

Streptozotosin ile İndüklenen Diyabetik Sıçanlarda Karaçalı Meyve Özütlerinin Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi

Kasım TAKIM¹ 

¹Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Temel Bilimler Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa/Türkiye
✉: kasimtakim@harran.edu.tr

ÖZET

Diyabet insan yaşamını olumsuz etkileyen, tedavi edilmediğinde yaşamsal organlarda ciddi ve kalıcı hasarlara neden olabilen bir hastalıktır. Bu çalışmada sistematik adı; *Paliurus spina-christi Mill. (PSC)* olan Karaçalı bitkisinin meyve özütleri kullanılmıştır. Bu özütlerin streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanların kan plazmasında; glikoz, Aspartat amino transferaz (AST) ve Alanin amino transferaz (ALT) enzimlerinin düzeyleri, ürik asit, üre, kolesterol, low density lipoprotein (LDL) ve high density lipoprotein (HDL) seviyeleri, üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada ikisi kontrol olmak üzere 4 grup hazırlanmıştır. Diyabet, streptozotosin uygulanmasıyla oluşturulmuştur. Streptozotosin uygulanmasından sonra, 2 gruba 30 günlük tedavi süresince oral olarak PSC özütleri verilmiştir. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan kan plazmaları, oto analizör kullanılarak ilgili parametreler analiz edilmiştir. Yapılan analizin sonucunda kan glikoz değerleri; hasta grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tokluk kan glikoz değerlerinin, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir şekilde arttığı, yani sıçanların diyabetik hale geldiği, PSC verilen gruplarda, bu artışın anlamlı ($p<0.001$) bir şekilde azaldığı, yani antidiyabetik özellik gösterdiği gözlemlenmiştir. Çalışmada ALT ve AST enzim düzeyleri, hasta grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) artış saptanmıştır. PSC verilen gruplarda, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. Plazma ürik asit değerlerinde; STZ grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) artma ve PSC gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır. PSC grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise derişim artışının aktiviteye istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$) katmadığı gözlenmiştir. Plazma üre, kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Bu sonuçlar PSC'nin karaciğere zarar vermeyen antidiyabetik bir bitki olabileceğine işaret etmektedir.

DOI:10.18016/ksudobil.304169

Makale Tarihçesi

Geliş : 05.04.2017

Kabul : 24.05.2017

Anahtar Kelimeler

Antidiyabetik,
ALT, AST,
Paliurus spina-christi Mill.,
ürik asit

Araştırma Makalesi

Effect Of Karacali Fruit Extracts On Some Blood Parameters In Diabetic Rats Induced By Streptozotocin

ABSTRACT

Diabetes is a disease that affects human life negatively, which can cause serious and permanent damage in vital organs. In this study was used *Paliurus spina-christi Mill. (PSC)* plant's fruit extract. Effects of these extracts were investigated to on the levels glucose, urea, uric acid, cholesterol, low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL), Aspartate amino transferase (AST) and Alanine amino transferase (ALT) enzymes on diabetic rats were induced with streptozotocin (STZ). Prepared four groups which two of which were control groups. Diabetes was formed by streptozotocin implementation. After implementation of streptozotocin, 2 groups were orally administered PSC extracts during 30 days of treatment.

Article History

Received : 05.04.2017

Accepted : 24.05.2017

Keywords

Antidiabetic,
ALT, AST,
Paliurus spina-christi Mill.,
uric acid

Research Article

At the end of the study, relevant parameters were analyzed blood plasma from mice using auto analyzer. As a result of the analysis, plasma glucose values; the STZ group showed a statistically significant increase ($p < 0.001$) when compared to the control group, the PSC groups was significantly decreased when compared to the STZ group. AST and ALT values showed significant increase ($p < 0.001$) when compared to the control group. The PSC groups were significantly decreased when compared to the STZ group. In blood plasma uric acid values; the STZ group showed a statistically significant increase ($p < 0.001$) when compared to the control group, and this rise was decreased by the PSC groups as of statistically significant ($p < 0.001$). There was no statistically significant change in plasma urea and cholesterol values. These results indicate that PSC may be an antidiabetic plant that does not harm liver.

To Cited :Takım K 2018. Streptozotosin ile İndüklenen Diyabetik Sıçanlarda Karaçalı Meyve Özütlerinin Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi. KSÜ Tarım ve Doğa Derg 21(2):148-156, DOI:10.18016/ksudobil.304169.

GİRİŞ

Şeker hastalığı (Diabetes mellitus) polidipsi, poliüri ve polifaji gibi klinik bulgularla karakterize endokrin bir hastalıktır (Şimşek ve İçen, 2008). **3. Uluslararası IDF Diabetes Atlas Federasyonu (IDF) tarafından iki yılda bir yayınlanan** Diyabetes Atlası tahminlerine göre 2015'te, 11 yetişkinden 1'i diyabetlidir. Bunun yanında yaklaşık 2 diyabetli yetişkinden 1'ine (% 46,5) teşhis konulmamış yani diyabetli olduğunu bilmemektedir. Her yıl küresel sağlık harcamalarının yaklaşık %12'sine denk gelen 673 milyar ABD doları, diyabet için harcanmaktadır. 7 doğumdan 1'i gebelik diyabetinden etkilenmektedir. Diyabet hastalarının dördte üçü (%75) düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yaşamaktadır. Her 6 saniyede 1 kişi diyabet hastalığından hayatını kaybetmektedir (Group IDF Diabetes Atlas, 2015). Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de diyabet hastalarının sayısı artmaktadır. 2008 ile 2012 arasında hasta sayısı her yıl ortalama yüzde 17 oranında artmış ve 2 milyon 500 binden, 5 milyon 200 bin kişiye çıkmıştır. Bu sürede görülme sıklığı da yüzde 3.5'ten 6.9'a çıkmıştır. Yani Türkiye'de artık her 100 kişiden 7'sinde diyabete rastlanmaktadır (Satman ve ark. 2013). Şeker hastalığı yaygın ismiyle de bilinen Diabetes mellitus'un görülme sıklığının ve tedavi masraflarının fazla olması, bunun yanında kesin tedavi yönteminin henüz geliştirilememiş olması onu çekici bir araştırma konusu yapmaktadır (Tanrıku, 2009). Türkiye'de halk arasında diyabet tedavisinde kullanılan birçok bitki bulunmaktadır. Zengin bir bitki florasına sahip olan ülkemiz, bu tür çalışmaların yapılması için ideal bir zemin oluşturmaktadır (Şarişen ve Çalışkan, 2005). Bitkisel tedavi yöntemlerinin araştırılıp bilimsel nitelik kazandırılması birçok hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımlar getirebilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Paliurus spina-chiristi Mill. (Rhamnaceae) bitkisi halk arasında yalnızca antidiyareik, diüretik değil romatizmaya karşı da kullanılmaktadır (Cakilcioglu

ve ark., 2011). Ayrıca bitkinin samara tipli meyveleri böbrek taşlarına, göğüs ve göz enfeksiyonlarına karşı antienflamatuar olarak kullanılırken, yaprakları ise çıban enflamasyonlarına karşı haricen kullanılmaktadır. Rhamnaceae familyasının bir üyesi olan bitkinin bilinen beş türü mevcuttur. Türkiye florasında, bu beş türden sadece *Paliurus spina-christi Mill.* bulunmaktadır (Güner, 2005). *Paliurus spina-christi Mill.* bitkisi, Asya ve Akdeniz bölgesinde çok bilinen bir bitkidir. Türkiye'de hemen hemen bütün Anadolu'da yetişen zikzak dallı, iki-üç metre yüksekliğinde dikenli bir çalı şeklinde görülür (Kırca ve ark., 2007). Yapraklar oval, stipulalar diken şeklinde, çiçekler sarı, meyveler daire şeklinde; yassı, kanatlı, üç tohumlu ve kurudur (Syie ve ark., 2002). Biyolojik olarak aktif olduğu bilinen *Paliurus spina-christi Mill.*'nin olgun meyveleri üzerinde yapmış olduğumuz literatür çalışmaları sonucunda bitkinin polifenolik maddelerce zengin olduğu görülmüştür (Kırca ve ark., 2007). Halk arasında değişik tıbbi kullanışları olan *Paliurus spina-christi Mill.* içerdiği maddeler yönünden de önem taşımaktadır. Bu bitkiden dört adet siklopeptit yapılı alkaloid, flavonoid glikozitleri (yapraklarda bulunan rutin, izokersitrin ve hiperozit), polifenoller, tanenler, doğal yağ asitlerinin metil esterleri, steroller, serbest yağ asitleri, normal ve metille dallanmış izoprenoit yapılı hidrokarbonlar izole edilmiştir (Güner, 2005). Bu çalışmada, *Paliurus spina-chiristi Mill.* bitkisinin halk arasında kullanılan kısmı olan meyve özütlerinin, diyabetik sıçanlarda diyabetin komplikasyonları açısından önemli belirteçler olduğu ifade edilen bazı bileşikler; glikoz, üre, ürik asit, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri ile karaciğer enzimleri olan aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) seviyeleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve YÖNTEM***Paliurus spina-chiristi* Mill. Meyvelerinin Toplanması ve Özütlerinin Elde Edilmesi**

Paliurus spina-chiristi Mill (PSC) meyveleri Malatya ilinde bulunan Beydağları eteklerinden 2015 yılının Ağustos ayında toplanmış ve İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde tanımlanmıştır. Toplanan meyveler güneş almayacak şekilde kurutulmuş blender da çekilip toz haline getirilmiştir. Öğütülmüş *Paliurus spina-chiristi* Mill. bitkisinin meyveleri dozaj hesaplamaları yapılarak, kg vücut ağırlığı başına mg ekstre olmak üzere, doz-I için 100 mg kg⁻¹ (PSC-1) ve doz-II için 250 mg kg⁻¹ (PSC-2) olacak şekilde 2 çeşit bitki ekstresi dekoksasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Halk arasında bitki kaynatılırken çeşme suyu kullandığı için bu çalışmada da çeşme suyu kullanıldı. Hazırlanan bitki ekstraları 3 adet steril falkon içerisine konularak kapakları kapatıldı. Falkon tüplerin üzerlerine etiket yapıştırılarak dozaj miktarları etiket üzerine belirtildi. Kaynatılmış ekstralar bir haftayı geçmeyecek şekilde +4 °C buzdolabında muhafaza edilerek deney hayvanlarına uygulandı.

Hayvan Deneyleri

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'nun 2016/A-56 Protokol No'lu etik kurulu raporunda belirtilen izinle gerçekleştirildi.

Hayvanların Temini ve Grupların Oluşturulması

Bu çalışmada kullanılan Wistar albino tipi dişi sıçanlar İnönü Üniversitesi Araştırma Laboratuvarı, Deney Hayvanları Üretim Merkezi' (İNÜDEHÜM) den alındı. Dişi deney hayvanları, yeterli sayıda erkek deney hayvanı olmadığı ve çalışılan parametrelere cinsiyetin etkisi oldukça az olduğu için tercih edildi. Denekler, deney süresi boyunca, havalandırması ve güneş ışığı olan odalarda her gün altları temizlenen deney kafesleri içerisinde tutuldu. Yeterli miktarda standart pellet yem ile 30 gün boyunca beslenmiştir. Her grupta 6 adet (n = 6) hayvan olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Deney hayvanlarına verilen streptozotosin (STZ) dozlarında ve uygulama sürelerinde Tanrikulu (2009) tarafından yapılan çalışma esas alındı.

Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Deney hayvanlarının kimyasal ajanlarla diyabet yapımında yaygın olarak streptozotosin (STZ) enjeksiyonuyla oluşturulmaktadır. N-nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotosin veya alloksan pankreastaki insulin salgılayan β hücrelerin sellektif olarak tahrip ederek denekler diyabet hastası yapılmaktadır. Kullanılan bu kimyasal kan şekeri düzeyinde üç fazlı etki meydana getirir. Kimyasalın deneye verilmesini izleyen 2 saat içinde kan şekeri değeri, karaciğer glikojeninin ani yıkımı nedeniyle yükselir. İkinci faz hipoglisemik fazdır. Bu sırada

hasara uğrayan β hücrelerinden salıverilen insulinin plazma düzeyi hızla yükselir. Üçüncü faz, kalıcı hiperglisemik fazdır, insulin düzeyleri, kullanılan kimyasal ajanın dozu ile ilişkili olarak düşer ve kan şekeri yükselir (Syie ve ark., 2002). Deney hayvanlarının diyabet yapılmasında, tek doz STZ (70 mg kg⁻¹) Plazma fizyolojik içerisinde çözüldü. Zaman geçirmeden intraperitoneal olarak deney hayvanlarına enjekte edildi. STZ uygulandıktan 72 saat sonra sıçanların kuyruk venasından kan alınıp; glukometre ile açlık kan glikoz seviyeleri ölçüldü. Kan glikoz seviyeleri 200 mg d L⁻¹'nin üzerinde olan sıçanlar deney için kullanıldı. Deney grupları, sıçanlar rastgele seçilerek ve kafeslere tek tek konularak oluşturuldu.

Hayvanların Gruplandırılması ve Beslenmesi

1. Grup: Aynı zamanda çalışmanın Kontrol Grubu olan bu gruptaki sıçanlar tüm deney süresi (30 gün) boyunca standart diyetle beslenmiştir.
2. Grup: Dış müdahale ile diyabetin tetiklendiği sıçanları içeren gruptur. Standard besin ile beslenen sıçanlara, hiperglisemi oluşturmak amacıyla, tek seferde, 70 mg kg⁻¹ dozunda STZ 0.5 MI ile interperitoneal olarak enjekte edilmiştir.
3. Grup: Hiperglisemi tetiklenmesinden sonra, 30 gün boyunca standart besinlerine ek olarak düşük dozda (100 mg kg⁻¹) PSC özütü verilmiş sıçan grubudur.
4. Grup: Hiperglisemi tetiklenmesinden sonra, 30 gün boyunca standart besinlerine ek olarak yüksek dozda (250 mg kg⁻¹) PSC özütü verilmiş sıçan grubudur.

Hayvanların Kesimi ve Gerekli Kan Dokusunun Alınması

İNönü Üniversitesi Araştırma Laboratuvarı, Deney Hayvanları Üretim Merkezi (İNÜDEHÜM) çalışanları tarafından beslendikten sonra, süre bitiminde 100 mg kg⁻¹ Ketamin Hidroklorür (Ketamidol-Richte Pharma) ve 5 mg kg⁻¹ Ksilazin (Rompun Bayer) uygulanmasıyla uyuşturulmuştur. Uyuşturulan farelerin kanları ana arterden vakumlu tüplere aktarılmıştır. Tüpler santrifüj edildikten sonra plazma kısmı - 70° C'de analiz yapılmaya kadar saklanmıştır.

Kan Biyokimyasal Parametrelerinin Analizi

Anestezi altında karın bölgesi açılan sıçanların kalbinden antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri santrifüj edilerek plazmalarının ayrılması sağlandı, - 70 °C' de toplu olarak analiz edilinceye kadar muhafaza edildi. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde bulunan oto analizör (Saturno 100 VET Rev. 1-Operator's manual) cihazında, Biolaba Reagents firmasından alınan deney hayvanlarına özgü standart kitler kullanılarak, glikoz, üre, ürik asit, kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri, AST ve ALT enzimlerinin düzeyleri analiz edildi.

İstatiksel Değerlendirme

Çalışma bulgularının istatistiksel analizinde Graph Phad Prism 5.01 programı kullanıldı. Verilerin kıyaslaması One Way ANOVA Tukey testi kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar; grup ortalamaları \pm standart sapma olarak grupların birbirleri ile karşılaştırılmaları ise \pm standart hata olarak verildi. Elde edilen parametrik verilerin değerlendirilmesinde ise One-Way ANOVA ve gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi Tukey HSD testi ile incelenmiştir. Grafiklerde gruplar birbirleri ile karşılaştırılırken istatistiksel anlamlılık için, $p < 0.05$; , $p < 0.01$; , $p < 0.001$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anlamlı farklılık grafikler üzerinde; $p < 0.05$ ise (*) ile anlamlı farklılık $p < 0.01$ ise (**) ile ve anlamlı farklılık $p < 0.001$ ise (***) ile gösterildi. Karşılaştırma pozitif kontrol ve negatif kontrol olmak üzere iki gruba göre yapıldı. STZ verilerek hasta edilen ve standart diyetle beslenen grup, negatif kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Bu grup, pozitif kontrol grubu olarak kabul edilen sağlıklı grup (kontrol grubu) ile kıyaslanmıştır. Antidiyabetik ajan olarak *Paliurus spina chiristi Mill.*' nin verildiği PSC grupları ise negatif kontrol grubu olarak kabul edilen STZ grubu ile kıyaslanmıştır. PSC verilen gruplardaki parametrelerin, pozitif kontrol grubuna yakın sonuçlar vermesi beklendiğinden ve anlamlı olarak kabul edildiğinden, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış ve azalışlarının verilmemesi tercih edilmiştir.

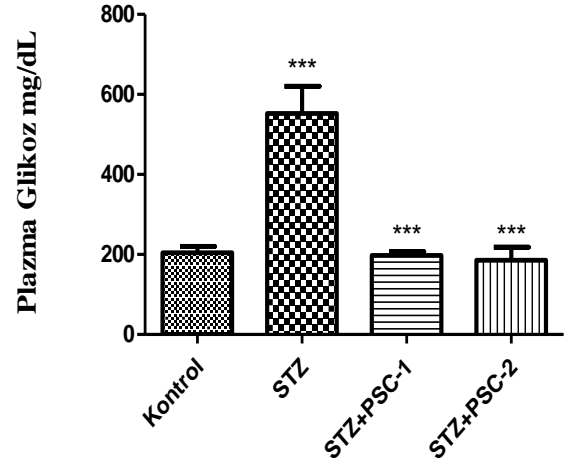
BULGULAR ve TARTIŞMA

Yapılan literatür taramalarında, deneysel olarak diyabet yapılmış hayvanlarda, çeşitli bitki ekstrelerinin anti diyabetik etkileri üzerine birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda kullanılan bitkilerden; Mayasıl otu (*Ajuga iva*) (El Hilaly ve Lyoussi, 2002), Böğürtlen (*Rubus fruticosus*) (Jouad ve ark., 2002), Dış budak (*Fraxinus excelsior*) (Maghrani ve ark., 2004), Demirhindi (*Tamarindus indica*) (Maiti ve ark., 2004), Büyük Isırgan otu (*Urtica dioica*) (Farzami ve ark., 2004), Kudret Narı (*Momordica charantia*) (Virdi ve ark., 2003), ve Lahana (*Brassica juncea*) (Grover ve ark., 2003), sadece birkaç tanesidir. Bu çalışmada halk arasında Karaçalı olarak bilinen *Paliurus spina-chiristi* (PSC) bitkisinin anti diyabetik

etkisi araştırıldı. Plazma tokluk glikoz düzeyi için normal aralık $70-200 \text{ mg d L}^{-1}$ dir.

Tokluk Plazma Glikoz Değerleri Bulguları

Deneme gruplarına göre tokluk plazma glikoz değerleri Şekil 1 ve Çizelge 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Tokluk Plazma Glikoz Değerlerinin Grafığı

Grafikte ve tabloda sadece STZ verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta glikoz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p < 0.001$) arttığı yani sıçanların yüksek düzeyde diyabet oldukları görülüyor. PSC' nin 100 mg kg^{-1} lik derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) azalma olmuştur. Ayrıca PSC' nin 250 mg kg^{-1} lik derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) azalmanın var olduğu görülmektedir. PSC grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise derişim artışının aktiviteye istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.05$) sağlamadığı görülmektedir. Literatürde diyabetli sıçanların kan şekerini düşürmek üzere oldukça fazla bitki türü ile anti diyabet çalışması mevcuttur (Medina ve ark., 1994). *Triticum repens* rizomlarının normal ve STZ ile hiperglisemi yapılmış sıçanlar üzerindeki etkileri incelenmiş ve yapılan çalışmada sonucunda kısa ve uzun süreli uygulama sonunda kan glikoz değerleri üzerinde kullanılan *Triticum repens* ekstratının etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Eddouks ve ark., 2005).

Çizelge 1. Tokluk Plazma Glikoz İstatistiksel Değerleri ve Ortalamaları

Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
204.2 \pm 32.0	552.2 \pm 136.1	197.5 \pm 18.6	185.7 \pm 65.4
	***: STZ vs Kontrol ($p < 0.001$)	***: PSC-1 vs STZ ($p < 0.001$)	***: PSC-2 vs STZ ($p < 0.001$)

Karaciğer Hasar Belirteci olan ALT ve AST Enzim Düzey sonuçları

Halk arasında hastalıkların tedavisinde şifa beklentisiyle kullanılan bitkisel ajanların dokulara verebileceği hasarı tespit etmek, dolayısıyla onları karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi daha vahim

hastalıklara götürebilecek sonuçlara karşı uyarmak açısından oldukça önemlidir. Bu sebeplerden ötürü hipoglisemik etkisini incelerken, bitkilerin dokularda oluşturabileceği hasarı tespit etmek oldukça önem arz etmektedir. Karaciğer'de oluşan hasarın ilk belirleyicisi karaciğer hücreleri tarafından kana salınan

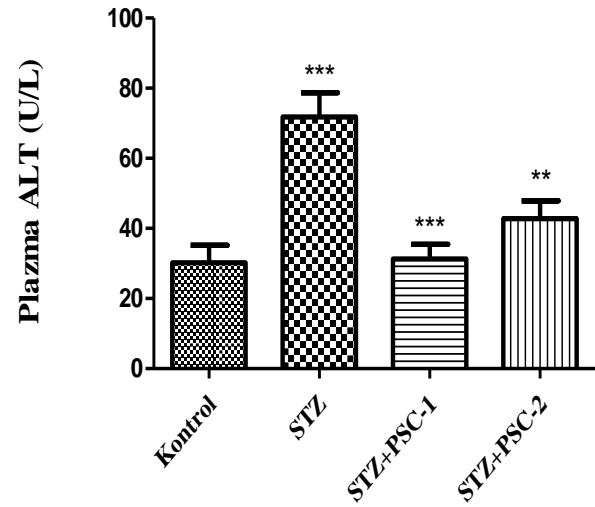
enzimlerdir. Karaciğere özgü olan ve karaciğer hasarını belirlemek için en çok kullanılan enzimler amino transferazlardır. Bunlar arasında da Aspartat amino transferaz (AST) ve Alanin amino transferaz (ALT) enzimleridir.

Plazma ALT Enzim Düzeyleri Bulguları

Deneme gruplarına göre plazma ALT enzim düzeyleri Şekil 2 ve Çizelge 2'de verilmiştir. Karaciğer hücrelerinde meydana gelen hasar sonucu ALT enzimi kana karışır ve kan testleri ile tespit edilebilir. Genellikle sağlıklı bireylerde ALT; 0-55 U L⁻¹ olarak seyretmektedir.

Grafikte ve tabloda yalnızca STZ verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta ALT enzim düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde (p<0.001) arttığı görülüyor. PSC' nin 100 mg kg⁻¹ lık derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) azalma olmuştur. Ayrıca PSC' nin 250 mg kg⁻¹ lık derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01) azalmanın var olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, *Paliurus spina chiristi Mill.*'in ALT enzim seviyelerini

kontrol grubuna yakınlaştırdığını göstermektedir. PSC grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise derişim artışının aktiviteye istatistiksel olarak anlamlı bir artış (p<0.05) kazandırmadığı görülmektedir.



Şekil 2. Plazma ALT Enzim Düzeyleri Grafiği

Çizelge 2. Plazma ALT Enzim İstatistiksel Değerleri ve Ortalamaları

Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
30.2±11.2	71.8±15.4	31.2±8.4	42.8±11.4
	***: STZ vs Kontrol (p<0.001)	***: PSC-1 vs STZ (p<0.001)	***: PSC-2 vs STZ (p<0.01)

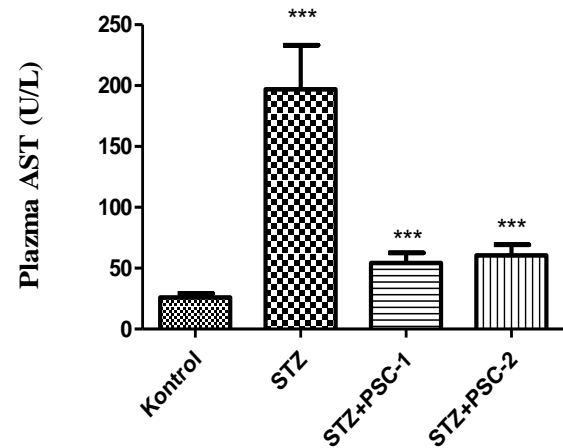
Plazma AST Enzim Düzeyleri Bulguları

Deneme gruplarına göre plazma AST enzim düzeyleri Şekil 3 ve Çizelge 3'te verilmiştir. Karaciğer hücrelerinde meydana gelen hasar sonucu AST enzimi de kana karışır ve kan testleri ile tespit edilebilir. Genellikle sağlıklı bireylerde AST; 5-34 U L⁻¹ olarak seyretmektedir.

Grafikte ve tabloda sadece STZ verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta AST enzim düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde (p<0.001) arttığı görülmektedir. PSC' nin 100 mg kg⁻¹ lık derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) azalma olmuştur.

Diğer taraftan PSC' nin 250 mg kg⁻¹ lık derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01) azalmanın var olduğu görülmektedir. Yani *Paliurus spina chiristi Mill.* ALT enzim düzeylerini kontrol grubuna yakınlaştırmıştır. PSC grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise

derişim artışının aktiviteye istatistiksel olarak anlamlı bir artış (p<0.05) kazandırmadığı gözlenmektedir. Genellikle sağlıklı bireylerde AST; 5-34 U L⁻¹ olarak seyretmektedir.



Şekil 3. Plazma AST Enzim Düzeyleri Grafiği

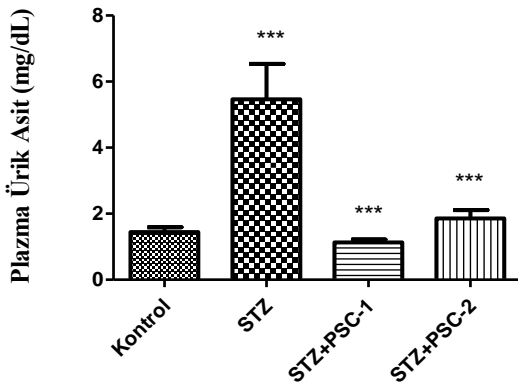
Çizelge 3. Plazma AST Enzim İstatistiksel Değerleri ve Ortalamaları

Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
26.6±7.1	197.0±72.4	54.2±16.8	60.6±17.7
	***: STZ vs Kontrol (p<0.001)	***: PSC-1 vs STZ (p<0.001)	***: PSC-2 vs STZ (p<0.001)

Plazma Ürik Asit Değerleri Bulguları

Deneme gruplarına göre plazma ürik asit değerleri Şekil 4 ve Çizelge 4'te verilmiştir.

Ürik asit pürin içeren ve besinlerin sindirimi sonucu ortaya çıkan bir maddedir. Pürinlerden üretilen ürik asit, böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Üretim artışı veya atılımının azalması sonucu kandaki seviyesi yükselen ürik asit, vücut hücrelerinin nekrozu ile ortaya çıkan pürin nedeniyle de artabilir. Hiperürisemi adı verilen ürik asit artışı, gut hastalığı, diyabet, böbrek yetmezliği, böbrek taşları ve çeşitli kanserlerin belirtici olarak ortaya çıkmaktadır. Fitoterapik bir bitkinin artmış ürik asit düzeylerini normal seviyesine yani kontrol grubunun düzeylerine döndürmesi anlamlı sonuç olarak ifade edilmektedir (Shelmadine ve ark. 2009). Plazma Ürik asit miktarı için normal aralık 2.6-7.2 mg d L⁻¹ dir.

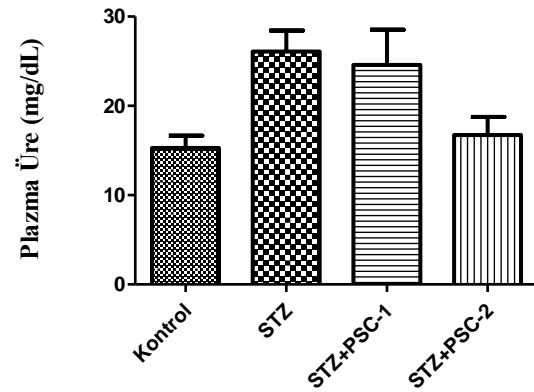


Şekil 4. Plazma Ürik Asit Değerlerinin Grafiği

Grafikte ve tabloda sadece STZ verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta Ürik Asit (ÜA) düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p < 0.001$) arttığı görülmektedir. PSC' nin 100 mg kg⁻¹ lık derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) azalma olmuştur. PSC' nin 250 mg kg⁻¹ lık derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) azalmanın var olduğu görülmektedir. PSC grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise derişim artışının aktiviteye istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.05$) sağlamadığı görülmektedir.

Plazma Üre Değerleri Bulguları

Deneme gruplarına göre plazma üre değerleri Şekil 5 ve Çizelge 5'te verilmiştir. Grafiğe ve tabloya göre plazma üre değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir derişim olmamıştır. Plazma üre miktarı için normal aralık 7.0-25.7 mg d L⁻¹ dir.



Şekil 5. Plazma Üre Değerlerinin Grafiği

Çizelge 4. Plazma Ürik Asit İstatistiksel Değerler ve Ortalamaları

Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
1.4±0.2	5.5±1.8	1.1±0.2	1.8±0.5
	***: STZ vs Kontrol (p<0.001)	***: PSC-1 vs STZ (p<0.001)	***: PSC-2 vs STZ (p<0.001)

Çizelge 5. Plazma Üre Değerlerinin Ortalamaları

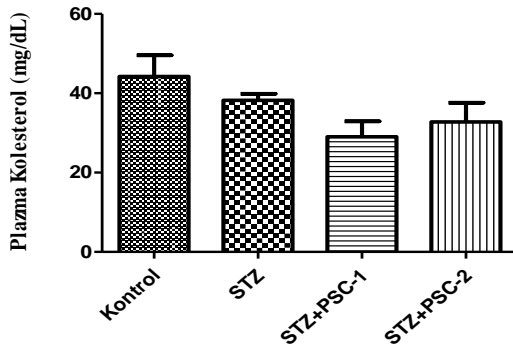
Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
15.3±2.7	26.2±4.6	24.5±7.9	16.3±4.1

Plazma Kolesterol Değerleri Bulguları

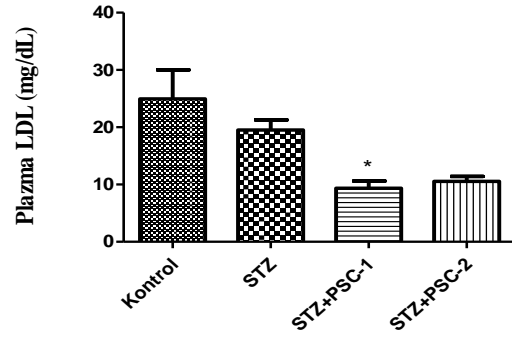
Deneme gruplarına göre plazma kolesterol değerleri Şekil 6 ve Çizelge 6'da verilmiştir. Grafiğe göre plazma kolesterol değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Plazma kolesterol düzeyi için normal aralık 0-200 mg d L⁻¹ dir.

Grafiğe ve tabloya göre yalnız STZ verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu gruptaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olmamıştır. PSC' nin

100 mg kg⁻¹ lık derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) azalma olmuştur. PSC-2 grubunda STZ grubu ile karşılaştırıldığında gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. PSC grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise derişim artışının aktiviteye istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.05$) katmadığı gözlenmektedir. Plazma LDL düzeyi için normal aralık 0-100 mg d L⁻¹ dir.



Şekil 6. Plazma Kolesterol Değerlerinin Grafiği



Şekil 7. Plazma LDL Değerlerinin Grafiği

Plazma LDL Değerleri Bulguları

Deneme gruplarına göre plazma LDL değerleri Şekil 7 ve Çizelge 7'de verilmiştir.

Plazma HDL Değerleri Bulguları

Deneme gruplarına göre plazma HDL değerleri Şekil 8 ve Çizelge 8'de verilmiştir.

Çizelge 6. Plazma Kolesterol Değerlerinin Ortalamaları

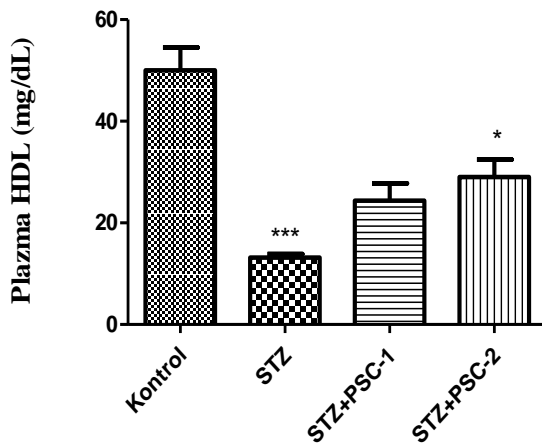
Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
44.2±12.0	38.2±3.7	29.0±8.7	32.8±10.8

Çizelge 7. Plazma LDL Değerlerinin Ortalamaları

Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
24.9±8.7	19.5±3.2	9.3±1.3	10.5±2.5
		*: PSC-1 vs STZ (p<0.05)	

Çizelge 8. Plazma HDL Değerlerinin Ortalamaları

Kontrol	STZ (Hasta Grubu)	STZ+PSC (100 mg/Kg) [PSC-1 Grubu]	STZ+PSC (250 mg/Kg) [PSC-2 Grubu]
50.7±9.1	13.2±1.4	24.2±5.9	29.4±6.8
	***: STZ vs Kontrol (p<0.001)		***: PSC-2 vs STZ (p<0.05)



Şekil 8. Plazma HDL Değerlerinin Grafiği

Grafikte sadece STZ verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta HDL düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde (p<0.001) azaldığı

görülmektedir. PSC' nin 100 mg kg⁻¹ lik derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır. PSC' nin 250 mg kg⁻¹ lik derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) artmanın var olduğu görülmektedir. PSC grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise derişim artışının aktiviteye istatistiksel olarak anlamlı bir artma (p<0.05) sağlamadığı anlaşılmaktadır. Plazma HDL miktarı için normal aralık 40-60 mg d L⁻¹ dir.

SONUÇ

Çalışma bulgularını özetlersek, elde edilen veriler şu şekilde olmuştur; 30. Gün sonunda kan glikoz değerlerindeki değişim hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tokluk kan şekeri değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde (p<0.001) arttığı saptanmıştır. Yani istenilen düzeyde diyabet oluşturulmuştur. PSC-1 ve PSC-2 grubunda hasta gruba göre anlamlı azalma (p<0.001) ölçülmüştür. Derişim artışı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05) oluşturamamıştır. Bu

sonuçlar Karaçalı ekstrelerinin antidiyabetik etki gösterebildiğini ifade etmektedir. Yaptığımız çalışma sonunda; STZ verilerek diyabet oluşturulan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta ALT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) arttığı, PSC' nin 100 mg kg^{-1} lık derişimi verilen grupta, STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir şekilde azalttığı belirlenmiştir. PSC' nin 250 mg kg^{-1} lık derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) azalmanın var olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar bu bitki kullanımının karaciğerde hasar oluşturma riski taşımayıp tam tersine oluşan hasarı tamir etmek gibi bir özellik gösterdiğini ifade etmektedir. Yaptığımız araştırmada bir hiperglisemi belirteci olarak Plazma üre ve ürik asit değerlerinin değişimi incelenmiştir. Plazma üre değerlerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi. Plazma ürik asit değerlerinde ise; STZ verilen grupta Ürik Asit (ÜA) düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir artma belirlenmiştir. PSC' nin 100 mg kg^{-1} lık derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) azalma olmuştur. PSC' nin 250 mg kg^{-1} lık derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) azalmanın var olduğu saptanmıştır. Yaptığımız deneylerin sonucunda plazma lipid değerlerindeki değişimler araştırılmıştır. Kolesterol, değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin olmadığı saptanmıştır. Plazmada kolesterol taşımakla görevli ve yüksek değerleri oldukça tehlikeli olan LDL değerlerinde ise gruplar karşılaştırıldığında; STZ verilen grupta azalma vardır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. PSC' nin 100 mg kg^{-1} lık derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) bir azalma olmuştur. Ayrıca PSC' nin 250 mg kg^{-1} lık derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) azalmanın var olduğu belirlenmiştir. Plazmada kolesterol taşımakla görevli diğer protein olup ve düşük değerleri sağlık açısından tehlikeli olan HDL değerlerinde ise; STZ verilen grupta HDL düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.001$) azaldığı saptanmıştır. PSC' nin 100 mg/Kg lık derişimi verilen grupta STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır. PSC' nin 250 mg kg^{-1} lık derişimi verilen grupta da STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı $p<0.001$ artmanın var olduğu tespit edilmiştir. Ortaya çıkan bu sonuçlar gösterdi ki; Paliurus Sipina Christi, yüksek düzeyde antidiyabetik özellik gösterebilen ve tehlikeli kolesterol olarak adlandırılan LDL düzeylerini azaltarak dengeleyebilen bir bitkisel ajandır. Bu özelliği yanında karaciğerde de hasar oluşturmayıp tam tersine STZ ile oluşturulan hasarı tamir edip, baskılaması onu ayrıca bir öneme sahip kılmaktadır. Zira bir bitkisel ajandan beklenilebilecek en büyük özellik ilgili hastalığa karşı tedavi edici özelliği yanında, mide, bağırsak, böbrek ve karaciğer gibi hayati organlara zararı olmamasıdır. Bu

çalışmanın sonuçları ışığında; hiperglisemiye karşı böylesine etkili olan Paliurus Sipina Christi'ye ulaşıp günde 2 bardak ve toplam doz; $0,01 \text{ g PSC Kg}^{-1}$ vücut ağırlığını geçmeyecek şekilde tüketebileceğini söylemek mümkündür.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada azımsanmayacak derecede emeği olan İNÜDEHÜM çalışanı Onur Özkaya Beyefendiye özellikle teşekkür ediyorum.

KAYNAKLAR

- Çakılcıoğlu U, Khatun S, Türkoğlu I, Hayta S 2011. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazığ-Turkey). Journal of Ethnopharmacology, 137(1) :469-86.
- Eddouks M, Maghrani M, Michel JB 2005. Hypoglycaemic Effect of *Triticum repens* P. Beauv. In normal and diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology 102: 228-232.
- El Hilaly J, Lyoussi B 2002. Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology. 80(2): 109-13.
- Farzami B, Ahmadvand D, Vardasbi S 2004. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. Alternative Medicine Review, 9(1): 96-7.
- Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS 2011. Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 11(1): 52-67.
- Group IDF Diabetes Atlas. 2015. "http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html" pdf. (Erişim tarihi:03.04.2017).
- Grover JK, Yadav SP, Vats V 2003. Effect of feeding *Murraya koeingii* and *Brassica juncea* diet kidney functions and glucose levels in streptozotocin diabetic mice. Journal of Ethnopharmacology, 85(1): 1-5.
- Güner, ND 2005. *Paliurus spina-christi* Mill. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, MSc, Hacettepe University Institute of Medical Sciences, Ankara.
- Jouad H, Maghrani M, Eddouks M 2002. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology, 81(3): 351-6.
- Kırca A, Bilişli A, Demirel NN, Turhan H, Arslan E 2007. Çanakkale florasındaki bazı tıbbi ve aromatik bitkilerin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri. TÜBİTAK Proje. (104):0.
- Maghrani M, Zeggwagh NA, Lemhadri A, El Amraoui M, Michel JB, Eddouks M 2004. Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus. Journal of Ethnopharmacology, 91(2): 309-16.

- Maiti R, Jana D, Das UK, Ghosh D 2004. Antidiabetic effect of aqueous extract of seed of *Tamarindus indica* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(1): 85-91.
- Medina FS, Gamez I, Jimnez MJ, Jimenez J, Osuna JJ, Zarzuelo A 1994. Hypoglycemic activity of *Juniper berris*. *Planta Med*, 60: 197-200.
- Sarışen Ö, Çalışkan D 2005. Fitoterapi: Bitkilerle Tedaviye Dikkat. *Sted*, 14(8), pp.182-187.
- Satman I, Ömer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, Karşıdağ K, Genç S, Telci A, Canbaz B, Türker F, Yılmaz T, Çakır B, Tuomilehto J 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 28:169-180.
- Shelmadine B, Bowden RG, Wilson RL, Beavers D, Hartman J 2009. The effects of lowering uric acid levels using allopurinol on markers of metabolic syndrome in end-stage renal disease patients: a pilot study/Ürik asit seviyelerinin allopurinol ile azaltılmasının son dönem böbrek hastalarındaki metabolik sendrom belirleyicilerine etkisi: Pilot çalışma. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 1: 5-385.
- Syie D, Syngai G, Khup PZ, Khongwir BS, Kharbuli B, Kayang H 2002. Hypoglycemic effects of *Potentilla fulgens* L. In normal and alloxan- induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 55-61.
- Şimşek A, İçen H 2008. Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus. *Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1(1): 23-28.
- Tanrıkulu Hİ 2009. Türkiye’de Halk Arasında Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan *Arctium Lappa* Ekstrelerinin Stz İle Hiperglisemi Yapılmış Sıçanların Kan Glikoz Seviyelerine Etkileri. *Dumlupınar Üniversitesi. Fen Bil. Ens., Biyoloji ABD, Yüksek Lisans Tezi*. 53 s.
- Virdi J, Sivakami S, Shahani S, Suthar AC, Banavalikar MM, Biyani MK 2003. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*. *Journal of Ethnopharmacology*, 88(1): 107-11.