıyla;  $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ) diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre anlamlı etki göstermektedir.

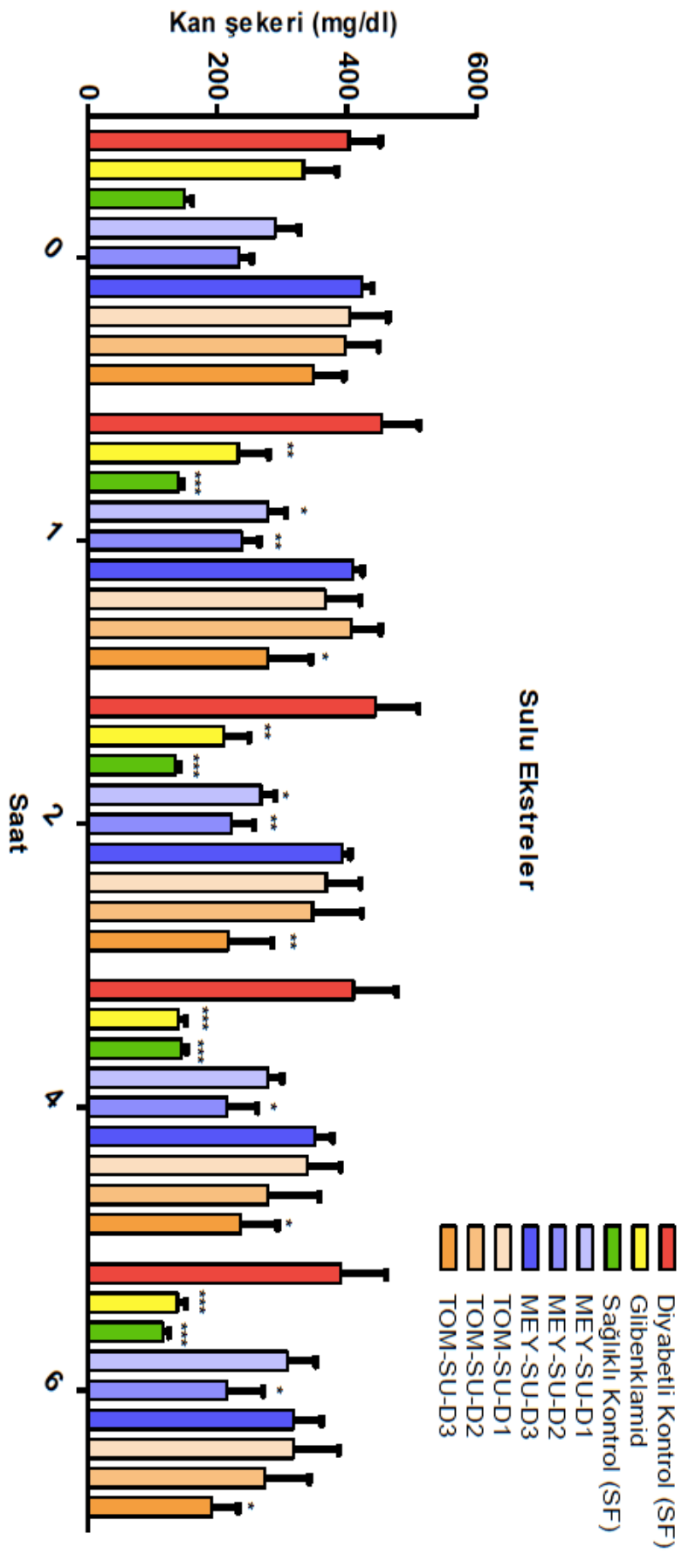
Şekil 3.3’de ise *Capparis ovata* var. *palaestina*’nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen sulu ekstratların 100, 300 ve 500 mg/kg doz grupları ile glibenklamid ve sağlıklı-kontrol (SF) gruplarının diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak karşılaştırılması gösterilmiştir.



**şekil 3.1. Etanol ekstrelerinin kan şekeri üzerine etkilerinin kontrol gruplarına göre karşılaştırılması. MEY-ET-DOZ1; meyvenin etanol ekstresi 100mg/kg, MEY-ET-DOZ2; meyvenin etanol ekstresi 300mg/kg, MEY-ET-DOZ3; meyvenin etanol ekstresi 500mg/kg, TOM-ET-DOZ1; tomurcuğun etanol ekstresi 100mg/kg, TOM-ET-DOZ2; tomurcuğun etanol ekstresi 300mg/kg, TOM-ET-DOZ3; tomurcuğun etanol ekstresi 500mg/kg. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; diyabetli kontrol (SF) grubuna göre anlamlı fark, değerler ortalama  $\pm$  S.H. (standart hata) şeklinde verilmiştir.**



**Şekil 3.2.** Metanol ekstraktlarının kan şekeri üzerine etkilerinin kontrol gruplarına göre karşılaştırılması. MEY-MET-DOZ1; meyvenin metanol ekstresi 100mg/kg, MEY-MET-DOZ2; meyvenin metanol ekstresi 300mg/kg, MEY-MET-DOZ3; meyvenin metanol ekstresi 500mg/kg, TOM-MET-DOZ1; tomurcuğun metanol ekstresi 100mg/kg, TOM-MET-DOZ2; tomurcuğun metanol ekstresi 300mg/kg, TOM-MET-DOZ3; tomurcuğun metanol ekstresi 500mg/kg. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; diyabetli kontrol (SF) grubuna göre anlamlı fark, değerler ortalama  $\pm$  S.H. (standart hata) şeklinde verilmiştir.



**Şekil 3.3.** Su ekstralarının kan şekeri üzerine etkilerinin kontrol gruplarına göre karşılaştırılması. MEY-SU-DOZ1; meyvenin su ekstresi 100mg/kg, MEY-SU-DOZ2; meyvenin su ekstresi 300mg/kg, MEY-SU-DOZ3; meyvenin su ekstresi 500mg/kg, TOM-SU-DOZ1; tomurcuğun su ekstresi 100mg/kg, TOM-SU-DOZ2; tomurcuğun su ekstresi 300mg/kg, TOM-SU-DOZ3; tomurcuğun su ekstresi 500mg/kg. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; diyabetli kontrol (SF) grubuna göre anlamlı fark, değerler ortalama  $\pm$  S.H. (standart hata) şeklinde verilmiştir.

Şekil 3.3.'de elde edilen sonuçlara göre; 1., 2., 4. ve 6. saatlerde glibenklamid grubu (1. ve 2. saat;  $p<0,01$  - 4. ve 6. saat;  $p<0,001$ ) ve sağlıklı-kontrol (SF) grubu ( $p<0,001$ ) diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre anlamlı etki göstermektedir.

Şekil 3.3.'de görüldüğü gibi; *Capparis ovata* var. *palaestina* meyvesinin sulu ekstresinin 100 mg/kg dozu (Mey-Su-Doz1) 1. ve 2. saatte (1. ve 2. saat;  $p<0,05$ ), meyvesinin sulu ekstresinin 300 mg/kg dozu (Mey-Su-Doz2) 1., 2., 4. ve 6. saatte (1.ve 2. saat;  $p<0,01$  – 4. ve 6. saat;  $p<0,05$ ) ve tomurcuğunun sulu ekstresinin 500 mg/kg dozu (Tom-Su-Doz3) 1., 2., 4. ve 6. saatte (1., 4. ve 6. saat;  $p<0,05$  – 2. saat;  $p<0,01$ ) diyabetli-kontrol (SF) grubuna göre anlamlı etki göstermektedir.

### 3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Yöntemiyle Ekstrelerin Analizi

#### Bulguları

*Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin meyve ve tomurcuklarından elde edilen metanol, etanol ve sulu ekstraktları üzerinde YBSK yöntemiyle; Rutin, tannik asit, kumarin, p-hidroksisinnamik asit, ve spermidin maddelerinin miktar tayini yapılmıştır. Çalışılan tüm maddelerden sadece Rutin anlamlı bir fark göstermiş ve sonuçlar aşağıda gösterilmiştir.

#### 3.2.1. Yöntem validasyonu bulguları

##### 3.2.1.1. Doğrusallık bulguları

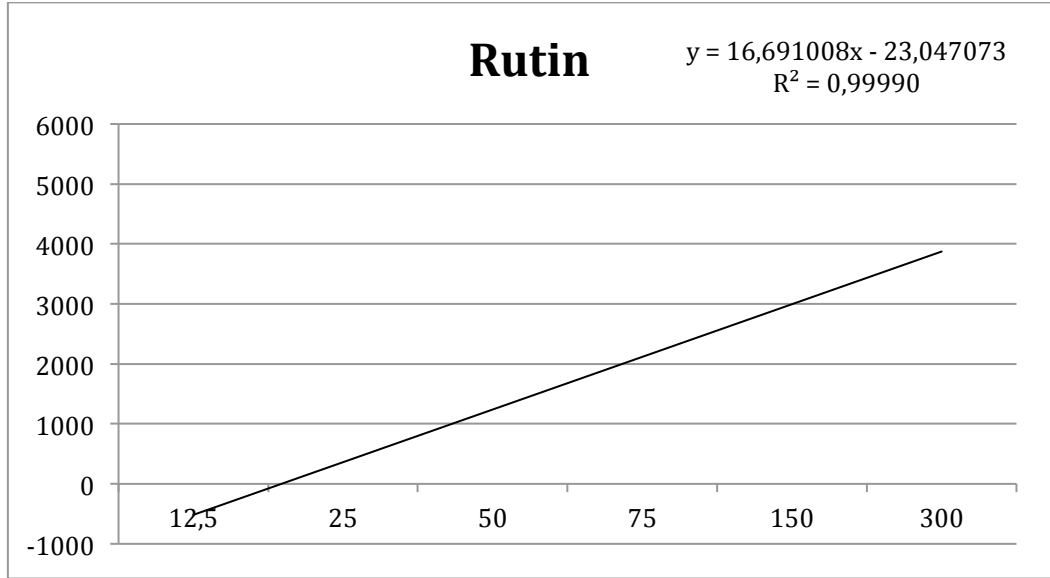
Sonuçlara göre çizilen kalibrasyon eğrisi Şekil 3.4.'de gösterilmiştir.  $R^2$  değeri 0.99990 olarak bulunmuştur. Kalibrasyon eğrisi çiziminde oluşan piklerden rutin maddesine ait pik Şekil 3.5.'de gösterildiği gibidir. Her nokta için 5 değer ortalama kullanılmış, her örnek 5 kez okunmuştur.

Y: YBSK ile elde edilen pik alanı

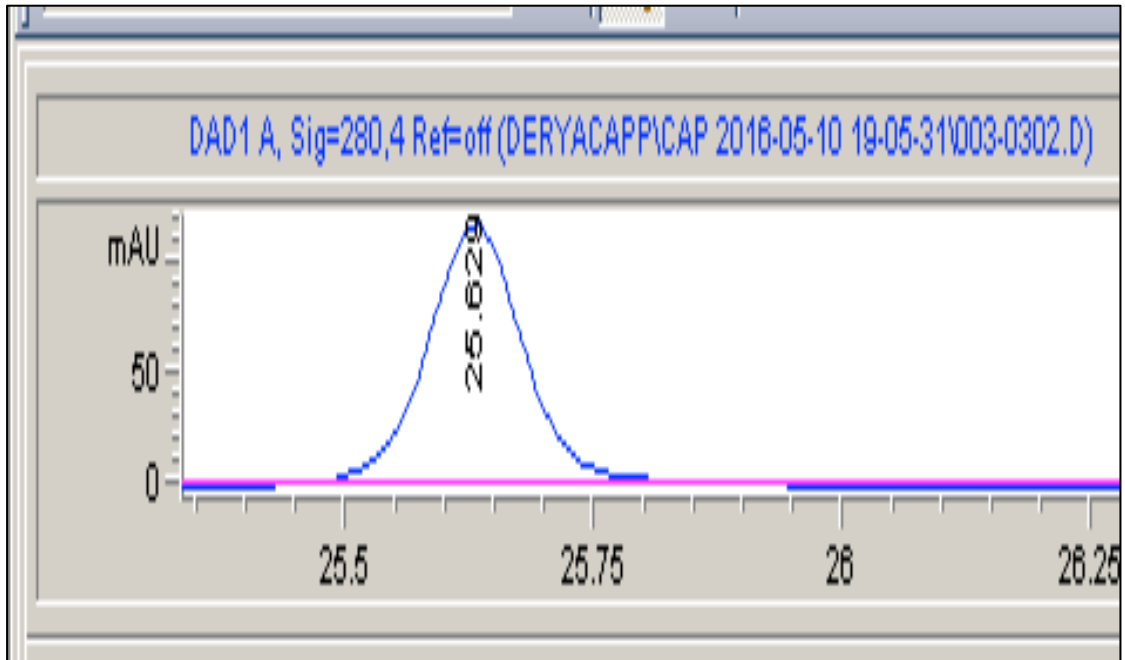
X: Konsantrasyon (ppm) ( $\mu\text{g/mL}$ )

$R^2$ : Determinasyon katsayısı

Rutin'nin, standart doğru denklemi sırasıyla  $Y=16,691008X-23,047073$  olarak bulunmuştur.

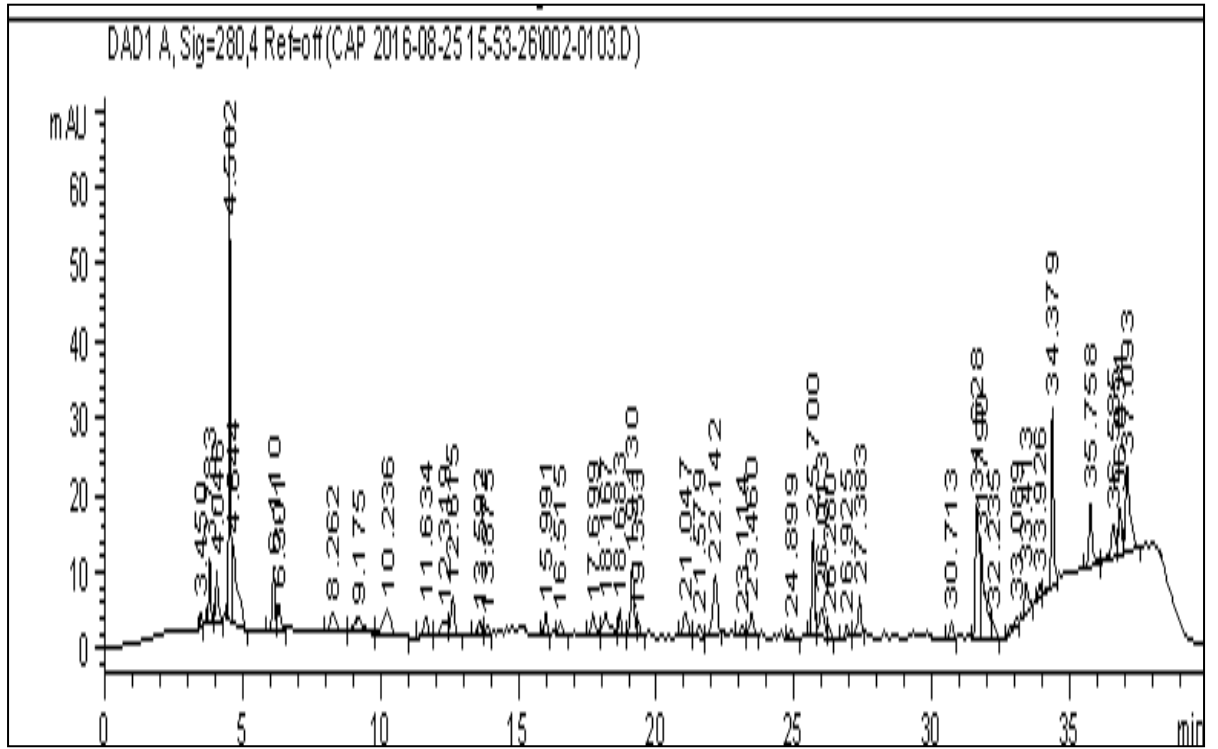


**Şekil 3.4.** Rutinin YBSK ile elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği

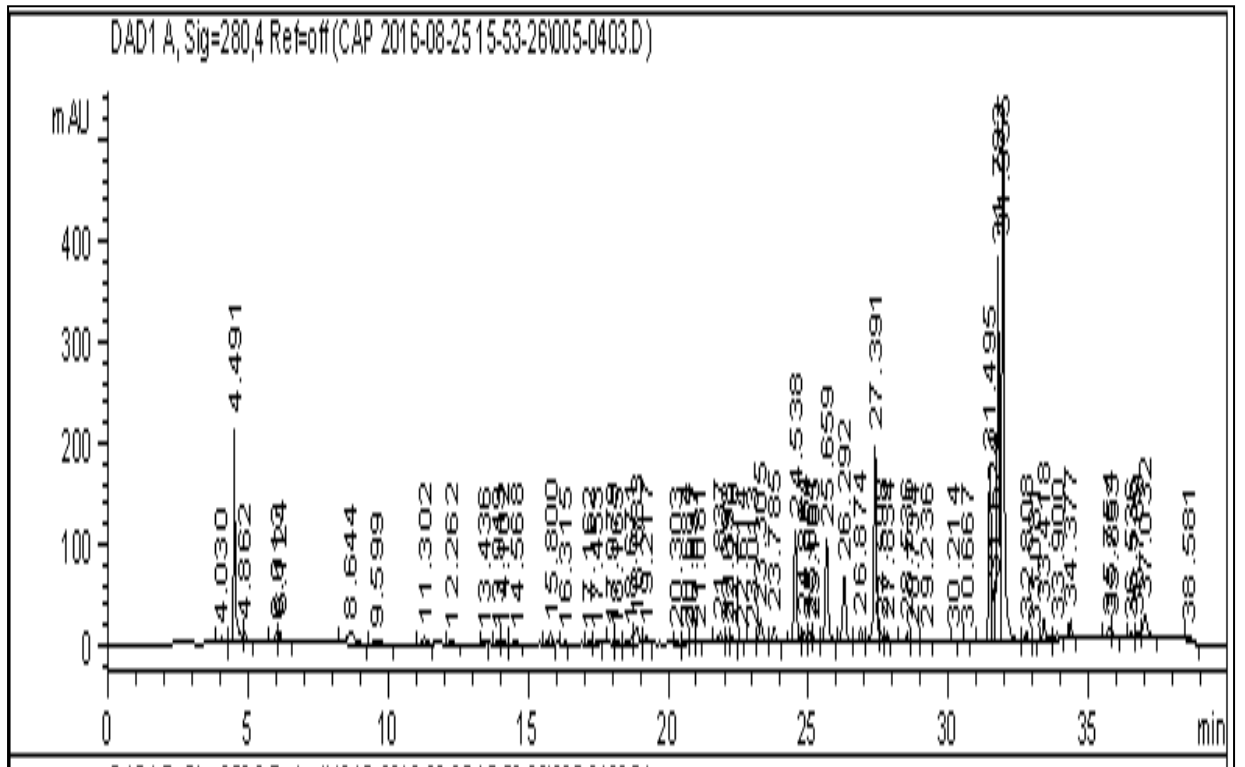


**Şekil 3.5.** Rutinin YBSK ile elde edilen kromatogramı

25.7 dakikada gelen meyve etanol ekstresine ait kromatogram Şekil 3.6.’da gösterilmiştir. Tomurcuk etanol ekstresindeki rutin maddesi ise 25.659. dakikada gelmiş olup Şekil 3.7.’de gösterilmiştir.

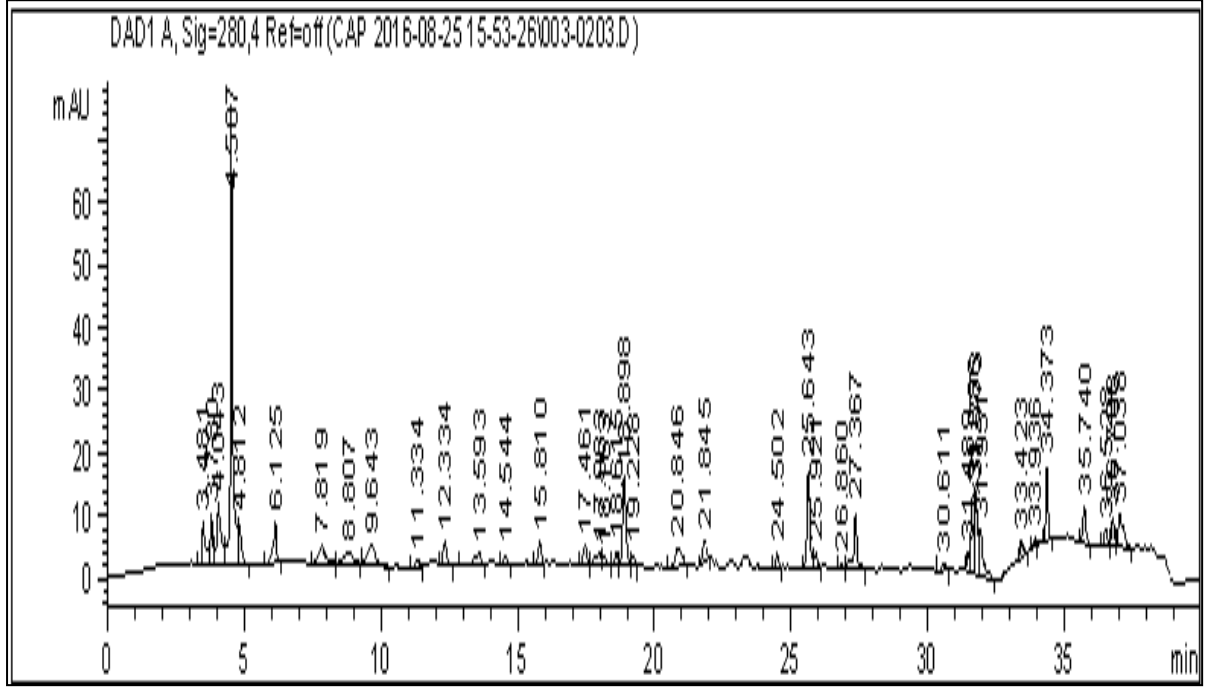


Şekil 3.6. Meyve etanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram

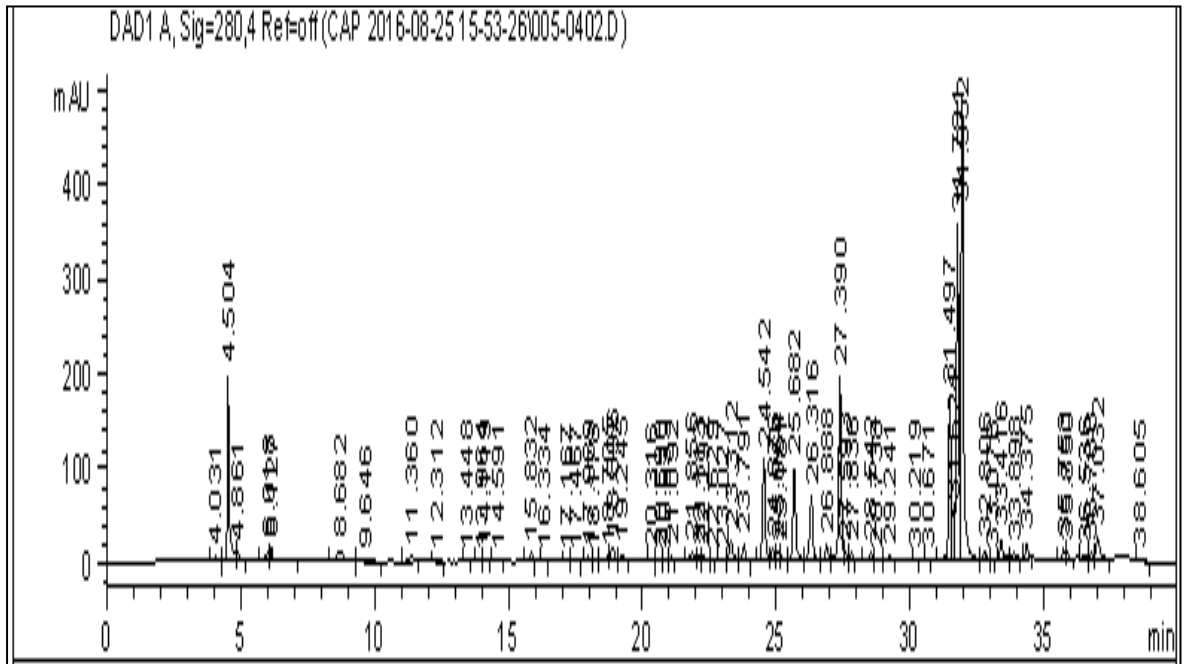


Şekil 3.7. Tomurcuk etanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram

Metanol ekstrelerine bakıldığında ise meyve metanol ekstresinde 25.643. dakikada gelen rutine ait kromatogram Şekil 3.8.'de gösterilmiştir. Tomurcuk metanol ekstresindeki rutin maddesi ise 25.682. dakikada gelmiş olup Şekil 3.9.'da gösterilmiştir.

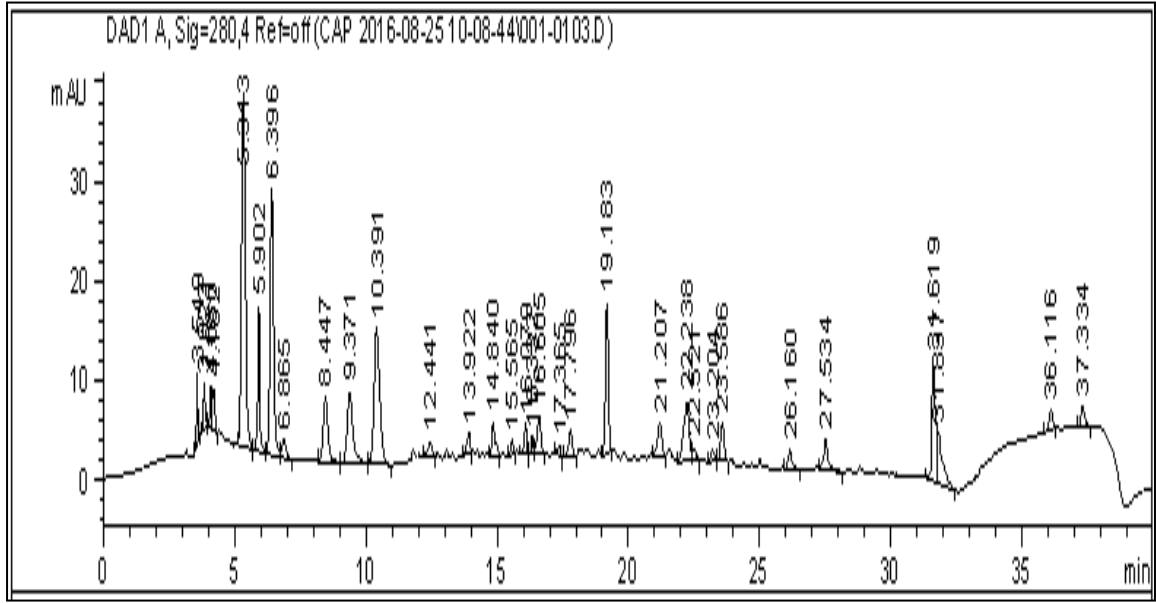


Şekil 3.8. Meyve metanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram

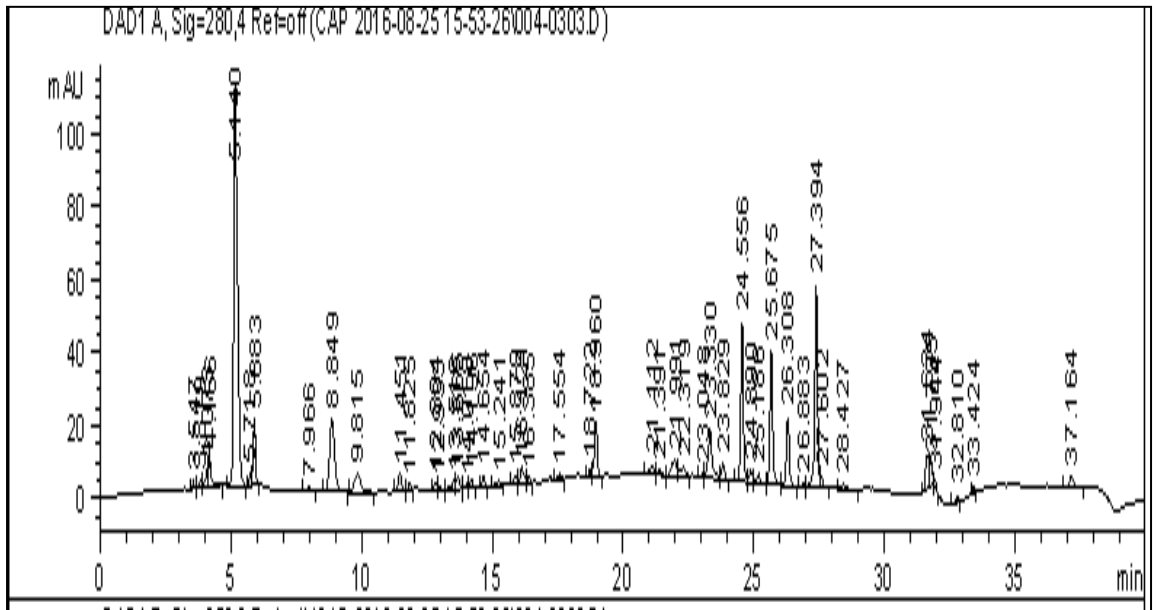


Şekil 3.9. Tomurcuk metanol ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram

Sulu ekstrelerindeki rutin kromatogramları incelendiğinde, meyvenin sulu ekstresinde 26.160. dakikada gelen rutine ait kromatogram Şekil 3.10.'da gösterilmiştir. Tomurcuk sulu ekstresindeki rutin maddesi ise 25.675. dakikada gelmiş olup Şekil 3.11.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.10. Meyve sulu ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram



Şekil 3.11. Tomurcuk sulu ekstresindeki rutin maddesine ait kromatogram

Rutin'nin hazırlanan standart çözeltilerinin doğrusallık bulguları Tablo 3.2.'da gösterilmiştir.

**Tablo 3.2.** *Rutin'nin hazırlanan standart çözeltilerinin doğrusallık bulguları*

|                                         |                    |
|-----------------------------------------|--------------------|
| <b>Alıkonma Zamanı</b>                  | 25.626             |
| <b>Doğrusallık Aralığı (µg/ml)</b>      | 12,5-300           |
| <b>Eğim (a* ±SS**)</b>                  | 16,691<br>(±0,061) |
| <b>Kesim (b* ±SS**)</b>                 | 23,047<br>(±1,795) |
| <b>Tanımlayıcılık Katsayısı (r2±SS)</b> | 0,99990 ±0,000047  |

\*y=ax+b    \*\*SS: Standart Sapma

### 3.2.1.2. Doğruluk ve kesinlik bulguları

Gün içi ve günler arası ölçümler ile elde edilen doğruluk ve kesinlik bulguları Tablo 3.3.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.3.** *Rutin'nin hazırlanan standart çözeltilerinin doğruluk ve kesinlik bulguları*

| <b>Miktar (µg/ml)</b> | <b>Gün içi</b>  |                       | <b>Günler arası</b> |                       |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
|                       | <b>Doğruluk</b> | <b>Kesinlik (BSS)</b> | <b>Doğruluk</b>     | <b>Kesinlik (BSS)</b> |
| 12.5 µg/ml            | 103,184         | 0,585                 | 103,143             | 1,880                 |
| 25 µg/ml              | 98,077          | 0,151                 | 97,801              | 0,199                 |
| 50 µg/ml              | 102,460         | 0,070                 | 102,377             | 0,155                 |
| 75 µg/ml              | 101,508         | 1,931                 | 99,348              | 2,010                 |
| 150 µg/ml             | 98,812          | 0,205                 | 98,684              | 0,130                 |
| 300 µg/ml             | 100,187         | 0,049                 | 100,147             | 0,031                 |

\*\*\*BSS: Bağlı Standart Sapma

### 3.2.1.3. Geri elde edilebilirlik bulguları

Geri elde edilebilirlik bulguları Tablo 3.4.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.4.** Rutinin hazırlanan standart çözeltilerinin geri kazanım bulguları

| Ekstrede Bulunan Miktar (µg/ml) | Eklenen Miktar (µg/ml) | Bulunan Ortalama Miktar (µg/ml) | Geri Kazanım* (%) | BSS (%) |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------|---------|
| 0,088                           | 0,045                  | 0,064                           | 96,493            | 0,460   |
|                                 | 0,090                  | 0,088                           | 99,450            | 0,106   |
|                                 | 0,135                  | 0,113                           | 102,073           | 0,884   |

\*Geri kazanım için tomurcukların metanol ekstreleri kullanılmıştır.

### 3.2.1.4. Teşhis ve tayin sınırları (LOD ve LOQ) bulguları

Tespit edilen teşhis sınırları (LOD) ve tayin sınırları (LOQ) bulguları Tablo 3.5.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.5.** Elde edilen LOD ve LOQ değerleri

|     | µg/mL          |
|-----|----------------|
| LOD | 0,0236 ± 0,001 |
| LOQ | 0,0788 ± 0,002 |

### 3.2.1.5. Sağlamlık (Robustness) bulguları

Bu çalışmada; akış hızı, kolon sıcaklığı ve diode array dedektör ölçüm alanında yapılan küçük değişimler sonucunda yöntemimizin sağlamlığını kanıtlamıştır. Yapılan çalışma sonucunda; Rutin miktarı en çok *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuklarından elde edilen metanol ekstresinde, en az ise meyvelerinden elde edilen sulu ekstresinde tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.6.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.6.** Ekstrelerdeki rutin yüzeleri

|                 | SU EKSTRESİ | ETANOL EKSTRESİ | METANOL EKSTRESİ |
|-----------------|-------------|-----------------|------------------|
| <b>TOMURCUK</b> | (%) 0,209   | (%) 0,256       | (%) 0,634        |
| <b>MEYVE</b>    | (%) 0,022   | (%) 0,034       | (%) 0,027        |

**3.3. *C. ovata* var. *palaestina*'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Anti-inflamatuvar Etkinlik Tayini Bulguları**

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen ekstrelerin, eritrositlerin ısıya bağlı olarak hemolizi esasına göre yapılan anti-inflamatuvar etkinlik çalışması bulguları Tablo 3.7.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.7.** *C. ovata* ekstrelerinin anti-inflamatuvar etkinlik analizi sonuçları

| EKSTRE           | IC <sub>50</sub> (mg/ml) |
|------------------|--------------------------|
| Meyve-Etanol     | 0,5585*<br>(± 0,0016)    |
| Tomurcuk-Etanol  | 0,5502*<br>(± 0,0100)    |
| Meyve-Metanol    | 0,5394*<br>(± 0,0145)    |
| Tomurcuk-Metanol | 0,6058*<br>(±0,0060)     |
| Meyve-Su         | 1,0081*<br>(± 0,0077)    |
| Tomurcuk-Su      | 0,6689*<br>(± 0,0221)    |
| REFERANS         | IC <sub>50</sub> (mg/ml) |

|                      |                        |
|----------------------|------------------------|
| Asetilsalisilik asit | 0,2974 *<br>(± 0,0015) |
|----------------------|------------------------|

(\*) Kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı,  $p < 0.05$  (one-way ANOVA, SPSS 23.0).

### 3.4. *C. ovata* var. *palaestina*'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Antioksidan Etkinlik Tayini Bulguları

#### 3.4.1 *DPPH* serbest radikal süpürme kapasitesi yöntem bulguları

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen etanol, metanol ve sulu ekstrelerinin, *DPPH* serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile yapılan antioksidan etkinlik çalışması bulguları Tablo 3.8.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.8.** *C. ovata* ekstrelerinin antioksidan (*DPPH*) etkinlik analizi sonuçları

| EKSTRE           | IC <sub>50</sub> (mg/ml) |
|------------------|--------------------------|
| Meyve-Etanol     | 0,6520*<br>(± 0,0039)    |
| Tomurcuk-Etanol  | 0,5661*<br>(± 0,0079)    |
| Meyve-Metanol    | 0,3430*<br>(± 0,0332)    |
| Tomurcuk-Metanol | 0,0955*<br>(±0,0068)     |
| Meyve-Su         | 0,5377*<br>(± 0,0126)    |
| Tomurcuk-Su      | 0,4390*<br>(± 0,0105)    |
| REFERANS         | IC <sub>50</sub> (mg/ml) |

|                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| Bütillenmiş hidroksi tolüen (BHT) | 0,018*<br>(± 0,001) |
|-----------------------------------|---------------------|

(\*) Kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı,  $p < 0.05$  (one-way ANOVA, SPSS 23.0).

### 3.4.2. *ABTS*+ (veya TEAC) serbest radikal süpürme kapasitesi yöntem bulguları

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen etanol, metanol ve sulu ekstraktlarının *ABTS*+ (veya TEAC) • serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile yapılan antioksidan etkinlik çalışması bulguları Tablo 3.9.'da gösterilmiştir

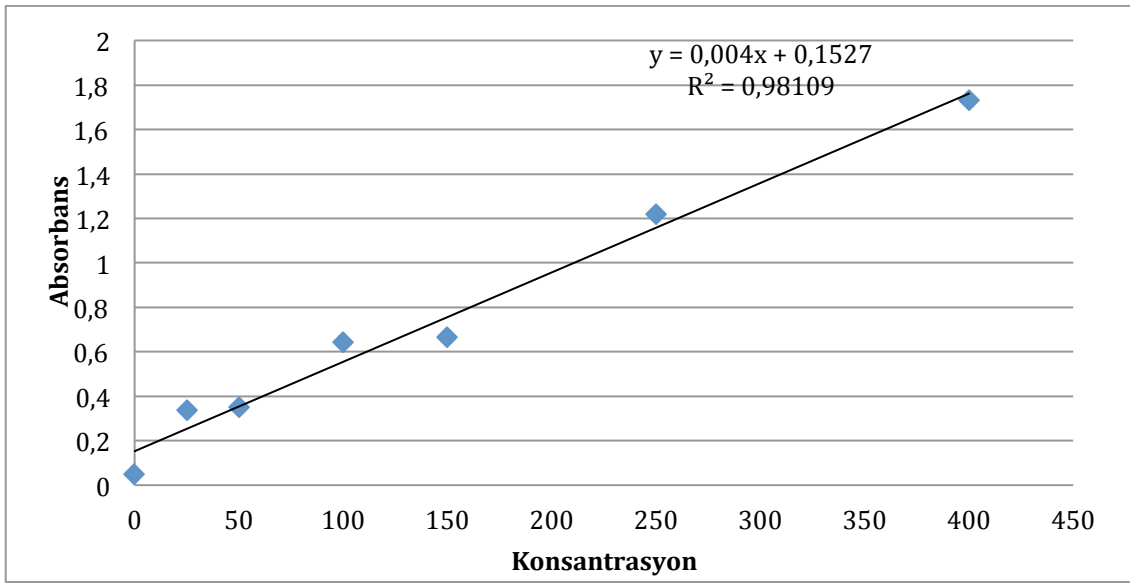
**Tablo 3.9.** *C. ovata* ekstraktlarının antioksidan (*ABTS*) etkinlik analizi sonuçları

| EKSTRE           | IC <sub>50</sub> (mg/ml) |
|------------------|--------------------------|
| Meyve-Etanol     | 0,4379 *<br>(± 0,0533)   |
| Tomurcuk-Etanol  | 0,3035*<br>(± 0,0223)    |
| Meyve-Metanol    | 0,1063*<br>(± 0,0007)    |
| Tomurcuk-Metanol | 0,0628*<br>(±0,0086)     |
| Meyve-Su         | 0,2545*<br>(± 0,0098)    |
| Tomurcuk-Su      | 0,2139*<br>(± 0,0060)    |
| EKSTRE           | IC <sub>50</sub> (mg/ml) |
| Trolox           | 0,015*                   |

(\*) Kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı,  $p < 0.05$  (one-way ANOVA, SPSS 23.0).

### 3.5. *C. ovata* var. *palaestina*'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Toplam Fenolik Madde Miktar Tayini Bulguları

Folin-Ciocalteu yöntemi ile yapılan fenolik madde miktar tayini için önce bir kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği Şekil 3.12.'de gösterilmiştir. *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen etanol, metanol ve sulu ekstralarının, Folin-Ciocalteu yöntemi ile yapılan fenolik madde miktar tayini bulguları Tablo 3.10.'da gösterilmiştir.



Şekil 3.12. Toplam fenolik içeriği elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği

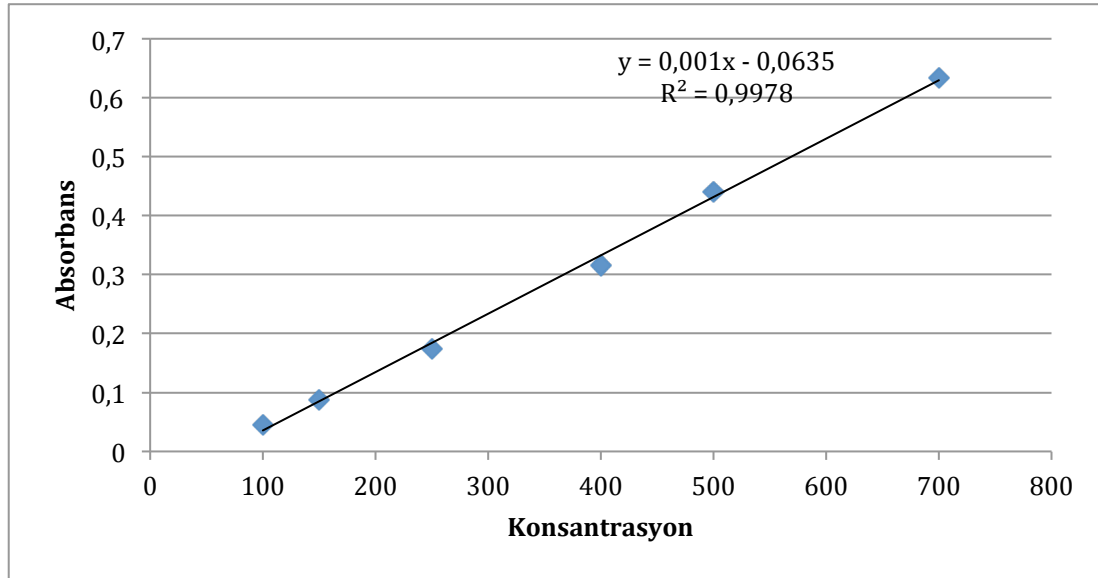
Tablo 3.10. *C. ovata* ekstralarının fenolik içerik tayini sonuçları

| EKSTRE          | TOPLAM FENOLİK İÇERİĞİ MG GAE/ 100 G EKSTRE |
|-----------------|---------------------------------------------|
| Meyve-Etanol    | 963,3<br>(± 84,85)                          |
| Tomurcuk-Etanol | 685,75<br>(± 25)                            |
| Meyve-Metanol   | 1017,42<br>(± 44,18)                        |

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| Tomurcuk-Metanol | 603,25<br>(± 4,24) |
| Meyve-Su         | 179,92<br>(± 3,30) |
| Tomurcuk-Su      | 529,08<br>(± 8,58) |

### 3.6. *C. ovata* var. *palaestina*'nın Tomurcuk ve Meyve Kısımlarının Metanol, Etanol ve Sulu Ekstrelerinde Toplam Flavonoid Madde Miktar Tayini Bulguları

Toplam flavonoid madde miktar tayini için önce bir kalibrasyon eğrisi çizilmiştir, elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği Şekil 3.13.'de gösterilmiştir. *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarından elde edilen etanol, metanol ve sulu ekstrelerin,  $AlCl_3$  (Alüminyum klorür) kolorimetrik yöntemi ile yapılan flavonoid madde miktar tayini bulguları Tablo 3.11.'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.13.** Toplam flavonoid madde miktar tayini için elde edilen kalibrasyon eğrisi ve eşitliği

**Tablo 3.11.** *C. ovata* ekstrelerinin flavonoid içerik tayini sonuçları

| EKSTRE           | TOPLAM FLAVONOİD İÇERİĞİ MG QE/ 100 G EKSTRE |
|------------------|----------------------------------------------|
| Meyve-Etanol     | 2785<br>(± 21,21)                            |
| Tomurcuk-Etanol  | 2595<br>(± 14,14)                            |
| Meyve-Metanol    | 2990<br>(± 21,21)                            |
| Tomurcuk-Metanol | 1940<br>(± 4,24)                             |
| Meyve-Su         | 1228,33<br>(± 9,45)                          |
| Tomurcuk-Su      | 1435<br>(± 6,93)                             |

### 3.7. Ekstrelerin Mikrobiyolojik Analiz Bulguları

Hazırlanan eksrelerin mikrobiyolojik analizi kapsamında Agar Well Difüzyon Testi ve MIC testi yapılmıştır. Tablo 2.3.'de verilen *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin ekstreleri belirli konsantrasyonlarda kullanılmış olup Agar well difüzyon testi bakteriler ve funguslar için CLSI standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bakteriler için besiyeri olarak Mueller-Hinton agar kullanılırken, funguslar için %2 glukoz ve 0,5 µg/ml metilen mavisi içeren Mueller-Hinton agar kullanılmıştır. Ekstre uygulanan petriler 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmış ve inkübasyon sonrasında oluşan zon çapları ölçülmüştür.

Agar well difüzyon çalışmalarının temel amacı öncelikle bitki ekstrelerinin antimikrobiyal etkinliklerinin olup olmadığının tespit edilmesiydi. Etkinlikleri tespit edilen ekstreler daha hassas olan ve mikroorganizmaların üremesini engelleyen en düşük madde konsantrasyonunu belirleyen minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) testi ile de değerlendirilmiştir. MIC testi bakteri ve funguslar için CLSI standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tablo 2.4.'de verilen konsantrasyon kullanılan ekstrelerde bakteriler için Mueller-Hinton Broth; funguslar için 0,165 M MOPS [3-(N-morpholino) propanesülfonik asit] ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri kullanılmıştır. Standart bakteriler Nutrient Agar besiyerinde 37°C'de 18 saat inkübasyona

bırakılmıştır. Aktif kültürler aseptik koşullar altında steril Fizyolojik Tuzlu Su ile 0,5 McFarland türbidite standardına göre süspande edilmiştir. Mayalar Malt Extract Agar besiyerinde 37°C’de 18 saat inkübasyona bırakılırken filamentöz funguslar aynı besiyerinde 25°C’de 5 gün inkübasyona bırakılmıştır. Minimum inhibisyon konsantrasyonları 37°C’de 24 saatlik inkübasyondan sonra belirlenmiştir. İnkübasyon süresi sonunda canlılığın belirlenebilmesi için kuyucuklara 20µl dehidrogenaz enzimi aktivitesi ile renkli bir bileşik olan 1,3,5-Trifeniltetrazolium formazana (TPF) dönüşen Trifeniltetrazolium klorit (TTC) eklenmiş, karanlıkta inkübasyon sonrasında kırmızı-pembe renkli kuyucuklar üreme bakımından pozitif olarak kabul edilmiştir.

### 3.7.1. Agar well difüzyon testi bulguları

Agar Well Difüzyon testinde;

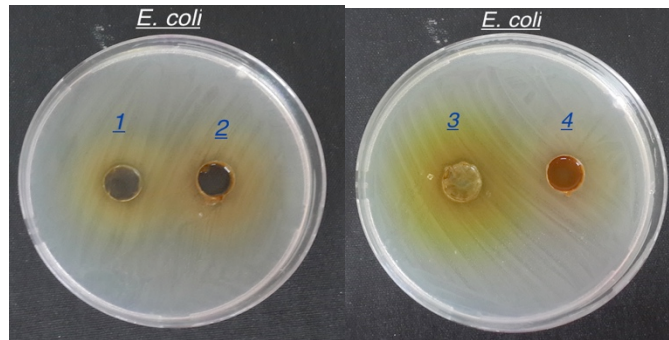
- Grup 1, Tomurcuk-Su ekstresini
- Grup 2, Meyve-Metanol ekstresini
- Grup 3, Tomurcuk-Etanol ekstresini
- Grup 4, Meyve-Etanol ekstresini
- Grup 5, Meyve-Su ekstresini
- Grup 6, Tomurcuk-Metanol ekstresini
- Grup 7, metformini temsil etmektedir.

*Escherichia coli* (ATCC 8739), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus cereus* (ATCC 7064), ve *Enterococcus hirae* (ATCC 10541), *Salmonella typhimurium* (CCM 5445) mikroorganizmaları için *Capparis ovata* var. *palaestina*’nın tomurcuk ve meyvelerinden elde edilen etanol, metanol ve sulu ekstraktları ile yapılan Agar Well Difüzyon testi sonucu tespit edilen zon çapları (mm) Tablo 3.12.’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.12.** *Agar Well Difüzyon sonuçları (zon çapı mm)*

|   | <i>E. coli</i> | <i>S. aureus</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>B. cereus</i> | <i>E. hirae</i> | <i>S. typhimurium</i> |
|---|----------------|------------------|----------------------|------------------|-----------------|-----------------------|
| 1 | -              | 17               | 26                   | 16               | -               | -                     |
| 2 | -              | -                | 20                   | 18               | -               | -                     |
| 3 | -              | 25               | 19                   | 20               | 31              | -                     |
| 4 | -              | -                | 17                   | -                | -               | -                     |
| 5 | -              | -                | 25                   | 14               | 17              | -                     |
| 6 | 16             | 22               | 30                   | 17               | 19              | -                     |
| 7 | 37             | 44               | 30                   | 29               | -               | 22                    |

*E. coli* için *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuğundan elde edilen sulu ekstresinin (1) ve meyvesinden elde edilen metanol ekstresi (2), tomurcuğundan elde edilen etanol ekstresi (3) ve meyvesinden elde edilen etanol ekstresi (4) Agar well difüzyon testi sonucu Görsel 3.1.'te gösterilmiştir. Meyvesinden elde edilen sulu ekstresi (5) ve tomurcuğundan elde edilen metanol ekstresi (6) ile *E. coli* için kontrol testi sonucu (7) ve metformin (8) ile yapılan test sonucu Görsel 3.2.'de gösterilmiştir.

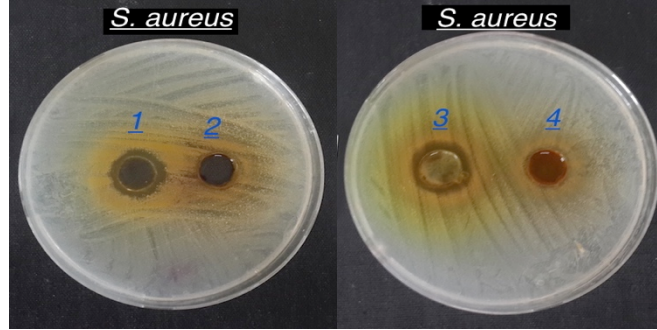


**Görsel 3.1.** *E. coli*'nin Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi



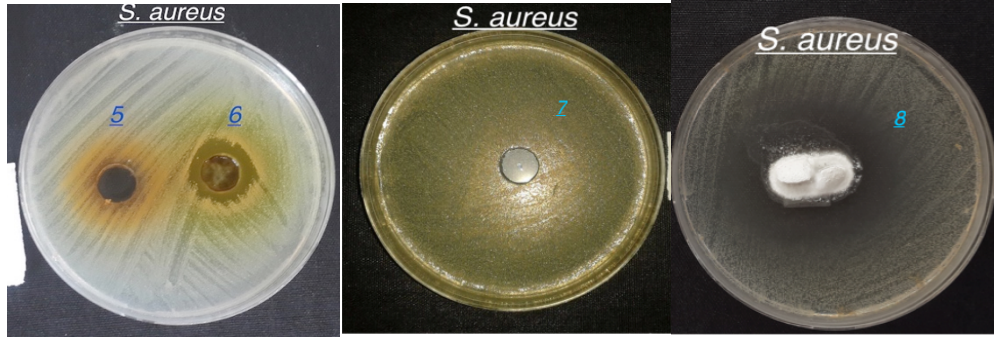
**Görsel 3.2.** *E. coli*’nin Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi

*S. aureus* için *Capparis ovata* var. *palaestina*’nın tomurcuğundan elde edilen sulu ekstresinin (1) ve meyvesinden elde edilen metanol ekstresi (2), tomurcuğundan elde edilen etanol ekstresi (3) ve meyvesinden elde edilen etanol ekstresi (4) Agar well difüzyon testi sonucu Görsel 3.3.’te gösterilmiştir. Meyvesinden elde edilen sulu ekstresi (5) ve tomurcuğundan elde edilen metanol ekstresi (6) ile *S. aureus* için kontrol testi sonucu (7) ve metformin (8) ile yapılan test sonucu Görsel 3.4.’de gösterilmiştir..



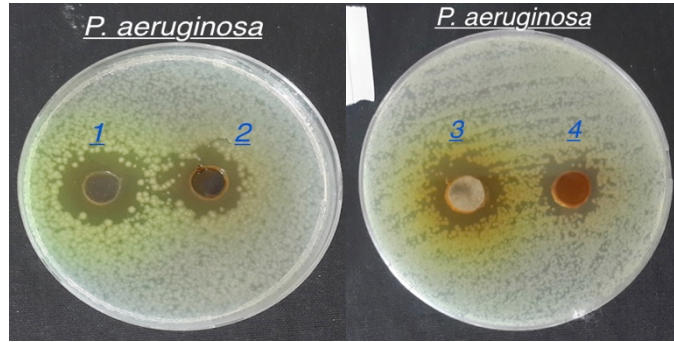
**Görsel 3.3.** *S. aureus*’un Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi

*P. aeruginosa* için *Capparis ovata* var. *palaestina*’nın tomurcuğundan elde edilen sulu ekstresinin (1) ve meyvesinden elde edilen metanol ekstresi (2), tomurcuğundan elde edilen etanol ekstresi (3) ve meyvesinden elde edilen etanol ekstresi (4) Agar well difüzyon testi sonucu Görsel 3.5.’te gösterilmiştir.

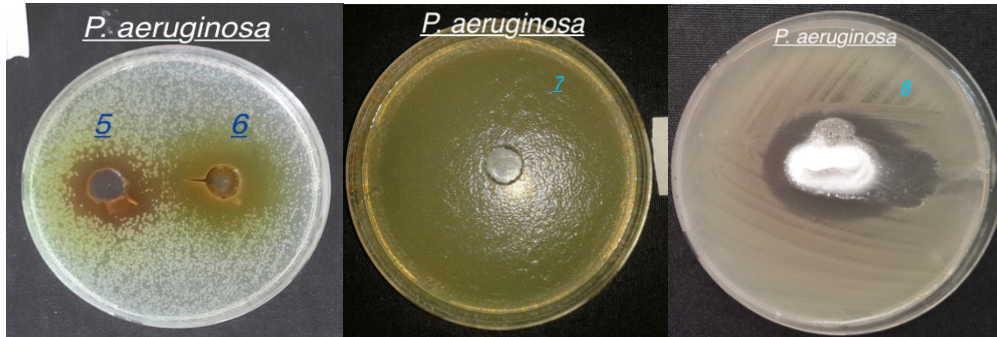


**Görsel 3.4.** *S. aureus* 'un Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi

Meyvesinden elde edilen sulu ekstresi (5) ve tomurcuğundan elde edilen metanol ekstresi (6) ile *P. aeruginosa* için kontrol testi sonucu (7) ve metformin (8) ile yapılan test sonucu Görsel 3.6.'de gösterilmiştir.



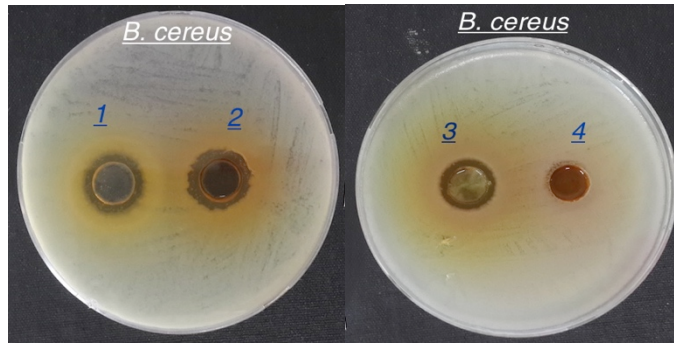
**Görsel 3.5.** *P. aeruginosa* 'nin Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi



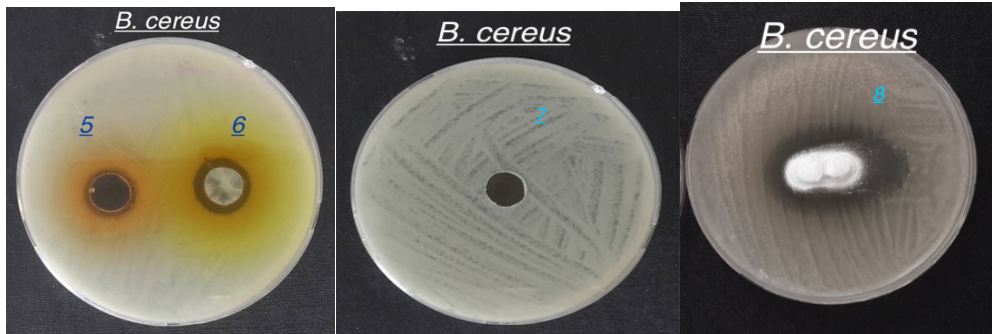
**Görsel 3.6.** *P. aeruginosa* 'nin Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi

*B. cereus* için *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuğunun sulu ekstresinin (1) ve meyvesinin metanol ekstresi (2), tomurcuğunun etanol ekstresinin (3) ve meyve etanol ekstresi (4) Agar well difüzyon testi sonucu Görsel 3.7.'te gösterilmiştir. Meyvesinden elde edilen sulu ekstresi (5) ve tomurcuğundan elde edilen metanol ekstresi (6) ile *B. cereus* için kontrol testi sonucu (7) ve metformin (8) ile yapılan test sonucu Görsel 3.8.'de gösterilmiştir.

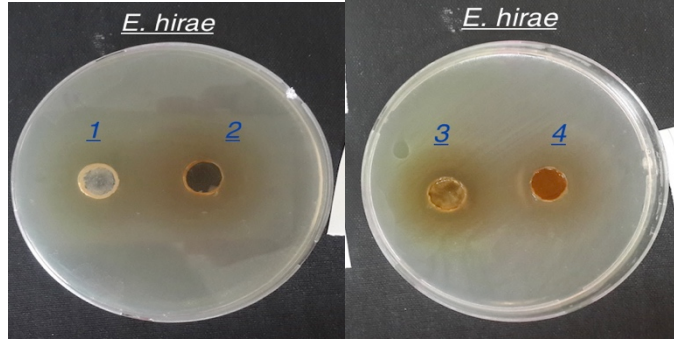
*E. hirae* için *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuğundan elde edilen sulu ekstresinin (1) ve meyvesinden elde edilen metanol ekstresi (2), tomurcuğundan elde edilen etanol ekstresi (3) ve meyvesinden elde edilen etanol ekstresi (4) Agar well difüzyon testi sonucu Görsel 3.9.'te gösterilmiştir. Meyvesinden elde edilen sulu ekstresi (5) ve tomurcuğundan elde edilen metanol ekstresi (6) ile *E. hirae* için kontrol testi sonucu (7) ve metformin (8) ile yapılan test sonucu Görsel 3.10.'de gösterilmiştir.



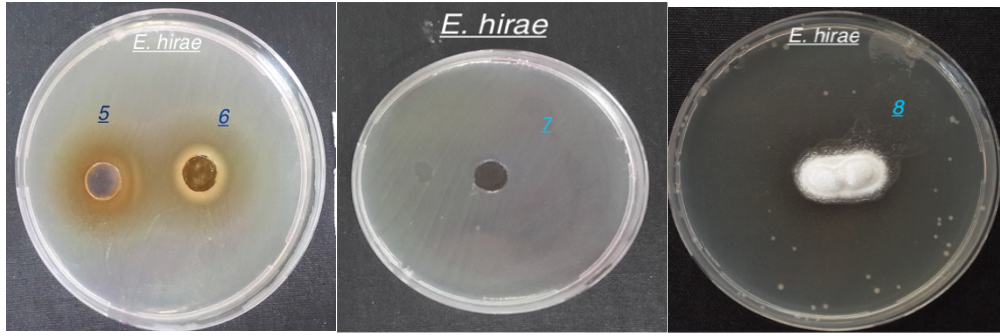
**Görsel 3.7.** *B. cereus*'un Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi



**Görsel 3.8.** *B. cereus*'un Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi

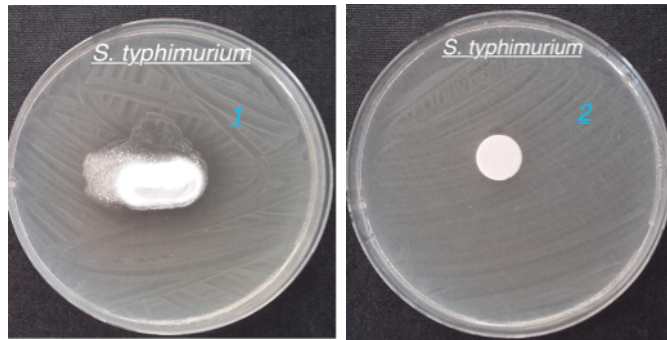


**Görsel 3.9.** *E. hirae*’nin Tomurcuk-Su (1) ve Meyve-Metanol (2) Tomurcuk-Etanol (3) ve Meyve-Etanol (4) ekstreleri ile Agar Well Difüzyon testi



**Görsel 3.10.** *E. hirae*’nin Meyve-Su (5) ve Tomurcuk-Metanol (6) ekstreleri, kontrol grubu (7) ve metformin (8) için Agar Well Difüzyon testi

*S. typhimurium* için Agar Well Difüzyon testi sonucuna göre *Capparis ovata* var. *palaestina* ekstreleri ile herhangi bir etki elde edilememiştir. Bunun yanında metformin (1) ve kontrol grubu (2) için test sonucu Görsel 3.11’de gösterilmiştir.



**Görsel 3.11.** *S. typhimurium*’un metformin (1) ve kontrol grubu (2) ile Agar Well Difüzyon testi

Agar well difüzyon deney sonuçlarına göre; 700 mg/ml konsantrasyonunda uygulanan meyve ve tomurcuğun etanol ekstrelerinin antimikrobiyal etkisi *E. coli* ve *S. typhimurium*'da bu metot ile saptanamamıştır. Bununla birlikte meyvenin etanol ekstresinin *S. aureus*, *B. cereus*, *E. hirae*'ye karşı etkisi saptanamazken tomurcuğun etanol ekstresinin *S. aureus*, *B. cereus* ve *E. hirae*'ye karşı sırasıyla 25, 20 ve 31 mm zon çapı tespit edilmiştir. Ayrıca tomurcuk ve meyvenin etanol ekstrelerinin *P. aeruginosa*'ya karşı etkisi olduğu görülmektedir. 700 mg/ml konsantrasyonunda uygulanan meyve ve tomurcuğun metanol ekstrelerinin *S. typhimurium*'e karşı etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte meyvenin metanol ekstresinin *E. coli*, *S. aureus*, *B. E. hirae*'ye karşı etkisi saptanamamış tomurcuğun metanol ekstresinin *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cereus* ve *E. hirae*'ye karşı sırasıyla 16, 22, 30, 17 ve 19 mm zon çapı tespit edilmiştir. 700 mg/ml konsantrasyonunda uygulanan meyvenin sulu ekstresi *E. coli*, *S. aures* ve *S. typhimurium*'a karşı etki göstermezken, *P. aeruginosa*, *B. cereus* ve *E. hirae*'ye karşı sırasıyla 25, 14 ve 17 mm zon çapı tespit edilmiştir. 300 mg/ml konsantrasyonda uygulanan tomurcuğun sulu ekstresinin etkisi *E. coli*, *E. hirae* ve *S. typhimurium*'a karşı saptanamazken, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *B. cereus*'e karşı sırasıyla 17, 26 ve 16 mm zon çapı tespit edilmiştir. Bununla beraber hiçbir ekstrenin etki göstermediği *S. typhimurium*'a karşı metformin ile 22 mm zon çapı elde edilmiştir. Ayrıca metformin, *E. coli*'ye karşı etkili iki gruptan biridir. Metformin, *E. hirae*'ye karşı etki göstermezken, kalan tüm mikroorganizmalar üzerinde etki gösterdiği görülmektedir. En geniş etki spektrumu metformin ve tomurcuk metanol ile elde edilmiştir (Tablo 3.12.).

### 3.7.2. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) testine ait bulguları

Mikroplatelere yapılan ekim sonucunda formülasyonların üreme görülmeyen en düşük konsantrasyonları tespit edilmiştir. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus hirae*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Aspergillus fumigatus* mikroorganizmaları için *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyvelerinden elde edilen su, etanol ve metanol ekstreleri ile yapılan Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) testi sonuçları Tablo 3.30.'da gösterilmiştir.

MIC testi sonuçlarına göre; tomurcuğun sulu ekstresi 450-0.87 mg/ml

konsantrasyon aralığında değerlendirilmiş ve *E.coli*, *S aureus*, *P. aeruginosa*, *E. hirae*, *B. cereus*, *C. albicans*, *C. tropicalis* mikroorganizmalarına karşı MIC değeri 28.125 mg/ml, *A. fumigatus*'a karşı ise 225 mg/ml olarak tespit edilmiştir. 450-0.78 mg/ml konsantrasyon aralığında değerlendirilen meyvenin sulu ekstresinin MIC değerleri *E.coli*, *S aureus*, *E. hirae*'ye karşı 50 mg/ml, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *C. tropicalis*' e karşı 100 mg/ml, *B. cereus*'a karşı 25 mg/ml ve , *A. fumigatus*'a karşı 400 mg/ml olarak tespit edilmiştir. Meyvenin sulu ekstresi en çok *B. cereus*'a karşı etkili bulunmuştur. 165-0,32 mg/ml konsantrasyon aralığında değerlendirilen tomurcuğun etanol ekstresinin MIC değerleri *B. cereus*'a karşı 5,1 mg/ml , *P. aeruginosa* ve *E. hirae*'ya karşı 10,3 mg/ml, *S. aureus*'a karşı 20,62 mg/ml, *E. coli*, *C. albicans* ve *C. tropicalis*'a karşı 41,25 mg/ml ve *A. fumigatus*'a karşı 165 mg/ml olarak tespit edilmiştir. 600-1,17 mg/ml konsantrasyon aralığında değerlendirilen meyvenin etanol ekstresinin MIC değerleri *B. cereus*'a karşı 37,5 mg/ml, *E. hirae*'ya karşı 75 mg/ml ve *C. tropicalis* içinse 300 mg/ml olarak tespit edilmiştir. Kalan tüm diğer mikroorganizmalar için konsantrasyon 150 mg/ml'dir. 200-0,39 mg/ml konsantrasyon aralığında değerlendirilen tomurcuğun metanol ekstresinin MIC değerleri *C. tropicalis*'e karşı etki bulunamamıştır. *B. cereus*'a karşı 12,5 mg/ml, *E. hirae* ve *C. albicans*'a karşı 25 mg/ml, *A. fumigatus*'a karşı 100 mg/ml ve diğer mikroorganizmalara karşı ise 50 mg/ml olarak tespit edilmiştir. 200-0,39 mg/ml konsantrasyon aralığında değerlendirilen meyvenin metanol ekstresinin MIC değerleri ise, *E. hirae*, *B. cereus*'a karşı 56,25 mg/ml, *E. coli*, *S. aureus*'a karşı 112,5 mg/ml ve diğer tüm mikroorganizmalara karşı 225 mg/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 3.13.).

**Tablo 3.13. MIC Sonuçları - Konsantrasyon mg/ml**

|                      | 1      | 2     | 3     | 4    | 5   | 6    |
|----------------------|--------|-------|-------|------|-----|------|
| <i>E. coli</i>       | 28,125 | 112,5 | 41,25 | 150  | 50  | 50   |
| <i>S. aureus</i>     | 28,125 | 112,5 | 20,62 | 150  | 50  | 50   |
| <i>P. aeruginosa</i> | 28,125 | 225   | 10,31 | 150  | 100 | 50   |
| <i>E. hirae</i>      | 28,125 | 56,25 | 10,31 | 75   | 50  | 25   |
| <i>B. cereus</i>     | 28,125 | 56,25 | 5,1   | 37,5 | 25  | 12,5 |
| <i>C.albicans</i>    | 28,125 | 225   | 41,25 | 150  | 100 | 25   |
| <i>C. tropicalis</i> | 28,125 | 225   | 41,25 | 300  | 100 | -    |
| <i>A. fumigatus</i>  | 225    | 225   | 165   | 150  | 400 | 100  |

#### 4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

DM, hiperglisemi ile karakterize [270] bozulmuş protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmaları ile ilişkili [271] ailesel ve/veya sonradan kazanım ile pankreasın yetersiz insülin üretmesi veya üretilen insülinin yetersiz etki göstermesi sonucu ortaya çıkan [272] metabolik bir bozukluktur [273]. Diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar için kronik hiperglisemi başlıca neden olarak sayılabilir [274] ve vücutta başlıca gözler, böbrekler, damarlar, sinirler ve kalp üzerinde tahribata neden olur [275]. Aynı zamanda kontrol edilmeyen diyabete bağlı olarak; retinopati, nefropati, nöropati, kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıklar gelişebilmektedir [276, 277].

Günümüzde dünya çapında 415 milyon kişi diyabetten etkilenmektedir [278]. Bu sayının 2040 yılı itibarıyla 642 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir [269]. Yılda yaklaşık olarak 3,2 milyon kişi diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar yüzünden hayatını kaybetmektedir [279]. Tüm diyabet hastalarının %90'nını Tip 2 diyabetliler oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet, insidansı sürekli artan; inflamasyon, yaş, beslenme, obezite, hareketsiz yaşam, genetik, etnik köken ve stres gibi faktörlere bağlı olan tüm dünyayı etkileyen ana sağlık sorunlarından biridir [278]. Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar nedeni ile yapılan sağlık harcamaları sürekli olarak artmaktadır, bununla beraber tüm bu ekonomik maliyet diyabetli hastalar ve gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir yük oluşturmaktadır [278]. Aynı zamanda diyabet artık, kanser ve kardiyovasküler-serebravasküler hastalıklar ile birlikte insanoğlu için üçüncü “katil” konumuna gelmiştir [280]. Türkiye’de ise 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasına göre diyabet prevelansının 12 sene içerisinde %13.7’ye yükseldiği ve diyabet görülme sıklığının 12 senede %90 oranında arttığı tespit edilmiştir [38].

Bitkilerin içerdikleri fitokimyasallara bağlı olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde ve idamesinde kullanılmaları antik çağlara kadar uzanmaktadır [281]. Bununla beraber tıbbi bitkilerin gelişmiş ülkelerde özellikle metropollerde kullanımı son yıllarda artış göstermektedir [282].

Tıbbi bitkilerin DM tedavisi amacıyla kullanımı ise Ebers papirüslerinden edinilen bilgilere göre M.Ö.1550 yıllarında antik Mısır’a kadar gitmektedir [247].

Dünyanın pek çok yerinde çeşitli bitkiler, diyabetin tedavisi için geleneksel yöntemlerle kullanılmaktadır. Kullanılan bu geleneksel bitki tedavilerinin bir kısmı

bilimsel çevrelerce dikkate alınmakta ve DSÖ tarafından desteklemektedir [248]. DSÖ sadece tıbbi bitkilerin kullanımını değil aynı zamanda bitki ekstraktlarının hipoglisemik etkilerinin bilimsel olarak değerlendirilmesini de tavsiye etmektedir [283]. DSÖ tarafından diyabet ile ilgili yapılan tavsiyeye bağlı olarak, tıbbi bitkilerde bulunan hipoglisemik etkili bileşik araştırmaları daha önemli hale gelmiştir [284].

Biguanid ve sülfonilüreler gibi birçok hipoglisemik etkili ajan, diyabet tedavisinde ayrı ayrı, kombine halde ya da insülinle birlikte kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar ciddi yan etkilere neden olabilmektedir [285]. Bu zorluklar araştırmacıları bitkisel kaynaklardan diyabeti kontrol etmek için etkili ve daha az yan etki gösteren bileşikler keşfetmeye yöneltmektedir. Dünya'nın çeşitli bölgelerinde sürdürülen etnobotanik çalışmalara göre dünya çapında 1200'den fazla bitki diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte yaklaşık 350 tanesinin halihazırda hipoglisemik etkisi gösterilmiştir [286].

Türkiye'de tedavi amacıyla kullanılan tıbbi bitki sayısı en az 500 civarındadır. Bu bitkilerin bir kısmından diyabet tedavisinde ya da önlenmesi amacıyla faydalanılmaktadır. Bu bitkilerin hipoglisemik aktivitesini belirlemek amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaktadır [287].

Diyabetin ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesinde oksidatif stres ve inflamasyon ön planı çıkmaktadır [269].

Diyabetin ve özellikle retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalıklar gibi diyabete bağlı komplikasyonların başlamasında ve ilerlemesinde aktive olmuş inflamasyon mediyatörleri etkili olmaktadır [288, 289]. Tip 2 diyabet, kronik inflamasyon işaretlerinin artması ile ilişkilidir. Makrofaj mediyatörleri, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6; Tip 2 diyabet ve inflamasyon arasında temel moleküler bağlantıyı oluşturmaktadır. DM'da bu pro-inflamatuar sitokinlerin artmış miktarları çalışmalarla gösterilmiştir [290]. Çeşitli anti-inflamatuar ajanların Tip 2 diyabette kan glukoz seviyesini ve pankreas  $\beta$  hücre fonksiyonunu düzenlediği prelinik ve klinik çalışmalar ile gösterilmiştir [291,292].

DM; başka bir deyişle reaktif oksijen türlerinin hücresel üretimi ile vücudun doğal antioksidanları aracılığıyla karşı koyan antioksidan mekanizmaların arasındaki dengenin bozulmasına bağlı oksidatif stres tabanlı bir hastalıktır. Çeşitli çalışmalarla, oksidatif stresin; sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, bozulmuş pankreas  $\beta$ -

hücre salgısı ve sekonder komplikasyonların oluşmasında rol oynadığını gösterilmiştir [293].

Özellikle Tip 2 patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynaması sebebiyle diyabetin gerek önlenmesi gerekse diyabet hastalığının yönetiminde hem antioksidan hem de antiinflamatuvar etkisi olan hipoglisemik etkili biyoaktif maddeler, doğal ürünler ve bitkiler ön plana çıkmaktadır [269].

Günümüzde halk sağlığı açısından tüm dünyada önemli sağlık sorunlarının başında gelen diyabet hastalığının tedavisine yardımcı olacak yeni bir yaklaşım getirmek amacıyla yapılan bu tezde; özellikle ülkemizde yetişen daha önce hipoglisemik etkisi araştırılmamış, anti-inflamatuar ve antioksidan etkisi bilinen ve diğer türlerinin hipoglisemik etkileri gösterilmiş olan *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisini tercih ettik.

*Capparis* (caper) yaklaşık olarak 80 farklı çeşidi olan, ekonomik olarak kültürü yapılan Capparaceae familyasına ait mevsimlik çalı tipi bir Akdeniz bitkisidir [229, 230]. Çeşitli *Capparis* türleri ile yapılan çalışmalarda bu türlerin; antioksidan, immünostimülan, antitümör, hepatoprotektif, antimikrobiyal, antiaterosklerotik, anti-inflamatuar, antipiretik, analjezik, antidiyabetik ve antihelmintik etkileri gösterilmiştir [173, 197]. *Capparis ovata* ile yapılan çeşitli çalışmalarda bitkinin antioksidan [193, 194], hipolipidemik, antihepatotoksik [201, 202, 203], anti-inflamatuar, antitrombotik, analjezik [229, 230] ve anti-nöroenflamatuar etkileri gösterilmiştir [294].

Yapılan literatür çalışmalarında kullanılan *Capparis ovata* bitkisinin genellikle Burdur yöresinden temin edilen bitkiler ile yapıldığı tespit edilmiştir [123, 129]. Bu sebeple bizim çalışmamızda farklı bir yöre olan Güneydoğu Anadolu bölgesinde yetişmekte olan *Capparis ovata* var. *palaestina* varyetesi çalışmalarda kullanılmak üzere seçilmiştir.

Çalışmamızda; öncelikle bitkinin tomurcuk ve meyve kısımlarından etanol, metanol ve sulu ekstreleri hazırlanmış daha sonra bu ekstrelerin diyabetli hayvanlarda çeşitli dozlarda hipoglisemik etkisi değerlendirilmiştir. Son olarak etkili ekstrelerin hipoglisemik etkisinin aydınlatılması için ekstrelerin antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal etkinlik çalışmaları, YBSK ile miktar tayini çalışmaları, flavonoid ve fenolik madde miktar tayin çalışmaları yapılmıştır.

*Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinden hazırlanan ekstrelerin hayvanlarda hipoglisemik etkinliklerini değerlendirmek amacıyla öncelikle deney hayvanlarında diyabet oluşturulmuştur. Deney hayvanı olarak, özellikle deney gruplarının sayısı, tekrar edilebilirlik, bakım ve beslenme gibi parametrelere bağlı olarak BALB/c cinsi fareler tercih edilmiştir. Deney hayvanlarda diyabet oluşturmak amacıyla sıklıkla tercih edilen kimyasal yolla diyabet oluşturma [295] yolu ve bu amaçlarda alloksan tercih edilmiştir. Farelerde diyabet oluşturmak için i.p. uygulanacak alloksan dozu 140-180 mg/kg aralığında olabileceği [296] bildirilmesine karşın özellikle yapılan literatür çalışmalarımızda 140 mg/kg ve daha düşük dozlarda (120 mg/kg'a kadar) diyabet oluşmasına karşın diyabetin yetersiz olabileceği, 180 mg/kg dozunda ise yüksek ölüm oranı görüldüğü [297] ve tercihen 150 mg/kg dozunun kullanıldığı [250, 287, 295, 299] bildirilmiştir. Bu sebeple uygulanacak alloksan dozu 150 mg/kg olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, sıklıkla AKŞ 200 mg/dl'nin üstünde olan farelerin diyabet olarak kabul edildiği tespit edilmiştir [249, 298, 299]. Bu sebeple çalışmamızda AKŞ 200 mg/dl'in üstünde olan fareler diyabet kabul edilerek çalışmaya devam edilmiştir.

*Capparis ovata* bitkisi ve ülkemizde bulunan üç alt varyetesi daha önce herhangi bir diyabet çalışmasında kullanılmadığı için yapılan bu çalışmada; bitkinin çeşitli ekstreleri kullanılmış ayrıca bu ekstrelerin çeşitli dozları denenmiştir. Ülkemizde *Capparis ovata* varyeteleri ile daha önce yapılan çeşitli *in vivo* çalışmalarda; 100-2000 mg/kg doz aralığında uygulandığı ve toksik etki görülmediği, ayrıca yapılan çalışmaların bu doz aralığındaki dozlardan seçildiği belirlenmiştir [229, 230]. Tez kapsamında *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinden hazırlanan tomurcuk ve meyvelerin su, etanol ve metanol ekstrelerinin uygulanan dozları (100, 300 ve 500 mg/kg) bu çalışmalardan yola çıkarak belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak da glibenklamid ve serum fizyolojik olacak şekilde, diyabetli farelere i.p. olarak uygulanmıştır. Bunun yanı sıra sadece serum fizyolojik uygulanan sağlıklı bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Uygulamayı takiben 1., 2. 4. ve 6. saatlerde ve (uygulama öncesi) 0. saatte AKŞ ölçümleri glukoz oksidaz peroksidaz yöntemine göre kuyruk veninden kan alınarak ölçülmüştür.

0., 1., 2., 4. ve 6. saatlerdeki açlık kan şekeri (mg/dl) ortalama sonuçlarına göre (Tablo 3.1.); diyabetli kontrol (SF) grubu ile meyvenin; etanol (100-300-500 mg/kg), metanol (100-300-500 mg/kg), sulu (300 mg/kg) ekstreleri ve tomurcuğun; etanol (100

mg/kg), sulu (300 mg/kg) ekstre grupları, 0. saate göre 1. saatte yükselme gösterirken, takip eden saatlerde ise azalma göstermiştir. Glibenklamid kontrol grubu ile tomurcuğun; etanol (300-500 mg/kg), metanol (100-300-500 mg/kg), sulu (100-500 mg/kg) ekstreleri ve meyvenin; sulu (500 mg/kg) ekstre grupları ise tüm saatlerde azalma göstermiştir. Meyvenin sulu (100 mg/kg) ekstre grubu, 1. ve 2. saatlerdeki ölçümlerde azalma gösterirken 4. ve 6. saatlerdeki ölçümlerde AKŞ'de artma göstermiştir. Buradan hareketle tomurcuk ekstrelerinin, meyve ekstrelerine göre genel olarak AKŞ'de daha düzenli azalmaya neden olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda farelerin diyabetli olarak değerlendirilme şartı; AKŞ düzeylerinin 200 mg/dL ve üstünde ölçülmesi olarak belirlenmiştir. Ekstrelerin uygulanmasından sonra yapılan ölçümlerde AKŞ düzeyini 200mg/dl'nin altına düşmesini sağlayan gruplar; glibenklamid grubu (4. ve 6. saat) ile tomurcuğun; metanol (500 mg/kg-6.saat) ve sulu (500 mg/kg-6.saat) ekstreleri olarak belirlenmiştir.

Emudainohwo ve ark. tarafından yapılan *Thaumatococcus daniellii* Benth. bitkisinin yaprak etanol ekstresinin hipoglisemik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, alloksan diyabetli sıçanlarda akut etki üzerinden 0. (uygulama öncesi), 1., 2., 3. ve 4. saatlerde (uygulama sonrası) yapılan ölçümlerde gerek düşük doz gerekse yüksek doz ekstrelerde 0. saate göre 1. saatte yükselme, takip eden saatlerde ise düzenli olarak azalma görüldüğü bildirilmiştir [298].

Issa ve ark. tarafından yapılan *Artemisia afra* Jacq. Ex Willd. bitkisinin sulu ve metanol ekstrelerinin hipoglisemik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, alloksan diyabetli farelerde akut etki üzerinden 0., 1., 2., 3., 4. ve 5. saatlerde yapılan ölçümlerde her iki ekstrenin çeşitli dozlarında 0. saate göre 1. saatte yükselme, takip eden saatlerde ise düzenli olarak azalma görülmüştür [301].

Diyabetli kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı etki gösteren gruplar; meyvenin; metanol (500 mg/kg-6.saat), sulu (100 mg/kg-1.,2.saat ile 300 mg/kg-1.,2.,4.,6.saat) ekstreleri ile tomurcuğun; metanol (300 mg/kg-6.saat ile 500 mg/kg-4.,6.saat), sulu (500 mg/kg-1.,2.,4.,6.saat) ekstreleri olarak belirlenmiştir. Meyvenin etanol (100-300-500 mg/kg) ekstre grupları ile tomurcuğun etanol (100-300-500 mg/kg) ekstre gruplarının, diyabetli farelerde hipoglisemik etkisinin anlamlı düzeyde olmadığı Şekil 3.1'de görülmektedir. Ayrıca sulu ekstreler ile genel olarak daha uzun süreli bir hipoglisemik etki elde edilmiştir. Metanol ekstrelerinde ise

genellikle son saatlerde anlamlı hipoglisemik bir etki elde edilmiştir.

Dangi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; Hindistan'da diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yöresel olarak kullanılan *Capparis aphylla* Roth'un gövde kısmının metanol ekstresinin 300 mg/kg dozunun STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda antihiperglisemik, antioksidan ve hipolipidemik etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak *Capparis aphylla*'nın geleneksel olarak kullanımına paralel olarak araştırılan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [231].

Kanaujia ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *Capparis moonii* Wight meyvelerinin fraksiyonlanması ile elde edilen iki yeni gallotannin bileşiğinin diyabet üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma ile izole edilen bu iki yeni bileşiğin insülinomimetik etkisi gösterilmiştir [232].

Priya ve ark. tarafından başka bir *Capparis* türü olan *Capparis zeylanica* Linn'in yapraklarından elde edilen hekzan, etil asetat, metanol ve sulu ekstrelerinin alfa-glukozidaz etkinliği araştırılmıştır. Metanol ve daha sonra sulu ekstrenin anlamlı alfa-glukozidaz etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [233].

Diğer bir çalışmada Yadav ve ark., *Capparis decidua* (Forssk.) Edgew'in alloksan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda oksidatif stres ve diyabete karşı etkinliğini sıçan dokularında araştırmışlardır. Diyabetik sıçanlar *Capparis decidua* meyveleri günlük diyetlerinin %30'u olacak şekilde beslenmiştir. Daha sonra sıçan dokularında yapılan analizlerle, *Capparis decidua*'nın oksidatif stresi azalttığı ve potansiyel antidiyabetik etkisi olabileceği belirtilmiştir [234].

Hindistan'da geleneksel olarak antidiyabetik olarak kullanılan *Capparis decidua* ile yapılan başka bir çalışmada Sharma ve ark., bitkinin meyve kısmının fraksiyonlanması ile alkaloid bakımından zengin fraksiyonunu elde etmişlerdir. Daha sonra bu fraksiyonun etkileri 50 mg/kg dozunda oral uygulanarak 28 gün boyunca alloksan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda denenmiştir. Yapılan çalışma ile *Capparis decidua*'nın antihiperlipidemik ve antidiyabetik etkisi olduğu gösterilmiştir [302].

Abad ve ark. tarafından İran'da yapılan *Capparis spinosa* L. kök kısmının etanol ekstresinin STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 28 gün boyunca 200 ve 400 mg/kg dozunda verilmesi ile etkinliğinin ölçüldüğü bir çalışma sonucu bu bitkinin hipoglisemik etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir [303].

Huseini ve ark. tarafından benzer şekilde İran’da yetişen *Capparis spinosa* L. ile yapılan bir başka çalışmada, geleneksel olarak diyabet tedavisinde kullanılan bu bitkinin meyvelerinin su-etanol ekstrelerinin (1200 mg-günlük) diyabet hastaları üzerinde kontrollü çalışması yapılmış, iki ay sonunda hastaların açlık kan şekeri ve trigliserit oranlarının düştüğü tespit edilmiştir [304].

Mishra ve ark. tarafından *Capparis spinosa* L.’ın meyvelerinin etanol ekstresinin 200 ve 400 mg/kg dozunun oral uygulanması ile 28 gün boyunca STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara verilmesi sonucu oluşan etkilerinin araştırıldığı çalışma sonucu ekstrenin hipoglisemik etkisi ortaya konmuştur [235].

Eddouks ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Fas’da geleneksel olarak diyabet tedavisinde kullanılan *Carum carvi* L. (caraway) ve *Capparis spinosa* L. meyvelerinin hipoglisemik etkisi araştırılmıştır. Her iki bitkinin meyvelerinin sulu ekstreleri 20 mg/kg dozda oral yolla verilerek 14 gün boyunca hem sağlıklı hem de STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara verilerek etkileri incelenmiştir. Her iki ekstrenin sıçanlarda insülinin bazal plazma konsantrasyonunu etkilemeden hipoglisemik etki gösterdiği görülmüştür [305].

Selvamani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise geleneksel olarak Hindistan’da diyabet tedavisinde kullanılan *Capparis sepiaria* L. bitkisinin yapraklarından elde edilen etanol ekstresinin akut antidiyabetik etkinliği incelenmiştir. Bunu için STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 100, 200 ve 300 mg/kg dozlarında uygulanan ekstrenin, 4., 8. ve 12. saatteki açlık kan şekeri sonuçlarının değerlendirilmesine bağlı olarak hipoglisemik etki potansiyeli olabileceği bildirilmiştir [306].

*In vivo* çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlara bağlı olarak, *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin muhtemel hipoglisemik etkisinin kaynağının aydınlatılması için YBSK yöntemi ile çeşitli maddelerin miktar tayini yapılmıştır.

Pichiah ve ark. tarafından yapılan çalışmada; spermidinin pankreas beta hücrelerinde otofajiyi indükleyerek katlanmamış protein yanıtına bağlı olarak endoplazmik retikulum üzerindeki stresin düzelmesinde faydalı olabileceği belirtilmiştir. Beta hücrelerin düzelmesi ve apoptozise giren hücre sayısının azalması ile özellikle Tip 2 diyabette oluşan beta hücre harabiyetinin engellendiği ve beta hücreleri koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir [308].

Gin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada , tannik asit ve etanolün insüline bağlı olmayan diyabet hastaları üzerinde etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada kırmızı şarap tüketimi ile kan şekerinin artmadığı ve şarapta bulunan tannik asit içeriğine bağlı olarak hafif bir düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Bir polifenolik bileşik olan tannik asit, tripsin ve alfa amilaz gibi sindirim enzimleri üzerinde de inhibe edici etki göstermektedir [309].

Qi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hipoglisemik etkisi olan kumarinden yeni tür bileşikler sentezlenerek bu bileşiklerin hipoglisemik etkisi araştırılmıştır. Çeşitli kumarin deriviyelerinin hipoglisemik etkileri gösterilmiştir [310].

Adisakwattana ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sinnamik asit ve çeşitli alt türlerinin insülin salıverici etkileri *in vivo* ve *in vitro* olarak çalışılmıştır. Sinnamik asit, o-hidroksisinnamik asit, m-hidroksisinnamik, p-hidroksisinnamik asit, 0-metoksisinnamik asit, m-metoksisinnamik asit, p-metoksi sinnamik asit, ferülik asit ve izoferülik asitin herbirinin etkilerinin glibenklamid ile karşılaştırıldığı bu çalışmada kontrol grubuna göre 0-hidroksisinnamik asit dışında tüm bileşiklerin insülin salıverici etkileri gösterilmiştir [317].

Değişik *Capparis* türleri ile yapılan çalışmalarda; rutin *Capparis spinosa*'nın meyve, tomurcuk ve çiçeklerinde, *Capparis decidua*'nın kök kabuklarında [197] bulunduğu, tannik asitin *Capparis moonii*'de [232] ve *Capparis grandiflora*'nın yapraklarında [197] bulunduğu, kumarinin *Capparis decidua*'nın gövde kısımlarında [318] bulunduğu, p-hidroksisinnamik asitin *Capparis spinosa* meyvelerinde bulunduğu ve spermidinin ise *Capparis decidua*'nın köklerinde ve kök kabuklarında ve *Capparis spinosa*'nın köklerinde [197] bulunduğu gösterilmiştir.

Rutin, tannik asit, kumarin, p-hidroksisinnamik asit ve spermidin gibi maddelerinin miktar tayini için *Capparis ovata* var. *palaestina* türünün meyve ve tomurcuklarından elde edilen ekstrelerin analizinde YBSK cihazı kullanılmıştır. İlgili maddelerden sadece rutin maddesi tespit edilmiş olup bu madde için analitik yöntem geliştirilip validasyon çalışmaları yapılmıştır. Çalışmamızda tomurcukların metanol ekstrelerinde rutin miktarının daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 3.6.). *Capparis spinosa* türü ile yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki *Capparis ovata* var. *palaestina* 'ya ait olan sonuçların düşük olduğu tespit edilmiştir [307]. Bu sonucun türler arasındaki madde miktarı değişiminden ve çalışma ortam şartlarının

değişmesinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak *C. ovata* var. *palaestina* zoh. bitkisinin tomurcuklarının rutin açısından önemli bir kaynak olacağı tespit edilmiştir.

Kamalakkannan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda 45 gün boyunca günlük 100 mg/kg rutin uygulandığında açlık plazma kan şekerinde düşme, plazma insülin düzeyinde artma, lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma ile birlikte enzimatik ve non-enzimatik antioksidan düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında sağlıklı sıçanlarda ise rutine bağlı olarak bir değişiklik tespit edilmemiştir. Rutinin diyabetik sıçanlarda karbonhidrat mekanizması üzerinde ve antioksidan etkinlik açısından olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir [236].

Niture ve ark. tarafından yapılan çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulmuş ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda 3 hafta boyunca oral yolla bir gruba 10mg/kg pioglitazone ve diğer iki gruba ise 50 mg ve 100 mg rutin maddesi verilmiştir. Çalışma sonunda rutin gruplarında vücut ağırlığı düzelmiş, kan şekeri düşmüş, pro-inflamatuar sitokinler azalmış, antioksidan mekanizmalar ve serum lipit düzeyi düzelmiştir. Rutine bağlı olarak gelişen bu antidiyabetik aktivitenin, enflamatuar sitokinlerin inhibe edilmesi ile antioksidan sistemin ve plazma lipit profillerinin düzelmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir [311].

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli görev alır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir [324]. Bununla beraber diyabette pro-inflamatuar sitokinlerin artan düzeylerinin varlığı [290] ve çeşitli diyabet çalışmalarında anti-inflamatuar etkili maddelerin etkili bulunması [291, 292], diyabette sadece antioksidan etkinliğin değil anti-inflamatuar etkinliğin de ön plana çıkmasına neden olmaktadır.

Polifenolik bileşiklerin antioksidan etkinliğinin olması [325] ve bu bileşiklerin hipoglisemik etkinlikleri [326, 327] nedeniyle çalışmada ekstre numunelerinde fenolik bileşik miktar tayini yapılmıştır. Fenolik bileşikler içinde yer alan ve bitkilerde sıkça

karşılaşılan flavonoidler [325] aynı şekilde antioksidan ve hipoglisemik etki göstermeleri sebebiyle [328, 329] önemlidir. Bu sebeple yine çalışmamızda flavonoid miktar tayini yapılmıştır. Bunun yanında iki yöntemle ekstrelerin referans maddelere göre antioksidan kapasiteleri değerlendirilmiştir. Aynı zamanda eritrosit hemoliz yöntemiyle de ekstrelerin anti-inflamatuar kapasiteleri değerlendirilmiştir.

Anti-inflamatuar etkinlik çalışmaları kapsamında ısı kaynaklı hemoliz yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla önce insan kırmızı kan hücreleri süspansiyonu hazırlanmıştır. Kanın % 0.85 İzotonik NaCl çözeltisi ile hacmen %10'luk kan süspansiyonu oluşturulmuştur. Isıya bağlı olarak eritrositlerin hemolizi ile ekstrelerin membran stabilize edici aktiviteleri değerlendirilmiştir. Referans olarak asetilsalisilik asit kullanılmıştır. *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının etanol, metanol ve sulu ekstreleri ile yapılan ısı kaynaklı hemoliz yöntemi ile anti-inflamatuar etkinlik çalışmasının istatistiksel değerlendirilmesi sonucu elde edilen veriler  $IC_{50}$  olarak bulunmuştur. Anti-inflamatuar etkinlik analizi sonuçlarına göre referans olarak kullanılan asetilsalisilik asitin  $IC_{50}$  değeri  $0,2974 \pm 0,0015$  mg/ml olarak tespit edilmiştir. Ekstreleri incelediğimizde  $IC_{50}$  değerleri  $0,5394 \pm 0,0145$  mg/ml ile  $1,0081 \pm 0,0077$  mg/ml arasında elde edilmiştir. En yüksek anti-inflamatuar aktivite meyvenin metanol ekstrelerinde bulunmuştur. Diğer ekstrelerin  $IC_{50}$  değerleri birbirine çok yakın çıkmış olup tüm ekstrelerde anti-inflamatuar aktivite tespit edilmiştir.

*Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin tomurcuk ve meyve kısımlarının metanol, etanol ve sulu ekstrelerinde antioksidan etkinlik tayini kapsamında DPPH serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi kullanılmıştır. Kararlı radikal DPPH'ı ağartma yetenekleri ile, bitki ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü aktiviteleri değerlendirilmiştir. Referans madde olarak butil hidroksitoluen kullanılmıştır. *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının etanol, metanol ve sulu ekstreleri ile yapılan DPPH serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile antioksidan etkinlik çalışması sonucunda referans maddenin  $IC_{50}$  değeri  $0,018 \pm 0,001$  mg/ml tespit edilmiştir. En yüksek antioksidan kapasite tomurcuğun metanol ekstresi ile elde edilmiştir. Diğer ekstrelerin  $IC_{50}$  değerleri birbirine yakın çıkmış olup tüm ekstrelerde antioksidan aktivite tespit edilmiştir.

Antioksidan kapasite ölçme çalışmaları kapsamında farklı bir metot olarak ABTS+ serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi denemiştir. Numunelerin toplam

antioksidan aktivitesi ABTS radikal katyonu giderim deneyi ile ölçülmüştür. Referans madde olarak da trolox kullanılmıştır. *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının etanol, metanol ve sulu ekstralarının bu yöntem ile antioksidan etkinlik çalışması sonucuna göre Trolox'un IC<sub>50</sub> değeri 0,015 mg/ml olarak bulunmuştur. Bu yöntem ve *DPPH* serbest radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile elde edilen sonuçlar uyumlu bulunmuş olup en yüksek antioksidan kapasite tomurcuğun metanol ekstresi ile elde edilmiştir. Diğer ekstraların IC<sub>50</sub> değerleri birbirine yakın çıkmış olup tüm ekstralarda antioksidan aktivite tespit edilmiştir.

*Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk ve meyve kısımlarının etanol, metanol ve sulu ekstralarında toplam fenolik madde miktar tayini çalışmaları Folin-ciocalteu yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sonuç 100 g ekstre başına mg gallik asit olarak ifade edilmiştir. *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin ekstralarının fenolik içerik tayini sonuçlarına göre ekstradaki fenolik içerik miktarı  $179,92 \pm 3,30$  ile  $1017,42 \pm 44,18$  mg GAE/ 100 g ekstre bulunmuştur. En yüksek fenolik madde miktarı, meyve-metanol ekstresi ile elde edilmiş olup meyve-etanol ve tomurcuk-metanol ekstraları bu değerleri takip etmektedir. Flavonoid madde miktar tayini kapsamında alüminyum klorür kolorimetrik metodu kullanılarak tayin edilmiştir. Sonuçlar 100 g ekstre başına mg (kersetin) olarak ifade edildilmiştir. *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın ekstralarının flavonoid içerik tayini sonuçlarına göre  $1228,33 \pm 9,45$  ile  $2990 \pm 21,21$  arasında tespit edilmiştir. En yüksek flavonoid madde miktarı, meyve-metanol ekstresinde elde edilmiş olup tomurcuk-etanol ve meyve-etanol ekstraları bu değerleri takip etmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalar bitkilerin sekonder metaboliti olan fenolik bileşikler ve flavonoidlerin radikal süpürücü aktivitenin ortaya çıkmasında önemli bileşenler olduklarını göstermektedir. Ayrıca bir çok çalışma bu sekonder metabolitlerin anti-inflamatuvar etkinin artmasına da katkıda bulunduğunu belirtmektedir [330, 331]. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde total fenolik ve total flavonoid madde miktarı en yüksek olan meyve-metanol ekstresinde, tüm ekstralar içerisinde en yüksek anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Cai ve ark. Çin'in geleneksel 112 şifalı bitkisinin fenolik bileşik içeriklerini ve antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Şifalı bitki ekstralarının Troloks eşdeğeri cinsinden toplam antioksidan kapasiteleri TEAC/ABTS yöntemi uygulanarak elde

edilmiştir. Test edilen bitkilerin toplam fenolik içerikleri ile antioksidan kapasiteleri arasında önemli bir lineer ilişki (hepsinde  $R^2=0,95$ ) olduğu gözlenmiştir [332].

Yapılan bir başka çalışmada ise, çayın fenolik madde içeriği, antioksidan özelliği ve çaydaki fenolik maddelerin sağlık üzerine etkisi tartışılmışlardır. Çay, içerdiği flavanoller nedeniyle güçlü antioksidan aktiviteye sahip olup birçok hastalığın oluşum ve gelişimini önlemektedir. Yapılan çalışma, çay tipine bağlı olarak fenolik madde miktar ve kompozisyonunun dolayısıyla antioksidan aktivitesinin değiştiğini, yeşil çay içerdiği yüksek flavanoller nedeniyle, siyah çay ise flavanol içeriği yanında enzimatik oksidasyon aşamasında oluşan sekonder fenolik maddeler nedeniyle yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [333].

Zia-Ul-Haq ve ark. tarafından, geleneksel olarak Pakistan'da diyabet tedavisinde kullanılan *Capparis decidua* (forsk.) edgew bitkisinin toprak üstü kısımları ile yapılan antioksidan ve antidiyabetik aktivite analizlerini içeren bir çalışma sonucu, bitkinin fenolik ve glukosinatlarca zengin olduğu ve potansiyel antidiyabetik ve antihemolitik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [335].

Epidemiyolojik veriler Tip 1 diyabetin başlangıcından önce bazı viral hastalıkların insidansının arttırdığını göstermektedir. Ayrıca bazı klinik ve deneysel bulgular da Tip 1 diyabetin gelişiminde koksaki B, kabakulak, rubella, herpes simpleks, rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının rol oynadığını desteklemektedir. Çocukluk çağında gerek diyabetin ilk kez açığa çıkmasında gerekse de diyabetli olarak bilinen ve tedavi görmekte olan bir hastanın ketoasidoza girme nedenleri arasında ilk sırayı enfeksiyonlar almaktadır. Akut enfeksiyonlar esnasında diyabetli hastaların kan şekerleri yükselmekte ve hastalığın kontrol altına alınabilmesi için insülin dozlarının artırılması gerekmektedir [313].

Diyabetli hastalarda gelişen ve tüm organ ve sistemleri etkileyebilen enfeksiyonlar sağlıklı bireylere oranla daha sık görülmelerinin yanı sıra diyabete bağlı mortalitede çok önemli yer tutmaktadır. Diyabetik hastalardaki hiperglisemik düzen (nötrofil fonksiyonunda hasarlar, antioksidan sistemin zarar görmesi) immün yetersizliği destekleyerek sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarının bozulmasına ve hastaların enfeksiyonlara yatkınlığının artmasına sebep olur. Diyabetik hastalarda immün sistem cevabı azalması, vasküler yetmezlik ve nöropati komplikasyonları sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarını bozarak mikroorganizmaların

invazyonuna kolaylık sağlıyor gibi görülmektedir. Diyabetik bireylerde en sık görülen problemler ayak enfeksiyonları, rhinoserebral mucormycosis, eksternal otitis gibi rahatsızlıklardır [312, 314].

Dash ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diyabet tedavisinde kullanılan metformin, fenformin ve rosiglitazonun antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Kontrol grubunda referans ilaç olarak siprofloksasin kullanılmıştır. Disk difüzyon ve minimum inhibisyon konsantrasyonu testleri sonucuna göre metformin ve rosiglitazonun fenformine göre daha fazla antimikrobiyal etkisi olduğu ve bu üç hipoglisemik ilacında 400–500 µg/ml dozlarında antimikrobiyal olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [319]. Patel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, diyabet olmayan ve herhangi bir hipoglisemik ajan kullanmayan bir hastada, kinolon grubunda yer alan bir antibakteriyel olan levofloksasin kullanımına bağlı olarak gelişen hipoglisemik etki bildirilmiştir [320]. Maeda ve ark. tarafından sıçan pankreasları ile yapılan bir çalışmada, kinolon grubu antibiyotiklerin insülin salınımı üzerine etkileri araştırılmıştır [321]. Bu çalışma ve benzer çalışmalar sonucunda kinolon grubu antibiyotiklerin, pankreas β-hücrelerinde ATP'ye bağlı potasyum kanallarını bloke ederek insülin salınımına neden olduğu ve glukoza bağlı insülin salınımını arttırdığı bildirilmiştir [321, 322]. Aynı zamanda diyabet tedavisinde halen kullanılan sülfonilüre grubu ilaçlar, bazı sülfonamid grubu antibiyotiklerin hayvanlarda hipoglisemik etki göstermesi ile bulunmuştur [323].

Bu bilgilere bağlı olarak; gerek diyabet ve enfeksiyonlar arasındaki ilişki gerekse belirli antimikrobiyal ilaç gruplarının hipoglisemik etkisinin olması ve belirli antidiyabetik ilaçların da antimikrobiyal etkisinin olması, çalışmamızda *Capparis ovata* var. *palaestina*'na ekstrelerinin antimikrobiyal etkilerinin araştırılmasının elde ettiğimiz hipoglisemik etki ışığında faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu sebeple antimikrobiyal çalışmalar özellikle diyabet hastalarında enfeksiyon oluşumuna neden olan bakteri ve funguslar üzerinde yapılmıştır.

*Capparis ovata* var. *palaestina*'na ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitesi gram pozitif *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) ve *Bacillus cereus* (ATCC 7064), Gram negatif bakteriler olan *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ve *Enterococcus hirae* (ATCC 10541), *Salmonella typhimurium* (CCM 5445) üzerinde test edilmiştir. Kullanılan test organizmalarından *E. coli* diyabet hastalarında bakteriyel pyelonefrit, enfiseta moz sistit, Fournier gangrene gibi

rahatsızlıkların en önemli ajanlarından biridir. *P. aeruginosa* genellikle yaşlı diyabetik bireyleri etkileyen invaziv eksternal otitisin etiyolojik ajanlarından biridir [314]. Hastalarda sıklıkla görülen diyabetik ayak ülserlerinin yanı sıra kronik bacak ülserleri, kronik yaralar ve ameliyat yarası enfeksiyonları *S. aureus* ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca endokardit ve bakteriyemi gibi sitafilokokal hastalıklar diyabetik kişilerde daha sıklıkla görülmektedir [315].

Ekstreler ayrıca filamentöz funguslardan *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305 ve mayalardan *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida tropicalis* RSKK 2412 üzerinde test edilmiştir. *Candida* türlerinin diyabet hastalarında fungal sistit, oral ve özofagal kandidiyasis neden olduğu bilinmektedir [314, 316].

Muhaidat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *Capparis ovata* Desf. ve *Capparis spinosa* L. bitkilerinin eter, hekzan, butanol, metanol ve su fraksiyonlarının çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkinlikleri agar well difüzyon testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucu butanol fraksiyonunun her iki bitki için tüm bakteriler üzerinde etki gösterdiği, tüm fraksiyonlar içinde ise *Capparis ovata* fraksiyonlarının *Capparis spinosa* fraksiyonlarına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir [251].

Agar well difüzyon deney sonuçlarına göre Tablo 3.12’de görüldüğü üzere metformin dışında ekstrelerin hiçbirisi *S. typhimurium*’a karşı etki göstermemiştir. Agar well difüzyon metodunda *E. coli*’ye karşı ise tomurcuğun metanol ekstresinin ve metforminin antimikrobiyal etki gösterdiği görülmüştür. *S. aureus*’a karşı ise etki sırasına göre tomurcuğun etanol, metanol ve sulu ekstreleri ve metformin, antimikrobiyal etki gösterirken meyve ekstrelerinin hiçbirinde etki saptanamamıştır. *P. aeruginosa*’ya ise tüm ekstreler ve metformin etki göstermiştir. Bununla beraber en fazla etki gösterenler; sırasıyla tomurcuğun metanol ekstresi, metformin ve sulu ekstreleridir. *B. cereus*’a karşı meyvenin etanol ekstresi hariç tüm ekstreler etki göstermiştir. En etkili ekstre ise tomurcuğun etanol ekstresi olarak görülmektedir. Son olarak *E. hirae*’ya meyvenin etanol ve metanol ile tomurcuğun sulu ekstresi ve metformin etki göstermezken en etkili olan ise tomurcuğun etanol ekstresidir. Genel olarak etki değerlendirmesi yapıldığında. (tomurcuğun sulu ekstresinin diğer ekstrelerle göre düşük konsantrasyonlarda kullanılmasına rağmen) tüm tomurcuk ekstrelerinin meyve ekstrelerine göre daha fazla etkili olduğu görülmektedir. En geniş etki çeşitliliği tomurcuğun metanol ekstresinde ve metforminde görülürken, en dar etki ise meyvenin etanol ekstresinde görülmüştür. Agar

well difüzyon sonuçlarında ekstrelerde, bakterilerin gram pozitif veya gram negatif olmasına bağlı olarak spesifik bir etki oluşturmadığı görülmüştür.

Gull ve ark. farklı bir *Capparis* türü olan *C. spinosa* ile yaptıkları çalışmada meyve ve tomurcukların metanol ve etanol ekstrelerinde *S. aureus*, *E.coli* ve *B. subtilis* üzerinde benzer etkileri saptamışlardır [197].

MIC testi sonuçlarına göre Tablo 3.13.'de görüldüğü şekilde tüm ekstreler karşılaştırıldığında *E. coli*, ve *C. tropicalis*'e karşı en etkili ekstrenin tomurcuğun sulu ekstresi olduğu, *P. aeruginosa*, *S. aureus* *E. hirae* ve *B. cereus*'a karşı en etkili ekstrenin tomurcuğun etanol ekstresi olduğu ve *C. albicans* ve *A. fumigatus*'a karşı en etkili ekstrenin ise tomurcuğun metanol ekstresi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara bağlı olarak tomurcuk ekstrelerinin meyvelere göre daha etkili olduğu görülmektedir. Tomurcuk ekstreleri arasında ise etanol ekstresi her ne kadar iki ölçümde de en düşük MIC değerlerini gösterse de, tüm mikroorganizmalara karşı sulu ekstresinin en etkili olduğu görülmektedir. MIC sonuçlarında ekstrelerde, bakteri (gram pozitif, gram negatif) veya fungus olmasına bağlı olarak spesifik bir etki oluşturmadığı görülmüştür.

Muhaidat ve ark.'ın çalışmasında da sulu ekstrelerinin çalışmamızla uyumlu şekilde *S. aureus* (200 µg/ml) ve *B. cereus* (200 µg/ml) üzerinde; metanol ekstrelerinin ise *S. aureus* (180 µg/ml), *B. cereus* (180 µg/ml) ve *P. aeruginosa* (250 µg/ml) üzerinde etkili bulunmuştur [251]. Gull ve ark. farklı bir *Capparis* türü olan *C. spinosa* ile yaptıkları çalışmada meyve metanol ekstrelerinde *S. aureus* (110 µg/ml), *E.coli* (253 µg/ml) ve *B. subtilis* (126 µg/ml) ; etanol ekstrelerinde ise *S. aureus* (125 µg/ml), *E.coli* (266 µg/ml) ve *B. subtilis* (160 µg/ml) benzer etkileri saptamışlardır [197].

Sharma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *Tridax procumbens* ve *Capparis decidua* bitkilerinin farklı kısımlarının antimikrobiyal etkileri disk difüzyon testi ve minimum inihibitör konsantrasyon testi ile değerlendirilmiştir. Her iki bitkinin gövde kısımları, içerdikleri flavonoidlere bağlı olarak daha etkili bulunmuştur [218].

Sonuç olarak, *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın meyve ve tomurcuk kısımlarından elde edilen etanol, metanol ve sulu ekstrelerinin diyabetli farelerde 100, 300 ve 500 mg/kg dozlarında i.p. uygulama sonrası akut hipoglisemik etki karakteristiğinin araştırıldığı bu çalışma sonucu; meyve-metanol (500 mg/kg; 6.saat) ve tomurcuk-metanol (300 mg/kg; 6.saat, 500 mg/kg; 4.-6.saat) ekstreleri ile meyve-sulu (100 mg/kg; 1.-2.saat, 300 mg/kg; 1.-2.-4.-6.saat) ve tomurcuk-sulu (500 mg/kg; 1.-2.-4.-

6.saat) ekstrelerinin hipoglisemik etkisi tespit edilmiştir. Ekstreler üzerinde, iki farklı yöntem ile uygulanan antioksidan etkinlik çalışması sonucunda, tüm ekstrelerin anlamlı antioksidan kapasitesi olduğu görülmektedir. Bununla beraber hem tomurcuğun hem de meyvenin sulu ve metanol ekstreleri en fazla antioksidan etkinlik gösteren ekstreler olarak dikkat çekmektedir. Benzer şekilde tüm ekstrelerle yapılan anti-inflamatuar etkinlik çalışması sonucunda da tüm ekstelerin anlamlı anti-inflamatuar etkinlik gösterdiği görülmektedir. Antiinflamatuar etkisi en yüksek olan ekstrelerin ise meyve-etanol ve meyve-metanol olduğu görülmektedir. Aynı şekilde ekstrelerin yüksek oranda toplam fenolik madde ve flavonoidler içerdiği belirlenmiştir. değerlendirildiği çalışmalarda, en yüksek seviyeler meyve-etanol ve meyve-metanol ekstelerinde görülmüştür. Yapılan YBSK çalışmasında ise, rutin maddesi tomurcuk ekstrelerinde yüksek miktarda bulunmuştur. Son olarak Agar well difüzyon testi ve MIC testi sonuçlarına göre genel olarak tomurcuk ekstrelerinin daha fazla ve geniş antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu görülmektedir.

Diyabet gelişiminde oksidatif stresin önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres sonucu meydana gelen ürünlerin beta hücre toksisitesinde ve ölümünde etkisi olduğu düşünülmektedir [269, 293, 336]. Flavonoidlerin ve fenolik maddelerin ise antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri olduğu pek çok çalışmada bildirilmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin diyabetin neden olduğu komplikasyonların (retinopati, nefropati vb) engellenmesinde de rolleri olabileceği beirtilmektedir [325, 326, 328, 330, 331].

Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışma sonucu *Capparis ovata* var. *palaestina*'nın tomurcuk-su ve tomurcuk-metanol, meyve-sulu ve meyve-metanol ekstrelerinde görmüş olduğumuz hipoglisemik etki ile bu ekstrelerdeki antioksidan etki, anti-inflamatuar etki ve antimikrobiyal etkinlik arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Özellikle antioksidan etkinlik, bu ekstreler için ortak nokta olarak dikkat çekmektedir. Bunun yanında rutinden farklı, etkili bileşiklerin araştırılması hipoglisemik etkinin aydınlatılması için faydalı olacağı düşünülmektedir.

Ülkemizde, doğal olarak yetişmesine rağmen ekonomik ve beslenme açısından yeteri kadar ilgi gösterilmeyen ve çalışmalar ile aydınlatılması gereken potansiyel biyolojik etkilere sahip olan *Capparis ovata* var. *palaestina* bitkisinin, hipoglisemik etkisinin araştırıldığı bu çalışma; tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunu olan ve tedavisi ağır bir ekonomik yük oluşturan diyabete karşı elimizdeki mevcut tedavilere

destek olabilecek seçeneklerin bulunması amacıyla yapılmıştır. Farklı ekstrelerle tespit edilen hipoglisemik etkilere neden olabilecek muhtemel bileşiklerin detaylı olarak araştırılması ve ayrıca akut tedavi ile elde edilen bu hipoglisemik etkinin, yapılacak ileri ve kapsamlı çalışmalarla diyabetli hayvanlarda hem hipoglisemik etki hemde diyabetin neden olduğu komplikasyonlar açısından uzun süreli etkisinin değerlendirilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKÇA

- [1] Başkal, N. (2003). Diabetes Mellitus, Tanım, Sınıflandırma, Tanı, Klinik, Laboratuar ve Patogenez. *Klinik Endokrinoloji*, 3, 25-27.
- [2] Guyton, A.C. ve Hall, J.E. (2007). *Tıbbi Fizyoloji*, 11, 964-976.
- [3] Ward, W.K., Beard, J.C. ve Porte, D. (1984). Pathophysiology of insulin secretion in non-insulindependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 7, 491-502.
- [4] Yenigün, M. ve Altuntaş, Y. (2001). Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitapevleri, 124.
- [5] American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35 (1), 64-71.
- [6] American Diabetes Association (2011). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 34 (2), 62-69.
- [7] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları (2009). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009, Yenilenmiş 4. Baskı, 10-95.
- [8] Jameson, J.L. (2006). Harrison's endocrinology. Dragonfly Media Group, 283-300.
- [9] Raptis, A.E., Markakis, K.P., Mazioti, M.C., Raptis, S.A. ve Dimitriadis, G.D. (2011). What the radiologist needs to know about the diabetic patient. *Insights into Imaging*, 2, 193-203.
- [10] World Health Organization, Media Center, Diabetes (Çevirimiçi) [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>], Haziran 2016.
- [11] Hatemi, H. (1996). Diabetes mellitus'un tarihçesi, *Aktüel Tıp Dergisi*, 7, 497-499.
- [12] King, K.M. ve Rubin, G. (2003). A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin, *Br. J. Nurs.*, 12 (18), 1091-1095.
- [13] Pınar, R. (1998). Diyabet yönetimi. Merve Matbaacılık, 36-41.
- [14] Yılmaz, M.T. (1997). Diyabetin tarihçesi. *Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi*, 1-3.
- [15] Yılmaz, B. (1999). Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Feryal Matbaacılık. 1.Baskı, 45-70.

- [16] Bağrıaçık, N. (1997). Diabetes Mellitus tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Sempozyumu*, 9-18.
- [17] Yenigün, M. (1995). Her yönü ile diabetes mellitus. Haseki hastanesi vakfı yayını II.
- [18] Williams, G. ve Pickup, J.C. (2004). Diyabet el kitabı. Blackwell Publishing; 3. Baskı.
- [19] Kenyan, G. ve Nagy, J. (2005). A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 12 (2), 223-229.
- [20] Tüzün, M. (2005). Endokrinoloji el kitabı. Ege Üniversitesi Yayınları, 615-634.
- [21] Luft, R. ve Minkowski, O. (1989). Discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889. *Diyabetologia*, 32 (7), 399-401.
- [22] Hamdy, R.C. (2002). Diabetes mellitus, *South Med. J.*, 95 (1), 1-2.
- [23] King, H, Aubert, R.F. ve Heran, W.H. (1995). Global burden of diabetes; 1995-2025. *Diabetes Care*, 21, 1414-1431.
- [24] Manchester KL. (1997). Before insulin. *Trends Endocrinol Metab*, 8, 295-298.
- [25] World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- [26] Evans, J.M., Newton. R.W., Ruta, D.A., MacDonald, T.M. ve Morris, A.D. (2000). Socio-economic status, obesity and prevalence of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*, 17, 478-480.
- [27] Holman, N., Young, B. ve Gadsby, R. (2015). Current prevalence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*, 32, 1119-1120.
- [28] World Health Organization, Food and Agriculture Organization UN. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, Switzerland: 2002.
- [29] IDF (2015). Diabetes Atlas Seventh Edition. 1-144.
- [30] Spijkerman, A.M., Dekker, J.M., Nijpels, G., Adriaanse, M.C., Kostense, P.J., Ruwaard, D., Stehouwer, C.D., Bouter, L.M. ve Heine, R.J. (2003). Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly

- diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*, 26 (9), 2604-2608.
- [31] Plantinga, L.C., Crews, D.C., Coresh, J., Miller, E.R., Saran, R., Yee, J., Hedgeman, E., Pavkov, M., Eberhardt, M.S., Williams, D.E. ve Powe, N.R. (2010). CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5 (4), 673-682.
- [32] Perry, R.C. ve Baron, A.D. (1999). Impaired glucose tolerance. Why is it not a disease? *Diabetes Care*, 22, 883-885.
- [33] Tominaga, M., Eguchi, H., Manaka, H., Igarashi, K., Kato, T. ve Sekikawa, A. (1999). Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 22, 920-924.
- [34] DIAMOND Project Group (2006). Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*, 23, 857-866.
- [35] Patterson, C.C., Dahlquist, G.G., Gyürüs, E., Green, A. ve Soltsz, G. (2009). Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 373, 2027-2033.
- [36] Satman, I., Yılmaz, M.T. ve Şengül, A. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25, 1551-1556.
- [37] T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (2015). Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, 1-66.
- [38] Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yılmaz, T., Cakir, B. ve Tuomilehto, J. (2013). TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.*, 28 (2), 169-180.
- [39] T.C. Sağlık Bakanlığı, (2011). Türkiye diyabeti önleme ve kontrol programı (2011-2014), 1-43.
- [40] Diyabet Cemiyeti (çevrimiçi) [<http://www.diabetcemiyeti.org/c/turdep-2-sonuclarinin-ozeti>], Haziran 2016.

- [41] National Diabetes Data Group (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28, 1039-1057.
- [42] The expert committee on the diagnosis and classification of DM (2004). Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of DM., *Diabetes Care*, 26 (1), 5-20.
- [43] World Health Organization Study Group (1985). Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser, 727, 1-113.
- [44] The expert committee of the diagnosis and classification of the DM (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of DM. *Diabetes Care*, 20, 1183-1197.
- [45] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları (2013). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013, 6. Baskı. 10-80.
- [46] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları (2011). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2011, 5. Baskı. 10-80.
- [47] Jameson, J.L. (2010). Harrison's endocrinology. Dragonfly Media Group, 300-331.
- [48] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları (2016). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2016, 8. Baskı, Ankara. 10-80.
- [49] American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 33, 62-69.
- [50] Fiallo-Scharer, R. ve Eisenbarth, G.S. (2004). Pathophysiology of Insulin - Dependent Diabetes. *Pediatric Endocrinology*. 1, 411-426.
- [51] Eroğlu, A.A. ve Yetkin, İ. (2011). Possible genetic factors associated with type 1 diabetes mellitus susceptibility. *Marmara Medical Journal*, 24 (2), 126-130.
- [52] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları. (2007). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu.2. baskı, İstanbul. 10-70.
- [53] Devendra, D., Liu, E. ve Eisenbarth, G.S. (2004). Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*, 328, 750-754.
- [54] Altun, B.U., (2010). Poliklinikte diyabet hasta takibi. *Trakya Üniversitesi Tıp*

*Fakültesi Dergisi*, 27 (1), 19-25.

- [55] Avcı, E. ve Çakır, E. (2014). Diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonu diabetik nefropati. *Selçuk Tıp Dergisi*, 30 (1), 15-18.
- [56] Avcı, A. (2001). Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Böbrek Antioksidan Savunma Sistemi ve E Vitaminin Etkileri. Ankara Üni. Tıp Fak.
- [57] Scobie, L. ve Samaras, K. (2010). Diabetes Mellitus. Birinci Baskı, Ersoy B., AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti.
- [58] Piette, J.D., Richardson, C., Himle, J., Duffy, S., Torres, T., Vogel, M., Barber, K. ve Valenstein, M. (2011). A randomized trial of telephonic counseling plus walking for depressed diabetes patients. *Med Care*, 49 (7), 641-648.
- [59] Vardar, İ.B. ve Karadağ, E. (2011). Tip 2 diyabetli bireylerin hastalıkları ve tedavilerine yönelik tutumlarını etkileyen faktörler. *Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi.*, 1-3.
- [60] Pieper, G.M. ve Dondlinger, L.A. (1998). Antioxidant pyrrolidine dithiocarbamate prevents defective bradykinin-stimulated calcium accumulation and nitric oxide activity following exposure of endothelial cells to elevated glucose concentration. *Diabetologia*, 41 (7), 806-812.
- [61] Rowan, G.C., Myles, J., Kevin, M., Thompson, C., Fitzgerald, P. ve Bouchier, D.J. (2007). Two-week treatment with pravastatin improves ventriculo-vascular haemodynamic interactions in young men with type 1 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.*, 4, 53-61.
- [62] Sperling, M.A., (2000). Diabetes Mellitus in children. WB Saunders Company, 16, 1767-1787.
- [63] Alemzadeh, R. ve Wyatt, D.T. (2004). Diabetes Mellitus. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier Saunders, 17, 1947-1972.
- [64] Munoz-Fernandez, M.A., Fernandez, M.A. ve Fresno, M. (1992). Synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon- gamma on macrofage activation for the killing of intracellular Trypanosoma cruzi through a nitric oxide-dependent mechanism. *Eur J Immunol*, 22, 301-307.
- [65] Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L. ve Snyder, S.H. (1994). Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med*, 120, 227-237.
- [66] Morales, A.E., She, J.X. ve Schatz, D.A. (2004). Genetics of Type 1 Diyabetes. *Pediatric Endocrinology*. 1, 403-410.

- [67] Szopa, T.M., Titchener, P.A., Partwood, N.D. ve Taylor, K.W. (1988). Diabetes mellitus due to viruses some recent development of insulinitis and diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 37, 1722-1726.
- [68] DeFronzo, R.A., (1998). Current Management of Diabetes Mellitus. Mosbyyear Book Inc., 1-2.
- [69] Wilson, J.D., Foster, D.W., Kronenberg, H.M. ve Larsen, H. (1998). Williams Textbook of Endocrinology. WB. Saunders Company. 9-33.
- [70] Green, A. ve Patterson, C.C. (2001). Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*, 44, 3-8.
- [71] Delibaş, N. ve Kılınç, İ. (2003). İnsulin ve Gliklazid Tedavisinin Streptozotosin Diabetik Rat Hipokampuslarında Lipid Peroksidasyonuna Etkisi, *Türk Biyokimya Klinik Dergisi*, 1 (1), 33-39.
- [72] Inzucchi, S.E. (2003). Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus, 265-277.
- [73] American Diabetes Association. (2014) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1, 14-80.
- [74] Goldman, L. ve Ausiello, D. (2011) Cecil Medicine, Güneş Tıp Kitapevleri. 23 (2), 1727-1759.
- [75] Internatinol Diabetes Federation (Çevrimiçi), <http://www.idf.org/about-diabetes> , Haziran 2016.
- [76] Durna, Z. (2005). Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri. *Diyabet Hemşireliği Derneği Kitabı*. 11-18.
- [77] Akdemir, N. ve Birol, L. (2003). Kronik Hastalıklar, İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı, Ekin tıbbi yayıncılık. 193-199.
- [78] Weiland, T.J., Nguyen, M. ve Jelinek, G.A. (2011). Illness perception and knowledge with regard to prediabetes and type 2 diabetes: a pilot study of emergency department patients and staff. *Eur J Emerg Med*. 25-34.
- [79] Özkan O. (1998). Tip 2 Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlarında Glisemik Kontrolün Öngörülen Faydaları. *Literatür*, 167-247.
- [80] Mc Kinlay, J. ve Marceau, L. (1992). US public health and the 21 st century: Diabetes mellitus. *Lancet*, 356, 757-761.
- [81] Olgun, N., Eti Aslan, F., Coşansu, G. ve Çelik, S., (2010). Diyabetes Mellitus. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Nobel Kitapevi, 829-864.

- [82] Dunning, T. ve Ward, G. (2009). Managing Clinical Problems in Diabetes. Medikal Yayıncılık Eğitim ve İletişim Hizmetleri, 1. Baskı.
- [83] Mitrakou, A., Kelly, D., Mokan, M., Veneman, T., Pangburn, T., Reilly, J. ve Greich, J. (1992). Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *NEngl J Med*, 326, 22-29.
- [84] Efendic, S. ve Ostenson, C. (1993). Hormonal responses and future treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*, 234, 127-38.
- [85] De Fronzo, R.A., Bonadonna, R.C. ve Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*, 37, 667-698.
- [86] Pedersen, O., Bak, J.F. ve Andersen, P.H. (1990). Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes*, 39, 865-870.
- [87] Hollenbeck, C. ve Reaven, G.M. (1987). Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 1169-1173.
- [88] Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus (2004). 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi.
- [89] Kayaalp, S.O. (2000). Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Feryal Matbaacılık. 9, 1252-1272.
- [90] Ulukaya, E. (2007). Lippincott's Biyokimya, 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi.
- [91] Reaven, G.M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
- [92] Groop, L.C., Bonadonna, R.C. ve DelPrato, S. (1989). Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*, 84, 205-213.
- [93] Polonsky, K.S., Sturis, J. ve Bell, G.I. (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*, 334, 777-783.
- [94] Sever, U.N., (2006). Koroner Arter Hastalığı Olan Olgularda İnsülin Direnci ve Bozulmuş/Diyabetik Glukoz Toleransı Sıklığının Sağlıklı Populasyonla Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.

- [95] Leroith, D. (2002). Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities, *Am J Med*, 113 (6), 3-11.
- [96] Arita, Y., Kihara, S. ve Ouchi, N. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 257, 79-83.
- [97] Warne, J.P. (2003). Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol.*, 177 (3), 351-355.
- [98] Mercado, M.M., Mclenithan, J.C., Silver, K.D. ve Shuldiner, A.R. (2002). Genetics Of Insulin Resistance, *Curr Diab Rep.*, 2 (1), 83-95.
- [99] Manley, S.E, Luzio, S.D. ve Stratton, I.M. (2008). Preanalytical, analytical, and computational factors Affect Homeostasis Model Assessment Estimates. *Diabetes Care*, 31, 1877-1883.
- [100] Choi, K. ve Kim, Y.B., (2010). Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type2 diabetes. *Korean J Intern Med.*, 25 (2), 119-129.
- [101] Rahier, J., Guiot, Y., Goebbels, R.M., Sempoux, C. ve Henquin, J.C. (2008). Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 10 Suppl 4, 32-42.
- [102] Karşıdağ, K. (2015). Beta hücre disfonksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (2), 9-14.
- [103] Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R.A. ve Butler, P.C. (2003). Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52 (1), 102-110.
- [104] Damcı, T. (2000). Tip 2 Diyabette Primer ve Sekonder Korunma. *Türk Diyabet Cemiyeti Yıllık Yayın Organı*.
- [105] Vehkavaara, S. ve Seppala, A. (1999). In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 22 (2055), 60-67.
- [106] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları. (2015). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 7. Baskı, Ankara.
- [107] American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 37 (1), 581-590.
- [108] Eser, E. (1995). Diabetes Mellitus ve Topluma Getirdiği Ekonomik Yük. Ege

Üni. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.

- [109] Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D.R., Jovanovič, L., Mestman, J.H., Murad, M.H. ve Yogeve, Y. (2013). Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (11), 4227-4249.
- [110] Kim, C., Newton, K.M. ve Knopp, R.H. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 25 (10), 1862-1868.
- [111] Ulusal Diyabet Kongresi. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (2013), 1-153.
- [112] Keskin, Ö. ve Balcı, B. (2011). Diabetes mellitus ve kardiyovasküler komplikasyonlar. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 1 (2), 81-85.
- [113] Şahinkaya, Y. (2008). Tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile plazma sCD146 düzeyi ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- [114] International Expert Committee. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32 (7), 1327-1334.
- [115] Akarsu, S., Kurt, A., Çakıcı, O., Kurt, A.N.Ç., Şengül, İ. ve Şen, Y. (2008) Demir eksikliği anemisinin hemoglobin alt tipleri üzerine etkisi: tedavi öncesi ve sonrası HbA1c, HbA2 ve HbF. *Türk Pediatri Arşivi*, 43, 9-13.
- [116] Güven, B., Can, M. ve Eskici, Z. (2011). Hemoglobin Varyantının HbA1c ölçümüne Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 16 (2), 97-99.
- [117] Halaçlı, B., Etgül, S., Kuyumcu, M.E., Yeşil, Y., Yavuz, B.B., Halil, M., Cankurtaran, M. ve Arıoğlu, S. (2013). Yeni diabetes mellitus tanısı alan geriatric hastada çok yüksek hemoglobin A1c (%19.6) düzeyi. *Akademik Geriatri Dergisi*, 5, 91-93.
- [118] Litwak, L., Goh, S.Y., Hussein, Z., Maleki, R., Prusty, V. ve Khamsek, M.E. (2013). Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1 chieve study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5, 57.
- [119] Uludağ, M.O., (2010). Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 23-24.
- [120] Satman, İ. (2010). Diabetes Mellitus: Giriş, Sekonder Komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*, 3 (1), 1-5.

- [121] Özgen, G. (2004). Diyabetin Akut Komplikasyonları, *Galenos Tıp Dergisi*, 7, 81-95.
- [122] Akbaş, E.M. ve Demirtaş, L. (2015). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarına Genel Bakış. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (3), 1-6.
- [123] Durna, Z. (2002). Diyabetin sınıflandırılması ve tanı Kriterleri. Diyabet hemşireliği. Tavaslı Matbaacılık, 11-19.
- [124] Yılmaz, C. ve Yılmaz, M.T. (2000). İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. İstanbul, 17-27.
- [125] Olgun, N. (2003). Diyabette Kendi Kendine Takip İlkeleri. Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi. Özlem Grafik Matbaacılık, 67-80.
- [126] Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M. ve Fisher, J.N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32 (7), 1335-1343.
- [127] Luft, F.C. (2001). Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol*, 12 Suppl 17, 15-19.
- [128] Fall, P.J. ve Szerlip, H.M. (2005) Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*, 20, 255-271.
- [129] Sargın A. (2011) Laktik Asidoz: Kısa Bir Gözden Geçirme. *Yoğun Bakım Derg*, 3, 63-66.
- [130] Olgun N. (2002). Hipoglisemi ve hiperglisemi. Diyabet hemşireliği. Tavaslı Matbaacılık, 105-116.
- [131] Desouza, V., Bolli, G. ve Fonseca, V. (2010). Hipoglicemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 3 (6), 1389-1394.
- [132] Sverdlow, A.J., Slater, S.D., Botha, J.L., Burden, A.C., Waugh, N.R., Smith, A.W., Hill, R.D., Bingley, P.J., Patterson, C.C., Qiao, Z. ve Keen, H. (1999) The British Diabetic Association Cohort Study. II. Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*, 16, 466-471.
- [133] Çetinkalp, Ş. ve Tüzün, M. (2004). Diabetes Mellitus El ve Cep Kılavuzu. İzmir: Asya Tıp Yayıncılık.
- [134] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.. *N Engl J Med*, 329 (14), 977-86.

- [135] Ginsberg, H.N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*, 106 (4), 453-458.
- [136] Mollamehmetoğlu, S. (2013). Tip-I diyabet hastalarında serum karbonik anhidraz I ve II otoantikör düzeyleri ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- [137] Brownlee, M., Aiello, L.P. ve Cooper, M.E. (2008). Complications of Diabetes Mellitus.. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders, Elsevier, 11, 1478-1483.
- [138] Kadayıfçılar, S. (2015). Diyabetik Hastada Göz Bulguları, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (1), 28-37.
- [139] Kadayıfçılar, S. (2014) Güncel bilgiler ışığında diyabetik retinopati patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics*, 7 (2), 6-11.
- [140] Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D. ve DeMets, D.L. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II: Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102 (4), 520-526.
- [141] Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D. ve DeMets, D.L. (1984) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III: Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102 (4), 527-532.
- [142] Coşansu, G. (2009). Küresel Tehdit: Diyabet. Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon. *Hemşirelik Forumu Dergisi*, 1-3
- [143] Vinik, A.I., Erbas, T., Pfeifer, M.A., Feldman, E.L., Stevens, M.J. ve Russell, J.W. (2002). Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Mc Graw Hill. 6, 789-804.
- [144] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995). The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.*, 122 (8), 561-568.
- [145] Charnogursky, G.A., Emanuele, N.V. ve Emanuele, M.A. (2014). Neurologic complications of diabetes. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14 (7), 457.
- [146] Ertek, S. (2015). Diabetes Mellitusun Makrovasküler Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (1), 53-60.
- [147] Özcan, Ş. (2002). Kronik komplikasyonları. Diyabet Hemşireliği. Tavash

Matbaacılık. 105-116.

- [148] Boulton, A.J., Vileikyte, L ve Ragnarson-Tennvall, G. (2005) The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 366, 1719-1724.
- [149] Boulton, A.J. (2004) The diabetic foot: From art to science. *Diabetologia*, 47 (8), 1343-1353.
- [150] Oğuz, S.H. ve Gürlek, Ö.A. (2015). Diyabetik Ayak. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (1), 78-84.
- [151] American Diabetes Association. (2002). Standarts of medicinal care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 25, 213-229.
- [152] Yadav, S. ve Parakh, A. (2006). Insulin therapy. *Indian pediatrics*, 43, 863-872.
- [153] Lebovitz, H.E. (2004). Oral antidiabetic agents: 2004. *The Medical clinics of North America*, 88, 847-863.
- [154] Çetinalp, Ş. ve Yılmaz, C. (2002). Diyabetin Komplikasyonları ve Hemşirelik Yaklaşımları. Diyabet Hemşireliği El Kitabı, Asya Tıp Yayıncılık. 124-166.
- [155] Dinççağ, N. (2011). Diabetes Mellitus Tanı Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18, 181-223.
- [156] Özcan, Ş (1995). Etkili Diyabet Eğitimi. Türk Cemiyeti Yıllık Yayın Organı. 10.
- [157] Kurdak, S.S. ve Kurdak, H. (2015). Diyabet ve Egzersiz, *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*, 6 (1), 68-75.
- [158] Tarhun, İ. (2015). Oral Antidiyabetikler. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (2), 62-66.
- [159] Nathan, D.M., Buse, J.B. ve Davidson, M.B. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32 (1), 193-203.
- [160] Koski, R.R. (2006). Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*, 32 (6), 869-876.
- [161] Malaisse, W.J. (2003). Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*, 2 (6), 401-414.
- [162] Black, C., Donnelly, P., McIntyre, L., Royle, P.L., Shepherd, J.P. ve Thomas, S. (2007). Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (2), CD004654.

- [163] El-Kaissi, S. ve Sherbeeni, S. (2011). Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus: An Update. *Current Diabetes Reviews*, 7, 392-405.
- [164] Libby, G., Donnelly, L.A., Donnan, P.T., Alessi, D.R., Morris, A.D. ve Evans, J.M. (2009). New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32 (9), 1620-1625.
- [165] Ting, R.Z., Szeto, C.C., Chan, M.H., Ma, K.K. ve Chow, K.M. (2006). Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*, 166 (18), 1975-1979.
- [166] Chiasson, J.L., Josse, R.G. ve Hunt, J.A. (1994). The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 121 (12), 928-935.
- [167] Lebovitz, H.E. (1998). Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev*, 6 (2), 132-145.
- [168] Kara, Ö. ve Demirel, F. (2012). Tip 1 Diabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 5 (3), 35-41.
- [169] Satman, İ. (2015). İnsülin Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (2), 67-75.
- [170] Dursun, E. ve Dursun, I. (2005). Some Physical Properties of Caper Seed. *Biosystems Engineering*, 92 (2), 237-245.
- [171] Özcan, M., Hacıseferogulları, H. ve Demir, F. (2004) Some physicomechanic and chemical properties of capers (*Capparis ovata* Desf. Var. *canescens* (Coss.) Heywood) flower buds. *Journal of Food Engineering*, 65 (1), 151-155.
- [172] Sessiz, A., Esgici, R. ve Kızıl, S. (2007). Moisture-dependent physical properties of caper (*Capparis* spp.) fruit. *Journal of Food Engineering*, 79, 1426-1431.
- [173] Tlili, N. Elfalleh, W., Saadaoui, E., Khaldi, A., Triki, S. ve Nasri, N. (2011). The Caper (*Capparis* L.): Ethnopharmacology, phytochemical and Pharmacological properties. *Fitoterapia*, 82, 93-101.
- [174] Akgül, A. (1996). Yeniden keşfedilen lezzet: Kapari (*Capparis* spp.), *Gıda*, 21 (2), 119-128.
- [175] Arslan, N. ve Söyler, D. (1999). Değişik ön muamele görmüş kebere (*Capparis spinosa* L.) tohumlarının çimlenmesi üzerine araştırmalar. *Ekin*, 3 (7), 78-82.
- [176] Cosge, B., Gurbuz, B., Soyler, D. ve Sekercioglu, N. (2005). Kebere (*Capparis* spp.) yetiştiriciliği ve önemi. *Bitkisel Araştırma Dergisi*, 2, 29-35.

- [177] Kara, Z., Ecevit, F. ve Karakaplan, S. (1996). Toprak Koruma Elemanı ve Yeni Bir Tarımsal ürün Olarak Kapari (*Capparis* spp.). Mersin Üniversitesi Tarım Çevre İlişkileri Sempozyumu. 919-929.
- [178] Inocenio, C., Rivera, D., Obon, M.C., Alcaraz, F. ve Barrena, J-A. (2006). A systematic revision of *Capparis* section *Capparis* (Capparaceae). *Ann Mo Bot Gar*, 93, 122-149.
- [179] Jacobs, M. (1965). The genus *Capparis* (Capparaceae) from the Indus to the Pacific. *Blumea*, 12, 385-541.
- [180] Fici, S. (2004). Micromorphological observations on leaf and pollen of *Capparis* L. section *Capparis* (Capparaceae). *Plant Biosyst*, 138, 125-134.
- [181] Romeo, V., Ziino, M. ve Giuffrida, D (2007). Flavour profile of capers (*Capparis spinosa* L.) from the Eolian Archipelago by HS-SPME/GC-MS. *Food Chem*, 101, 1272-1278.
- [182] Levizon, E., Drilias, P. ve Kyparissis, A. (2004). Exceptional photosynthetic performance of *Capparis spinosa* L. under adverse conditions of Mediterranean summer. *Photosynthetica*, 42, 229-235.
- [183] Tlili, N., Nasri, N., Saadaoui, E., Khaldi, A. ve Triki, S. (2009). Carotenoid and tocopherol composition of leaves, buds and flowers of *Capparis spinosa* grown wild in Tunisia. *J Agric Food Chem*, 57, 5381-5385.
- [184] Rhizopoulou, S. (1990). Physiological responses of *Capparis spinosa* L., to drought. *J Plant Physiol*, 136, 341-348.
- [185] Infantino, A., Tomassoli, L., Peri, E. ve Colazza, S. (2007). Viruses, fungi and insect pests affecting caper. *Eur J Plant Sci Biotechnol*, 1 (2), 170-179.
- [186] Özcan, M. ve Akgül, A. (1998). Influence of species harvest date and size on composition of capers (*Capparis* spp.) flower buds. *Nahrung*, 42, 102-105.
- [187] Rivera, D., Alcaraz, F., Inocencio, C., Obdn, C. ve Carrefio, E. (1999). Taxonomic study of cultivated *Capparis* sect. *Capparis* in the western Mediterranean. *Taxonomy of Cultivated Plants. Royal Botanic Gardens*. 451–455.
- [188] Janick, J. ve Paull, R.E. (2006). The encyclopedia of fruits and nuts., USA. 228-231.
- [189] Jouad, H., Haloui, M., Rhiauani, H., ElHilaly, J. ve Eddouks, M. (2001). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes,

- cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco. *J Ethnopharmacol*, 77, 175-182.
- [190] Jagtap, S.D., Deokule, S.S. ve Bhosle, S.V. (2006). Ethnopharmacological communication some unique ethnomedicinal uses of plants used by the Korku tribe of Amravati district of Maharashtra, India. *J Ethnopharmacol*, 107 (3), 463-469.
- [191] Tesoriere, L., Butera, D. ve Gentile, C. (2007). Bioactive components of Caper (Capparis spinosa L.) from Sicily and antioxidant effects in a red meat simulated gastric digestion. *J Agric Food Chem*, 55, 8465-8871.
- [192] Germanò, M.P., De Pasquale, R., D'Angelo, V., Catania, S., Silvari, V. ve Costa, C. (2002). Evaluation of extracts and isolated fraction from Capparis spinosa L. buds as an antioxidant source. *J Agric Food Chem*, 50, 1168-1171.
- [193] Akgül, A. ve Ozcan, M. (1999). Some compositional characteristics of capers (Capparis spp) seed and oil. *Grasas Aceites*, 50, 49-52.
- [194] Proestos, C. ve Boziaris, I.S. (2006). Analysis of flavonoids and phenolic acids in Greek aromatic plants: Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Food Chemistry*, 664-671.
- [195] Bonina, F., Puglia, C., Ventura, D., Equino, R., Tortora, S. ve Sacchi, A. (2002). In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of Capparis spinosa L. buds. *J Cosmet Sci*, 53, 321-335.
- [196] Tlili, N., Khaldi, A., Triki, S. ve Munné-Bosch, S. (2010). Phenolic Compounds and Vitamin Antioxidants of Caper (Capparis spinosa). *Plant Foods Hum Nutr*, 65, 260-265.
- [197] Gull, T., Anwar, F., Sultana, B., Alcayde, M.A.C. ve Nouman, W. (2015). Capparis species: A potential source of bioactives and high-value components: A review. *Industrial Crops and Products*, 67, 81-96.
- [198] Arena, A., Bisignano, G., Pavone, B., Tomaino, A., Bonina, F., Saija, A., Cristani, M., D'Arrigo, M. ve Trombetta, D. (2008). Antiviral and immunomodulatory effect of alyophilized extract of Capparis spinosa L. buds. *Phytother. Res.*, 22, 313-317.
- [199] Bhoyar, M.S., Mishra, G.P., Naik, P.K. ve Srivastava, R. (2011). Estimation of antioxidant activity and total phenolics among natural populations of Caper (Capparis spinosa) leaves collected from cold arid desert of trans-Himalayas.

*Aust. J. CropSci.*, 5, 912.

- [200] Duman, H., Canatan, D., Alanoglu, G., Sutcu, U.R. ve Nayır, T. (2013). The antioxidant effects of Capparis Ovata and deferasirox in patients with thalassemia major. *J.Blood Disorders Transf.*, 42.
- [201] El-Ghorab, A., Shibamoto, T. ve Özcan, M.M. (2007). Chemical composition and antioxidant activities of buds and leaves of Capers (Capparis ovata Desf. var. canescens) cultivated in Turkey. *J. Essent. Oil Res.*, 19, 72-77.
- [202] Gadgoli, C. ve Mishra, S., (1999). Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from Capparis spinosa. *J. Ethnopharmacol*, 66, 187-192.
- [203] Goyal, R. ve Grewal, R. (2003). The influence of teent (Capparis decidua) on human plasma triglycerides, total lipids and phospholipids. *Nutr. Health*, 17, 71-76.
- [204] Sini, K., Rajasekaran, A. ve Sinha, B., (2010). Free radical scavenging potential of leaf extracts of Capparis grandiflora wall. Ex hook. *Der Pharm. Lett.*, 2, 49-53.
- [205] Ghule, B.V., Murugananthan, G., Nakhat, P.D. ve Yeole, P.G. (2006). Immunostimulant effects of Capparis zeylanica Linn Leaves. *J Ethnopharmacol*, 08, 311-331.
- [206] Ghule, B.V., Murugananthan, G. ve Yeole, P.G. (2007). Analgesic and antipyretic effects of Capparis zeylanica leaves. *Fitoterapia*, 78, 365-369.
- [207] Lam, S-K. ve Ng, T-B. (2009). A protein with antiproliferative, antifungal and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from caper (Capparis spinosa) seeds. *Phytomedicine*, 16, 444-445.
- [208] Wu, J-H., Chang, F-R., Hayashi, K., Shiraki, H., Liaw, C-C. ve Nakanishi, Y. (2003). Cappamensin A, a new in vitro anticancer principle, from Capparis sikkimensis. *Bioorg Med Chem Lett*, 13, 2223-2225.
- [209] Chang, J.M., Chen, W.C., Hong, D. ve Lin, J.K. (1995). The inhibition of DMBA-induced carcinogenesis by neoxanthin in hamster buccal pouch. *Nutr Cancer*, 24, 325-333.
- [210] Hensley, K., Benaksas, E.J., Bolli, R., Comp, P., Grammas, P. ve Hamdheydari, L. (2004). New perspectives on vitamin E:  $\gamma$ -tocopherol and carboxyethylhydroxychroman metabolites in biology and medicine. *Free Radic Biol Med*, 36, 1-15.

- [211] Ihme, N., Kieseewetter, H., Jung, F., Hoffmann, K.H., Birk, A. ve Muller, A. (1996). Leg oedema protection from a buckwheat herb tea in patients with chronic venous insufficiency: a single-centre randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol*, 50, 443-447.
- [212] Aghel, N., Rashidi, I. ve Mombeini, A. (2010). Hepatoprotective activity of Capparis spinosa root bark against CCl<sub>4</sub> induced hepatic damage in mice. *Iran. J. Pharm. Res.* 6, 285-290.
- [213] Aniyathi, M., Latha, P., Manikili, P., Suja, S., Shyamal, S., Shine, V., Sini, S., Anuja, G., Shikha, P. ve Vidyadharan, M., (2009). Evaluation of hepatoprotective activity of Capparis brevispina DC. stem bark. *Nat. Prod. Rad.*, 8, 514-519.
- [214] Jhajharia, K.M., Agarwal, S.K. ve Srivastava, B. (2010). Hepatoprotective activity of Capparis decidua on liver damage caused by thioacetamide in Wistar male rats. *Int. J. Toxicol. Pharmacol. Res.*, 2, 92-94.
- [215] Satyanarayana, T., Devi, A.K. ve Mathews, A.A. (2009). Hepatoprotective activity of Capparis sepiaria stem against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Asian J. Pharm. Res. Health Care*, 1, 23-28.
- [216] Thirumalaikumaran, R. ve Maheswara, R. (2011). Evaluation of Hepatoprotective activity of Capparis sepiaria leaves. *Int. J. Biomed. Res.*, 2, 8-14
- [217] Sini, K., Sinha, B.N., Rajasekaran, A., Thorakkattil, M., Krishnan, D. ve Jose, M.K. (2011). Antimicrobial activity of the dried root powder of Capparis grandiflora Wall. Exhook. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 4, 360-374.
- [218] Sharma, B. ve Kumar, P. (2008). Extraction and pharmacological evaluation of some extracts of Tridax procumbens and Capparis decidua. *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.*, 1, 5-12.
- [219] Gaiind, K.N., Juneja, T.R. ve Bhandarkar, P.N. (1972). Volatile principle from seeds of Capparis decidua. Kinetics of in vitro antibacterial activity against Vibrio cholerae ogava, inaba, and eltor. *Ind J Pharm*, 34, 86-88.
- [220] Steenkamp, V., Mathivha, E., Gouws, M. ve Van Rensburg, C. (2004). Studies on antibacterial, antioxidant and fibroblast growth stimulation of wound healing remedies from South Africa. *J. Ethnopharmacol*, 95, 353-357.
- [221] Dorman, H. ve Deans, S., (2000). Antimicrobial agents from plants:

- antibacterial activity of plant volatile oils. *J. Appl. Microbiol.*, 88, 308-316.
- [222] Filoche, S., Soma, K. ve Sissons, C. (2005). Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate. *Oral Microbiol. Immunol.* 20, 221-225.
- [223] Chopade, V.V., Tankar, A.N., Ganjiwale, R.O. ve Yeole, P.G. (2009). Antimicrobial activity of *Capparis zeylanica* Linn roots. *Inter J Green Pharm*, 2 (1), 28-30.
- [224] Purohit, A. ve Vyas, K.B. (2005). Hypolipidaemic efficacy of *Capparis decidua* fruit and shoot extracts in cholesterol fed rabbits. *Indian J Exp Biol*, 43 (10), 863-866.
- [225] Cao, Y.L., Li, X. ve Zheng, M. (2008). Effect of *Capparis spinosa* on fibroblast proliferation and type II collagen production in progressive systemic sclerosis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 33, 560-563.
- [226] Eddouks, M., Lemhadri, A. ve Michel, J-B. (2005). Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 98, 345-350.
- [227] Koshy, A.S., Anila, L. ve Vijayalakshmi, N.R. (2001). Flavonoids from *Garcinia cambogia* lower lipid levels in hypocholesterolemic rats. *Food Chem.*, 72, 289-294.
- [228] Ageel, A.M., Parmer, N.S., Mossa, J.S., Al-Yahya, M.A., Al-Said, M.S. ve Tariq, M. (1985). Anti inflammatory activity of some Saudi Arabian medicinal plants. *Inflamm Res*, 17, 383-384.
- [229] Bektas, N., Arslan, R., Goger, F., Kirimer, N. ve Öztürk, Y. (2012). Investigation for anti-inflammatory and anti-thrombotic activities of methanol extract of *Capparis ovata* buds and fruits. *Journal of Ethnopharmacology* 142, 48-52.
- [230] Arslan, R. ve Bektas, N. (2010). Antinociceptive effect of methanol extract of *Capparis ovata* in mice. *Pharm Biol.*, 48, 1185-1190.
- [231] Dangi, K.S. ve Mishra, S.N. (2010). Antihyperglycemic, antioxidant and hypolipidemic effect of *Capparis aphylla* extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Biology and Medicine*, 2 (4), 35-44.
- [232] Kanauija, A., Duggar, R., Pannakal, S.T., Yadav, S.S., Katiyar, C.K., Bansal, V., Anand, S., Sujatha, S. ve Lakshmi, B.S. (2010). Insulinomimetic activity of two new gallotannins from the fruits of *capparis moonii*. *Bioorganic and Medicinal*

*Chemistry*, 18, 3940- 3945.

- [233] Deepapriya, R., Jacintha, J. ve Agastian, P. (2013). In vitro Alpha Glucosidase Inhibitory Activity and GC-MS Analysis of Capparis Zeylanica Linn, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 18 (2), 97-99.
- [234] Yadav, P., Sarkar, S. ve Bhatnagar, D. (1997). Action of capparis decidua against alloxan-induced oxidative stress and diabetes in rat tissues, *Pharmacological Research*, 36 (3), 15-18.
- [235] Mishra, P.R., Panda, P.K., Chowdary, K.A. ve Panigrahi, S. (2012). Antidiabetic and Antihypelipidaemic of Capparis spinosa extract, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 14(9), 38-43.
- [236] Kamalakkannan, N. ve Stanely, M.P. (2006). Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Mol Cell Biochem.*, 2293, 211-219.
- [237] Pascual, B., San Bautista, A., Lopez-Galarza, S., Alagarda, J. ve Maroto, J. (2006). Intactfruit of Caper (Capparis spinosa) is an improved seed propagation method. IV International Symposium on Seed, 107-114.
- [238] Haciseferogullari, H., Özcan, M.M. ve Erman, D. (2011). Biochemical and technologicalproperties of seeds and oils of Capparis spinosa and Capparis ovata plantsgrowing wild in Turkey. *J. Food Process*, 2, 129.
- [239] Matthäus, B. ve Özcan, M. (2005). Glucosinolates and fatty acid, sterol, and tocopherolcomposition of seed oils from Capparis spinosa var. spinosa and Capparis ovata Desf. var. canescens (Coss.) Heywood. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 7136-7141.
- [240] Özdemir, F. (1993). Batı Anadolu’da Yayılış Gösteren Capparis L. Türlerinin Ekolojisi Üzerinde Araştırmalar. Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [241] Zohary, M. (1960). The Species of Capparis in the Mediterrian and the Near Eastren Countries. *Bull.Res. Coun. Israel*, 49-65.
- [242] Davis, M. (1984). Flora of Turkey and The East Eagean Islands, *vol.1. Edinburg*, 496-498.
- [243] İrer, S.V. ve Alper, G. (2004). Deneysel Diyabet Modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, 2 (3), 127-136

- [244] Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, 2003-2004, Germany. 46.
- [245] Watkins, D., Cooperstein, S.J. ve Fiel, S. (1979). Studies on the selectivity of alloxan for the  $\beta$  cells of the islets of Langerhans: effect of pH on the in vitro action of alloxan. *J Pharmacol Exp Ther.*, 208, 184.
- [246] Pickup, J.C. ve Williams, G. (2002). Textbook of Diabetes. Blackwell Science. 1-2.
- [247] Özbek, H., Özgökçe, F., Ceylan, E., Taş, A. ve Tunçtürk, M. (2002). Secale Cereale L. (Çavdar) Meyvesi Dekoksiyon Ekstresinin Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması. *Van Tıp Dergisi*, 9 (3) 73-77.
- [248] Ceylan, E., Özbek, H. ve Ağaoğlu, Z. (2003). Cuminum cyminum L. (Kimyon) Meyvesi Uçucu Yağının Median Lethal Doz (LD50) Düzeyi ve Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması, *Van Tıp Dergisi*, 10 (2) 29-35.
- [249] Özbek, H. (2002). Foeniculum Vulgare Miller (Rezene) Meyvesi Uçucu Yağının Lethal Doz 50 (LD50) Düzeyi Ve Sağlıklı Ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması, *Van Tıp Dergisi*, 9 (4) 98-103.
- [250] Öntürk, H. ve Özbek, H. (2007). Deneysel Diyabet Oluşturulması ve Kan Şeker Seviyesinin Ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 17 (4) 231-236.
- [251] Muhaidat, R., Al-qudah, M.A., Al-shayeb, A., Jacob, J.H., Al-jaber, H.I., Hussein, E., Al-tarawneh, I.N. ve Abu Orabi, S.T. (2013). Chemical profile and antibacterial activity of crude fractions and essential oils of Capparis ovata Desf. and Capparis spinosa L. (Capparaceae), *International journal of integrative biology*, 14 (1) 39-47.
- [252] Clinical and Laboratory Standards Institute (2009). Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline, 2.M42-42.
- [253] Clinical and Laboratory Standards Institute (2008). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard CLSI document M38-A2.
- [254] Clinical and Laboratory Standards Institute (2009). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard M27-A3

- [255] Clinical and Laboratory Standards Institute (2010). Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of nondermatophyte filamentous fungi; approved guideline.
- [256] CLSI (NCCLS), 2003a. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically: Approved Standard 23. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, USA.
- [257] CLSI (NCCLS), 2003b. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard M7-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, USA.
- [258] Klančnik, A., Piskernik, S., Jeršek, B. ve Možina, S.S. (2010). Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. *Journal of Microbiological Methods*, 81, 121-126.
- [259] Ellof, J.N. (1998). A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. *Planta Med.*, 64, 711-713.
- [260] Ömeroğlu, E.E. (2011). İzmir Körfezinden İzole Edilen Biyoluminesen Bakterilerin İzolasyonu, Fenotipik ve Moleküler Karakterizasyonu. Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [261] Validation of Analytical Procedures, (1996). Proceedings of International Conference on Harmonisation (ICH), Commission of the European Communities.
- [262] Shinde, U., Phadke, A., Nair, A., Mungantiwar, A., Dikshit, V. ve Saraf, M. (1999). Membrane stabilizing activity—a possible mechanism of action for the anti-inflammatory activity of Cedrus deodara wood oil. *Fitoterapia*, 70 (3), 251-257.
- [263] Sakat, S., Juvekar, A.R. ve Gambhire, M.N. (2010). In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of methanol extract of Oxalis corniculata Linn. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2 (1), 146-155.
- [264] Blois, M.S. (1958). Antioxidant determination by the use of a stable free radical. *Nature*, 181, 1199-1200.

- [265] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. ve Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.*, 26 (9-10), 1231-1237.
- [266] Spanos, G.A. ve Wrolstad, R.E. (1990). Influence of processing and storage on the phenolic composition of Thompson seedless grape juice. *J Agr Food Chem.*, 38, 1565-1571.
- [267] Heydari, H., Saltan, G., Bahadır-Acıkara, Ö., Yılmaz, S., Çoban, T. ve Tekin, M. (2015). Antioxidant Activity of Five *Lathyrus* L. Species Growing in Turkey. *Turk J Pharm Sci.*, 12 (3), 369-376.
- [268] Chang, C., Yang, M., Wen, H. ve Chern, J. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *J. Food Drug Anal.*, 10, 178-182.
- [269] Gothai, S., Ganesan, P., Park, S.Y., Fakurazi, S., Choi, D.K. ve Arulselvan, P. (2016). Natural Phyto-Bioactive Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes: Inflammation as a Target, *Nutrients*, 461, 1-28.
- [270] Sharma, K., Shukla, S. ve Chauhan, E.S. (2016). Evaluation of Aegle marmelos (Bael) as Hyperglycemic and Hyperlipidemic Diminuting agent in type ii diabetes mellitus Subjects. *The Pharma Innovation Journal*, 5 (5), 43-46.
- [271] Patil, M.B. (2016). Anti-Diabetic Activity of Some Medical Plants. *Indian Journal of Applied Research*, 6 (1), 241-242.
- [272] Saha, D., Ghosh, S.K., Das, T. ve Mishra, S.B. (2015). Hypoglycemic And Antihyperlipidemic Effects Of Adiantum Caudatum In Alloxan Induced Diabetes In Rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 9 (1), 361-363.
- [273] Olokoba, A.B., Obateru, O.A. ve Olokoba, L.B. (2012). Type-2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J.*, 27, 269-273.
- [274] Rama, M. ve Srivatsan, R. (2009). Antioxidants and Lipid Peroxidation with and without Complications. *Arch Iran Med.*, 12 (12), 121-127.
- [275] Mayfield, J. (1998). Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am. Fam. Physician*, 58, 1355.
- [276] Abha, S. ve Naval, K.V. (2004). Role of Selected Indian Plants in Management of Type 2 Diabetes: a Review. *J. Altern. Complement. Med.*, 10, 369.

- [277] Vladimir, B., Subbalakshmi, P. ve Muhammed, M.V. (2007). A Review of its Potential Role in the Fight Against Diabetes. *J. Altern. Complement. Med.*, 5, 273.
- [278] Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. ve Zhang, W. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int. J. Med. Sci.*, 11, 1185-1200.
- [279] Prashant C., Bharat G. ve Ashoke K.G. (2012). Antidiabetic Activity of *Adina Cordifolia* (Roxb) Leaves in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Asian. Pac. J. Trop Biomed.*, 1630-1635.
- [280] Chauhan, A., Sharma, P.K., Srivastava, P., Kumar, N. ve Dudhe, R. (2010). Plants having potential anti-diabetic activity: A review. *Der Pharmacia Lettre*, 2 (3), 369-387.
- [281] Yakubu, M.T., Akanji, M.A. ve Oladiji, A.T. (2007). Male sexual dysfunction and methods used in assessing medicinal plants with aphrodisiac potentials. *Pharmacog. Rev.*, 1 (1), 49-56.
- [282] Harnack, L.J., Rydell, S.A. ve Stang, J. (2001). Prevalence of use of herbal products by adults in the Minneapolis/St paul, Minn, metropolitan area. *MayoClin. Proceedings*, 76 (7), 688-694.
- [283] Dirks, J.H. (2004). The drumbeat of renal failure: symbiosis of prevention and renal replacement therapy. *Blood Purif.*, 22, 6-8.
- [284] Venkatesh, S., Thilagavathi, J. ve Shyam, D. (2008). Anti-diabetic activity of flowers of *Hibiscus rosasinensis*. *Fitoterapia*, 79 (2), 79-81.
- [285] Alarcon-Aguilar, F.J., Roman-Ramos, R., Flores-Saenz, J.L. ve Aguirre-García, F. (2002). Investigation on the hypoglycemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother. Res.*, 16, 383-386.
- [286] Telli, A., Esnault, M.A. ve Khelil, A.O.E.H. (2016). An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province). *Journal of Arid Environments*, 127, 82-92.
- [287] Öntürk H. ve Özbek H. (2009). Trans-karyofillen ve öjenol'ün akut toksisitesi ve hipoglisemik etkinliğinin diyabetik fareler üzerinde araştırılması. *Genel Tıp Derg*, 19 (1), 17-23.

- [288] Das, A. ve Mukhopadhyay, S. (2011). The evil axis of obesity, inflammation and type-2 diabetes. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 11, 23-31.
- [289] Donath, M.Y. ve Shoelson, S.E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol*, 11, 98–107.
- [290] Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M.M., Ristow, M., Boeing, H. ve Pfeiffer, A.F. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes results of the prospective population-based european prospective investigation into cancer and nutrition (epic) potsdam study. *Diabetes*, 52, 812–817.
- [291] Wang, X., Bao, W., Liu, J., Ouyang, Y.Y., Wang, D., Rong, S., Xiao, X., Shan, Z.L., Zhang, Y. ve Yao, P. (2013). Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 36, 166–175.
- [292] Goldfine, A.B., Fonseca, V., Jablonski, K.A., Pyle, L., Staten, M.A. ve Shoelson, S.E. (2010). The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 152, 346–357.
- [293] Zatalia, S.R. ve Sanusi, H. (2013). The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med. Indones*, 45, 141–147.
- [294] Ozgun-Acar, O., Celik-Turgut, G., Gazioglu, I., Kolak, U., Ozbal, S., Bekir, U., Arslan, S. ve Topcu, G. (2011). Capparis ovata treatment suppresses inflammatory cytokine expression and ameliorates experimental allergic encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Fitoterapia*, 82, 93–101.
- [295] Szkudelski, T. (2001). The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action In B Cells Of The Rat Pancreas. *Physiol. Res.*, 50, 536-546.
- [296] Etuk, E.U. (2010). Animals models for studying diabetes mellitus, *Agric. Biol. J. N. Am.*, (2), 130-143.
- [297] Chougale, A.D., Panaskar, S.N., Gurao, P.M. ve Arvindekar, A.U. (2007). Optimization of Alloxan Dose is Essential to Induce Stable Diabetes for Prolonged Period. *Asian Journal of Biochemistry*, 2 (6), 402-408.
- [298] Emudainohwo, J.O.T., Erhirhie, E.O., Moke, E.G. ve Ejebe, D.E. (2015). Hypoglycemic effect of ethanol leaf of thuamatococcus daneilli (ELETD) in

- alloxan induced diabetic wistar rats. *Journal of Pharmacy and Sciences*, 10 (2), 59-64.
- [299] Muhtadia, P. Primariantia, A.U. ve Sujono, T.A. (2015). Antidiabetic Activity of Durian (*Durio zibethinus* Murr.) and Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Fruit Peels in Alloxan Diabetic Rats. *Procedia Food Science*, 3, 255–261.
- [300] Tokgöz, B. (2007). Yeni Periton Diyaliz Çözeltileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1657-1661.
- [301] Issa, I.A. ve Bule, M.H. (2015). Hypoglycemic Effect of Aqueous and Methanolic Extract of *Artemisia afra* on Alloxan Induced Diabetic Swiss Albino Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-5.
- [302] Sharma, B., Salunke, R., Balomajumder, C., Daniel, S. ve Roy, P. (2010). Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from *Capparis decidua* on diabetic mice. *Journal of ethnopharmacology*, 127, 457-462.
- [303] Abad, M.K.M., Haeri, M.R., Ebrahimi, M. ve Heidari, R. (2015). Anti-diabetic effect of *Capparis spinosa* L. root extract in diabetic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(4), 22-25.
- [304] Huseini, H.F., Rnjbar, S.H., Nayebi, N., Heshmat, R., Sigaroodi, F.K., Ahvazi, M., Alaei, B.A. ve Kianbakht, S. (2013). *Capparis spinosa* L. (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 21, 447-452.
- [305] Eddouks, M., Lemhadri, A. ve Michel, J-B. (2004). Caraway and caper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 143-148.
- [306] Selmavani, S., Latha, S., Elayaraja, K., Babu, P.S., Gupta, J.K., Pal, T.K., Ghosh, L.K. ve Sen, D.J. (2008). Antidiabetic activity of the ethanol extract of *Capparis sepiaria* L leaves. *Indian J Pharm Sci.*, 70 (3), 378-380.
- [307] Moghaddasian, B., Eradatmand, A.D., Alaghemand, A. ve Torabi, A. (2014). Variation of rutin content in different parts of *Capparis spinosa* during their phenological cycles. *International Journal of Biosciences*, 4, 147-153.
- [308] Pichiah, T.P.B., Suriyakalaa, U., Kamalakkannan, S., Kokilavani, P., Kalaiselvi, S., Sankar Ganesh, D., Gowri, J., Archunan, G., Cha, Y.S. ve Achiraman, S. (2011). Spermidine may decrease ER stress in pancreatic beta cells and may

- reduce apoptosis via activating AMPK dependent autophagy pathway. *Med. Hypoth.*, 77, 677-679.
- [309] Gin, H., Rigalleau, V., Caubet, O., Masquelier, J. ve Aubertin, J. (1999). Effects of Red Wine, Tannic Acid, or Ethanol on Glucose Tolerance in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients and on Starch Digestibility In Vitro. *Metabolism*, 48 (9), 1179-118.
- [310] Qi, G. ve Zhang, W. (2013). Synthesis of New Coumarin Compounds and Its Hypoglycemic Activity and Structure-Activity Relationship. *Asian Journal of Chemistry*, 25 (17), 9835-9839.
- [311] Niture, N.T., Ansari, A.A. ve Naik, S.R. (2014). Anti-hyperglycemic activity of rutin in streptozotocin-induced diabetic rats: an effect mediated through cytokines, antioxidants and lipid biomarkers. *Indian Journal of Experimental Biology*, 52, 720-727.
- [312] Özçelik, Ş. ve Ükinç, K. (2015). Diabetes Mellitus ve Enfeksiyon. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8 (1), 90-93.
- [313] Sağlam, H. (2004). Diyabet ve Enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri*, 2, 44-52.
- [314] Casqueiro, J., Casqueiro, J. ve Alves, C. (2010). Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.*, 16, 27-36.
- [315] Yunn-Hwen, G. (2013). Host Susceptibility Factors to Bacterial Infections in Type 2 Diabetes. *PLoS Pathog*, 9 (12), 1-3.
- [316] Stapleton, A. (2002). Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med.*, 113, 80-84.
- [317] Adisakwattana, S., Moonsan, P. ve Yibchok-anun, S. (2008). Insulin-Releasing Properties of a Series of Cinnamic Acid Derivatives in Vitro and in Vivo. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 7838-7844.
- [318] Nour, A.M. ve El-imam, Y.M.A. (2013). Phytochemical and antimicrobial screening of Capparis decidua stems. *Sudan Medical Monitor*, 8 (3), 140-145.
- [319] Dash, A.K., Behera, S.R., Pattanaik, B.K. ve Palo, A.K. (2011). Study of antimicrobial property of some hypoglycemic drugs. *Chronicles of young scientists*, 2 (4), 219-221.

- [320] Patel, N., Bindra, R.S., Modi, N. ve Desai, S. (2013). Levofloxacin induced hypoglycemia in a non-diabetic patient. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2 (4), 1110-1113.
- [321] Maeda, N., Tamagawa, T., Niki, I., Miura, H., Ozawa, K., Watanabe, G., Nonogaki, K., Uemura, K. ve Iguchi, A. (1996). Increase in insulin release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. *British Journal of Pharmacology*, 117, 372-376.
- [322] Ghaly, H., Kriete, C., Sahin, S. Pflöger, A., Holzgrabe, U., Zünkler, B.J. ve Rustenbeck, I. (2009). The insulinotropic effect of fluoroquinolones, *Biochemical pharmacology*, 77, 1040-1052.
- [323] Pasquale, T.R. ve Tan, J.S. (2005). Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clinical Infectious Diseases*, 40, 127-135.
- [324] Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H. ve Telo, S. (2005). Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat tıp dergisi*, 10 (3), 117-122.
- [325] Birman, H. (2012). Bitkisel flavonoid bileşiklerinin biyoaktiviteleri ve muhtemel etki mekanizmaları. *İst Tıp Fak Derg.*, 75, 3.
- [326] Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *İnönü üniversitesi tıp fakültesi dergisi*, 17 (2), 143-153.
- [327] Huang, D., Jiang, Y., Chen, W., Yao, F., Huang, G. ve Sun, L. (2015). Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense*. *J Ethnopharmacol*, 163 (2), 256-263.
- [328] Benhabyles, N., Arab, K., Bouchenak, O. ve Baz, A. (2015). Phytochemical Screening, Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Flavonoids from the Leaves of Algerian *Olea europaea* L. in Normal and Alloxan-Induced Diabetic Rats, *International Journal of Pharmacology* 11 (5), 477-483.
- [329] Şendoğdu N., Aslan M., Deliorman Orhan D., Ergun F. ve Yeşilada E. (2006). Antidiabetic and antioxidant effects of *Vitis vinifera* L. leaves in STZ-diabetic rats. *Turkish J. Pharm Sci.*, 3 (1), 7-18.
- [330] Kim, H.P., Son, K.H., Chang, H.W. ve Kang, S.S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of pharmacological sciences*, 96 (3), 229-245.
- [331] Nagaharika, Y. ve Rasheed, S. (2013). Anti-inflammatory activity of leaves of

- Jatropha gossypifolia L. by HRBC membrane stabilization method. *Journal of Acute Disease*, 2 (2), 156-158.
- [332] Cai, L., Luo, Q., Sun, M. ve Corke, H. (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sciences*, 74, 2157-2184.
- [333] Tosun, İ. ve Karadeniz, B. (2005). Çay ve çay fenoliklerinin antioksidan aktivitesi. *OMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 20 (1), 78-83.
- [334] Lee, K.W., Kim, Y.J., Kim, D., Lee H.J. ve Lee C.Y. (2003). Major phenolics in the apple their contribution to the total antioxidant capacity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 516-520.
- [335] Zia-Ul-Haq, M., Cavar, S., Qayum, M., Imran, I. ve Feo, V. (2011). Compositional Studies: Antioxidant and Antidiabetic Activities of Capparis decidua (forsk.) Edgew. *Int. Mol. Sci.*, 12, 8846-8861.
- [336] Kaneto, H., Katakami, N., Kawamori, D., Miyatsuka, T., Sakamoto, K., Matsuoka, T., Matsuhisa, M. ve Yamasaki, Y. (2007). Involvement of Oxidative Stress in the Psthogenesis of Diabetes. *Antioxid. Redox. Signal.*, 9, 355-366.

## EKLER

### ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.5775  
Konu : Etik Kurulu Kararı

25/04/2016

Sayın Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Capparis Ovata bitkisinin farelerde hipoglisemik etkilerinin araştırılması” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

EK:

-Karar Formu (1 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doc. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 25.04.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <http://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 4C432A04XC kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



T.C.

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ,  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (İMÜ-HADYEK)  
ETİK KURULU KARARI**

| Toplantı Tarihi | Karar No | İlgi | Proje Yürütücüsü      |
|-----------------|----------|------|-----------------------|
| 20/04/2016      | 38       |      | Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK |

“Capparis Ovata bitkisinin farelerde hipoglisemik etkilerinin araştırılması” başlıklı bilimsel araştırma Etik Kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.

**Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 yıl**

| GÖREVİ | ADI SOYADI                        | İMZA |
|--------|-----------------------------------|------|
| Başkan | Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK             |      |
| Üye    | Prof. Dr. Ülkan KILIÇ             |      |
| Üye    | Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK          |      |
| Üye    | Yrd. Doç. Dr. H. Emir YÜZBAŞIOĞLU |      |
| Üye    | Yrd. Doç. Dr. Sine Özmen TOĞAY    |      |
| Üye    | Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yalçın GÜNAL |      |
| Üye    | Taha KELEŞTEMUR                   |      |
| Üye    | Özge Şeyda DURGUT                 |      |
| Üye    | Fahriye ŞENBAHÇE                  |      |

## DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
TIBBİ ARAŞTIRMA MERKEZİ (MEDİTAM)

### DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

CERTIFICATE OF ANIMAL USE IN EXPERIMENTAL RESEARCH

*Mehmet Eyren OKUR*

İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yereî Etik Kurulu tarafından düzenlenen 80 saatlik  
"VI. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu"na katılarak teorik ve pratik eğitimlerini tamamlamış ve sınavda  
başarılı olmuştur.

Has completed the 80 hours course and passed the examination in "Use of Experimental Animals Certification Training  
Course, 6 th Edit," organized by The Local Ethics Committee for Animal Experiments of Istanbul Medipol University.

30 Ocak - 7 Şubat 2016 / January 30 - February 7, 2016 | İstanbul, TÜRKİYE/İstanbul, Turkey

Doç. Dr. Haneî ÖZBEK

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANI /  
HEAD OF THE ANIMAL RESEARCH ETHICS COMMITTEE

Prof. Dr. Şöhret AYDIN

REKTÖR / RECTOR

 **MEDİPOL**  
**UNV-REMER**  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
REHBERLİK VE ARAŞTIRMA  
TİP ARAŞTIRMALARI MERKEZİ

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

[illegible]

Unvanı/Adı Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ  
İmza:

Not: Etik kurul bağlamı, imzasının yer almadığı her 10. sayfa için alınmalıdır.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUYUNUZ.

Sayın gönüllü,

Sizi "Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı" tarafından yürütülecek olan "Yeni sentezlenen kimyasal bileşikler ve bitki ekstralarının antiinflamatuvar etkinliğinin insan kan hücrelerinde in vitro olarak değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerektiğinden elinizdeki formu okuyup anlamanız büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız sizin için açık olmayan bölümler varsa ya da daha fazla bilgi edinmek isterseniz lütfen araştırmacılara danışmaktan çekinmeyiniz. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir zamanda mazeret bildirmeksizin çalışmadan ayrılma hakkında sahip olduğunuzu biliniz. Ayrıca araştırmacı da sizi çalışma dışı bırakabilir.

İnflamasyon (iltihap) fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanların yol açtığı anormal uyarı nedeniyle etkilenmiş kan damarlarında ve çevre dokularda oluşan patolojik bir süreçtir. Bu oluşumun engellenmesi amacıyla günümüzde çeşitli ilaçlar ve bitkisel ürünler kullanılmakta olup daha az etkili yeni ilaç molekülleri sentezlenmekte ve bitkisel ürünler piyasaya sürülmektedir. Çalışmamızda bu amaçla sentezlenen yeni moleküllerin ve bitki ekstralarının iltihap giderme özellikleri araştırılacaktır. Araştırmada 25-65 yaş arası sağlıklı ve ilaç kullanmayan (anti-inflamatuvar ve steroid) öğrenci ve gönüllü personelden alınacak 5 ml (yaklaşık yarım tüp kadar) kan örneği kullanılacaktır. Bu uygulama sırasında karşılaşılabileceğiniz herhangi bir risk yoktur. Kan örneği Magnet Tıp merkezinde çalışan hemşireler tarafından para karşılığında koldan alınacaktır. Sizin bu çalışmaya katılımınız iltihap giderici ve yan etkisi daha az yeni ilaç moleküllerinin ve bitki ekstralarının belirlenmesine katkı sağlayacaktır. Çalışmamız bilimsel araştırmadır. Öngörülen süre 2 yıldır. Araştırmaya katılımı beklenen gönüllü sayısı 5-10 kişi arasında olacaktır. Araştırma Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yürütülecektir. Araştırmanın size ve bağlı olduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumuna bir maliyeti yoktur. Bu çalışmaya katılımınız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Kan alma ücreti araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

## ONAM FORMU

### ONAM FORMU

Ben ..... "Yeni sentezlenen kimyasal bileşikler ve bitki ekstraktlarının antiinflamatuar etkinliğinin insan kan hücrelerinde in vitro olarak değerlendirilmesi" başlıklı araştırmadan önce katılmayı/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın amacını ve içeriğini tamamen anladım. Bana çalışma hakkında aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Soru sorma ve tartışma imkanı buldum, gerekli yanıtları aldım. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmaksızın bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuz durum ile karşılaşmayacağımı anladım. Araştırmacı da beni çalışma dışı bırakabilir. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir maddi sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılması beklenmektedir.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

#### Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:..... Tarih:

İmzası:

#### Araştırmacının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı: Sezen TILMAZ - SAĞIRLI TAN Tarih: 08.08.2016

İmzası:

*Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.*

POSTER



### *Capparis ovata* Desf. var. *palaestina* Zoh. Üzerinde Rutin Miktarı Tayini

Okur M.E.<sup>1</sup>, Çiçek Polat D.<sup>2</sup>, Arslan R.<sup>1</sup>, Coşkun M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ankara

*Capparis* L. cinsi dünyada yaklaşık 250 tür ile temsil edilen, doğal olarak yetişen ve kültürü yapılan çok yıllık çalı formunda, *Capparidaceae* familyasına ait bir bitkidir. Ülkemizde; kapari, kebere, gebereotu olarak bilinen bu bitki, capar (İngiltere), kabbar (Arap), alcaparro (İspanya), gollaro (Pakistan) isimleriyle de dünyada bilinmektedir [1]. Meyve, çiçek, kök ve kök kabuk ekstraktlarının anti-ateroskleroz, anti-hipertansif, anti-inflamatuar, analjezik, anti-astım, antihiperlipidemik, hepatoprotektif, antibakteriyel ve anti-fungal etkili olduğu bildirilmektedir [2]. Ülkemizde çiçek tomurcukları ve kök kabukları; sindirim sistemi, kan dolaşımı ile ilgili hastalıklarda ve insan beslenmesinde kullanılmaktadır [3]. Rutin; geleneksel tıp ve halk tıbbında da kullanılan; anti-oksidasyon, anti-inflamatuar, antidiyabetik, antiadipojenik ve nöroprotektif gibi önemli farmakolojik etkilere sahip bir flavonoidtir [4]. Ülkemizde *Capparis* L. cinsinin 5 taksonu olduğu bilinmektedir [5]. Bu çalışmada; *Capparis ovata* Desf. var. *palaestina* ZOH. türünün tomurcuk ve meyvelerinin; su, etanol ve metanol ekstraktları üzerinde Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ile rutin miktar tayini ve yöntemin validasyonu yapılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda; rutin miktarı en çok tomurcukların metanol ekstresinde (%0,634), en az meyvelerin su ekstresinde (%0,022) olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** *Capparis ovata* var. *palaestina*, Rutin, YBSK

#### Kaynaklar

1. Tlili N, Elfallah W, Saadoui E, Khaldi A, Triki S, Nasri N. 2011. The Caper (*Capparis* L.): Ethnopharmacology, Phytochemical and Pharmacological properties. *Fitoterapia* 82: 93-101.
2. Gull T, Asrar F, Sultana B, Alcaide M.A.C, Nouman W. 2015. *Capparis* species: A potential Sources of Bioactives and High-Value Components: A review. *Industrial Crops and Products* 67: 81-96.
3. Baytop T. 1984. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. *Sanat Matbaacılık. İstanbul Üniversitesi Yayınları* No: 3255.
4. Chua L.S. 2013. A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology* 150: 805-817.
5. Davis P.H. 1984. *Flora of Turkey and The East Egean Islands*, Vol.1. Edinburg, 496-498.