

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETİK RATLARDA REYHAN SULU EKSTRAKTI VE ESANSİYEL
YAĞININ ANTI-DİYABETİK AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

HİLAL KANMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2019

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETİK RATLARDA REYHAN SULU EKSTRAKTI VE ESANSİYEL
YAĞININ ANTI-DİYABETİK AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

HİLAL KANMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2019

Tezin Başlığı : Diyabetik Ratlarda Reyhan Sulu Ekstraktı Ve Esansiyel Yağının
Anti-Diyabetik Aktivitesinin Araştırılması

Tezi Hazırlayan : Hilal KANMAZ

Sınav Tarihi : 18.06.2019

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Gıda Mühendisliği Ana Bilim
Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOğLU

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Kazım şAHİN

Fırat Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi İncilay GÖKBULUT

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Diyabetik Ratlarda Reyhan Sulu Ekstraktı ve Esansiyel Yağının Anti-diyabetik Aktivitesinin Araştırılması**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı dűşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bűtűn kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yűntemine uygun biçimde gűsterilenlerden olduğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Hilal KANMAZ



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DİYABETİK RATLARDA REYHAN SULU EKSTRAKTI VE ESANSİYEL YAĞININ ANTİ-DİYABETİK AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Hilal Kanmaz

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

63 +viii sayfa

2019

Danışman: Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

Diyabet en sık görülen metabolik bir hastalıktır. Diyabet tedavisinde kullanılan antidiyabetik ilaçların yan etkilerinden dolayı, hastalığın kontrol edilmesi için alternatif tedavilerin araştırılması gerekliliği doğmaktadır. Geleneksel olarak, yüzyıllar boyunca bitkisel ilaçlar, diyabet gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, geleneksel olarak tedavide kullanılan, Malatya'nın Arapgir ilçesinde yetişen ve coğrafi işaret alan Arapgir mor reyhanının antidiyabetik aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 60 adet Wistar Albino erkek rat kullanılmıştır ve 6 gruba ayrılmıştır: Grup 1: Kontrol, Grup 2: Kontrol+reyhan ekstraktı (200mg/kg), Grup 3: Kontrol+reyhan esansiyel yağı (70mg/kg), Grup 4: Diyabet, Grup 5: Diyabet+reyhan ekstraktı (200 mg/kg), Grup 6: Diyabet+reyhan esansiyel yağı (70mg/kg). Çalışmanın başında, 7., 14., 21. ve 28. günde açlık kan glukoz değerleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda hayvanlarda kan örnekleri alınmış ve serum trigliserid, toplam kolesterol, VLDL kolesterol ve toplam protein değerlerine bakılmıştır. Diyabet kontrol grubunun açlık kan glukoz değeri, kontrol grubuna göre istatistik olarak yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi diyabet semptomları gözlenmiştir. Reyhan sulu ekstraktı ile tedavi edilen diyabetli grupta açlık kan glukoz değerinin 14. günde %37'lik bir azalma, 28. günde ise %25,5'lik azalma görülmüştür. Reyhan esansiyel yağı verilen diyabetli grupta, açlık kan glukoz değerinde 28. günde ilk ölçüme göre %26,3 'lük bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Esansiyel yağ ile tedavi edilen diyabet grubunda, serum trigliserid düzeyi, kontrol ve diyabet kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Toplam kolesterol değerinin kontrol ve diyabet kontrolden istatistiksel olarak farklı olmadığı, VLDL kolesterolün ise çok yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, reyhan sulu ekstraktı ve esansiyel yağının, açlık kan glukoz değerini belli bir düzeyde düşürdüğü ancak diyabet semptomlarını engellemediği ortaya çıkmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Mor reyhan, diyabet, esansiyel yağ

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF ANTI-DIABETIC ACTIVITY OF BASIL WATER EXTRACT AND ESSENTIAL OIL IN DIABETIC RATS

Hilal Kanmaz

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Food Engineering

63 +viii pages

2019

Supervisor: Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

Diabetes is the most common metabolic disease. Because of the side effects of the antidiabetic drugs used in the treatment of diabetes, it is necessary to investigate alternative therapies for the control of the disease. Traditionally, herbal remedies have been used in the treatment of many diseases, such as diabetes for centuries. The aim of this study was to investigate the antidiabetic activity of Arapgir purple basil, which is traditionally used in the treatment, grows in Arapgir district of Malatya and has geographical indication. In this study, 60 Wistar Albino male rats were used and divided into 6 groups: Group 1: Control, Group 2: Control + basil extract (200mg / kg), Group 3: Control + basil essential oil (70mg / kg), Group 4: Diabetes, Group 5: Diabetes + basil extract (200mg / kg) , Group 6: Diabetes + basil essential oil (70mg / kg). Fasting blood glucose values were measured at the beginning, 7, 14, 21 and 28 days. At the end of the study, blood samples were obtained from the animals and serum triglycerides, total cholesterol, VLDL cholesterol and total protein values were measured. The fasting blood glucose level of the diabetes control group was found to be statistically higher than the control group. Consequently, diabetes symptoms such as polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss were observed. The fasting blood glucose level in the diabetes group treated with basil aqueous extract showed a 37% decrease on the 14th day and 25.5% decrease in the 28th day. In the diabetes group given the essential oil, the fasting blood glucose value was decreased by 26.3% on the 28th day according to the first measurement. In the diabetic group treated with essential oil, serum triglyceride level was found to be higher than control and diabetes control group. Total cholesterol was not statistically different from control and diabetes control but VLDL cholesterol was found to be very high. As a result, it was found that basil aqueous extract and essential oil reduce the fasting blood glucose level to a certain level but did not prevent the symptoms of diabetes.

KEYWORDS: Purple basil, diabetes mellitus, essential oil

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve birikimlerini paylaşıp bana yol gösteren, danışman hocam Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU'na, deney protokülünün tasarlanması ve uygulanmasında görüşlerinden yararlandığım Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR'a, Prof. Dr. Kazım ŐAHİN'e ve Dr.Öğr.Üyesi İncilay GÖKBULUT'a, çalışma süresince beraber yol aldığım ve bana tüm süreçte destek olan sevgili arkadaşım doktora öğrencisi Yasemin GÖKÇE'ye, bu süreçte hiçbir desteğini esirgemeyen arkadaşım doktora öğrencisi Aslan AYDOĞDI'ya, 2018-1319 No'lu proje ile araştırmamı maddi olarak destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve tüm eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bu günlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
3. MATERYAL VE YÖNTEM	18
3.1. Materyal	18
3.1.1. Deneysel bitkileri.....	18
3.1.2. Hayvanlar	18
3.2. Yöntem.....	19
3.2.1. Reyhan bitkisinin hazırlanması	19
3.2.2. Reyhan sulu ekstraktının hazırlanması	20
3.2.3. Reyhan esansiyel yağının çıkarılması	21
3.2.4. Reyhan ekstraktının ABTS radikalini süpürücü etki tayini	22
3.2.5. Reyhan ekstraktının DPPH radikalini süpürücü etki tayini	22
3.2.6. Reyhan esansiyel yağının kimyasal analizi.....	23
3.2.7. Deneysel diyabetin oluşturulması	23
3.2.8. Reyhan sulu ekstraktının uygulanması	23
3.2.9. Reyhan esansiyel yağının uygulanması	24
3.2.10. Deneysel gruplarının oluşturulması.....	24
3.2.11. Vücut ağırlığı ölçümü	27
3.2.12. Kan glukoz ölçümü	27
3.2.13. Yem ve su takibi	27
3.2.14. Deneysel sonu serum örneklerinin alınması.....	27
3.2.15. Serum örneklerinin biyokimyasal analizleri	28
3.2.16. İstatistiksel analiz	28
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	29
4.1. Reyhan Ekstraktlarında Antioksidan Analizleri.....	29

4.2.	Reyhan Esansiyel Yağının Kimyasal Analizi	30
4.3.	Canlı Vücut Ağırlıkları	32
4.4.	Yem ve Su Tüketimi	34
4.5.	Açlık Kan Glukoz Düzeyleri.....	36
4.6.	Biyokimyasal Analizler.....	42
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6.	KAYNAKLAR	55
	ÖZGEÇMİŞ	63



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	2,2' -Azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), diammonium salt)
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ALX	Alloksan
DEKS	Diyabet ekstrakt
DEO	Diyabet esansiyel yağ
DK	Diyabet kontrol
DM	Diabetes Mellitus
DMSO	Dimetil sülfoksit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
i.p	İntraperitoneal
i.v	İntravenöz
İNÜTFDEHÜM	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi
K	Kontrol
KEKS	Kontrol ekstrakt
KEO	Kontrol esansiyel yağ
s.c	Subkutan
STZ	Streptozotosin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Streptozotosin ve alloksan kimyasal yapısı	6
Şekil 2.2.	Metformin ve galegine kimyasal yapısı	8
Şekil 2.3.	Farklı bitki türlerindeki antidiyabetik bileşiklerin kimyasal yapısı	11
Şekil 2.4.	Tıbbi bitkilerin çeşitli etki mekanizmaları ve terapötik değerlendirme...	12
Şekil 2.5.	Fesleğen bitkisi	13
Şekil 2.6.	Mor reyhan bitkisi.....	13
Şekil 3.1.	Arapgir mor reyhan ekim alanı	18
Şekil 3.2.	Reyhan bitkisinin saplarından ayıklanması	20
Şekil 3.3.	Süzme işlemi.....	20
Şekil 3.4.	Liyofilizatörde kurutulmuş ekstrakt.....	20
Şekil 3.5.	Clevenger aparatı ve soğutucu	21
Şekil 3.6.	Toplama haznesinde biriken esansiyel yağ.....	21
Şekil 3.7.	Örneklerin otoanalizöre verilmek için hazırlanması.....	28
Şekil 4.1.	Reyhan esansiyel yağına ait GC-MS kromatogramı.....	31
Şekil 4.2.	Deney süresince canlı ağırlık değişimi	33
Şekil 4.3.	Grupların su tüketimi	35
Şekil 4.4.	Grupların yem tüketimi.....	35
Şekil 4.5.	Grupların açlık kan glukoz düzeyleri.....	37
Şekil 4.6.	Esansiyel yağ verilen kontrol grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişimi	39
Şekil 4.7.	Diyabet kontrol grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişimi	39
Şekil 4.8.	Diyabet ekstrakt grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişim	40
Şekil 4.9.	Diyabet esansiyel yağ grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişim	41
Şekil 4.10.	Grupların trigliserid düzeyleri.....	43
Şekil 4.11.	Grupların toplam kolesterol düzeyleri	44
Şekil 4.12.	Grupların VLDL kolesterol düzeyleri.....	45
Şekil 4.13.	Grupların toplam protein düzeyleri.....	46

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Bilimsel olarak geçerli bazı antidiyabetik bitkiler	10
Çizelge 3.1.	Rat yeminin bileşimi	19
Çizelge 3.2.	Deneyin çalışma planı	26
Çizelge 4.1.	Reyhan ekstraktı DPPH ve ABTS % inhibisyonu	29
Çizelge 4.2.	Reyhan esansiyel yağ bileşenleri	30
Çizelge 4.3.	Çalışma boyunca ratların vücut ağırlığındaki değişimler	32
Çizelge 4.4.	Deney süresince ratların ortalama açlık kan glukoz değerleri	36
Çizelge 4.5.	Kan serum parametreleri	42



1. GİRİŞ

Diyabet, değişen derecelerde insülin direnci olan/olmayan, insülin salgılanmasının tam veya nispi eksikliğinden dolayı karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını bozan kronik bir hastalıktır (Jarald vd., 2008). İnsülin sekresyon eksikliği, kan şekeri seviyesinin artmasına ve kan damarları ve sinirler gibi vücut sistemlerinde ciddi hasara neden olur (Matsui vd., 2007). Diyabet, dünyadaki en önemli 10 ölüm nedeni arasında en üst sırada yer almaktadır. Uzun süreli ve ciddi komplikasyonlar genellikle yüksek oranda ölüme sonuçlanır. Bu hastalığın uzun süreli kontrolü için yan etkisi az olan yeni tedaviler geliştirmek çok önemlidir (Lin vd., 2011).

Günümüzde, diyabeti kontrol etmek için sentetik antidiyabetik ilaçlar, insülin enjeksiyonu ve yaşam tarzında değişiklik gibi farklı yaklaşımlar ele alınmaktadır. Sülfonilüreler, glukozidaz inhibitörleri, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ve biguanidler sentetik antidiyabetik ilaçlardır. Ancak bu sentetik antidiyabetik ilaçlar, hipoglisemi, kilo alımı, gastrointestinal rahatsızlık ve bulantı, karaciğer ve kalp yetmezliği ve ishal gibi ciddi yan etkilere sahiptir (Michael vd., 2005; Hung vd., 2012). Ayrıca, bu sentetik ilaçlar özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki insanların çoğu için oldukça maliyetlidir ve satın alınması güçtür.

Diyabet hastalığının, başlıca küresel sağlık tehditlerinden biri olması ve kullanılan sentetik antidiyabetik ilaçların maliyetli olması, hastalığın kontrol edilmesi için alternatif bir yaklaşım aramanın gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Tıbbi ve aromatik bitkiler, gıdaların tatlandırılması, insan sağlığının korunması ve iyileştirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Dünya nüfusundaki artış, insan ihtiyaçlarının çeşitliliği ve doğal ürünlere talebin artması ile, tıbbi ve aromatik bitkilerin önemi her geçen gün artmaktadır (Polatçı ve Tarhan, 2009).

Tıbbi bitkiler arasında *Ocimum* cinsi, fenolik bileşikler bakımından zengin oldukları tıbbi özellikleriyle tanınırlar. *Ocimum* cinsi Lamiaceae/Labiatae familyasına aittir ve dünya çapında en çok çalışılan cinsten biridir (Kaya vd., 2008). Dünya'da hem subtropikal hem de tropikal bölgelerde dağıtılmıştır ve çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır (Tchoumbounganget vd., 2006).

Ocimum basilicum, ülkemizde reyhan-fesleğen olarak bilinmektedir ve Malatya ilinin Arapgir ilçesinde yetişen mor reyhan coğrafi işaret almıştır.

Reyhan yaprakları geleneksel olarak mutfaklarda, baharat olarak tüketilmektedir. Birçok ülkede reyhan esansiyel yağları ise eczacılık ve kozmetik amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca reyhan, geleneksel olarak ateş, bulantı, karın krampları, migren, uykusuzluk, depresyon, dizanteri, yorgunluk, sivilce, böcek sokmaları ve deri enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (Martin ve Ernst, 2004; Kaya vd., 2008; Usman vd., 2013).

Geleneksel olarak bitkisel ilaçların, yüzyıllar boyunca hipoglisemik aktivite için çok sayıda formülasyon ile kullanıldığı bilinmektedir (Sheik vd., 2015). Güvenlik, terapötik etkililik, ekonomik faydalar ve bulunabilirlik, çeşitli hastalıkların tedavisinde tıbbi bitkiler için iddia edilen avantajlardır, bu nedenle bilimsel çalışmaya tabi tutulmaları gerekir. Araştırmacılar, diyabet için olası alternatif tedavi olarak, bir dizi tıbbi bitkinin veya izole edilmiş biyoaktif bileşiklerinin kullanımının bilimsel olarak doğrulanmasını teşvik etmektedir. Böyle bir araştırmanın başlıca hedefi, diyabetle ilişkili komplikasyonları iyileştirmek için kullanılacak bitki kaynaklı anti-diyabetik bileşiklerin geliştirilmesinin önünü açmaktır. Bu daha sonra standartlaştırılabilir ve diyabet tedavisi için ilaç olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada, geleneksel olarak kullanılan, Arapgir'in Kozluk vadisinde yetişen mor reyhanın, linalool, öjenol, 1,8-sineol gibi bileşikler içeren esansiyel yağlara, zengin fenolik bileşiklere ve antioksidan etkiye sahip olmasından dolayı diyabet hastalığına olan etkisinin araştırılması gerektiği düşünülmüştür ve bu konuda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmada, STZ ile diyabet modeli oluşturulan ratlarda reyhan sulu ekstraktı ve esansiyel yağının, ratların tedavisindeki etkileri araştırılmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' tanımına göre Diabetes Mellitus (DM); zaman içerisinde kalbe, kan damarlarına, gözlere, böbreklere ve sinirlere ciddi zararlar veren yüksek kan şekeri ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır (Anonim, 2016a). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise Diyabet Mellitus'u, pankreas insülin salgılayamadığında veya vücut, ürettiği insülini iyi kullanamadığında ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlamıştır (Anonim, 2019).

Diabetes Mellitus'un antik çağlara kadar ulaşan uzun bir geçmişi vardır. Milattan önce (M.Ö) 1500 yıllarına dayanan Ebers papirusunda, aşırı susuzluktan, aşırı idrara çıkmadan muzdarip ve bitki özleri ile tedavi edilen hastalardan bahsedilmiştir. Milattan önce 5.yy civarında ünlü Hintli cerrah Sushruta, 'bal benzeri idrar' ifadesini kullanarak, diyabeti tanımlamıştır. Antik Çin'de Çin hipokratı olarak adlandırılan Chang Chung-Ching spesifik bir hastalığın belirtileri olarak poliüri, polidipsi ve kilo kaybını tanımlamıştır. Anadolu'da milattan sonra 2.yy'da diyabetin ilk doğru terimi Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmıştır. Aretaeus eserinde, diyabetin aşırı susamaya ve idrara çıkmaya neden olduğundan bahsetmiştir. 11.yy'da İbn-i Sina, diyabet hastalığında doku ve organların etkilendiğinden ve diyabetin komplikasyonu olarak diyabetik kangrenden bahsetmiştir. 17.yy'da Thomas Willis, diyabetik hastalarda idrarın tatlılığı hakkında yorumda bulunarak ilk defa Mellitus terimini kullanmıştır. 19.yy'da Claud Bernard, merkezi sinir sistemi ile diyabet arasında bağlantı olduğuna dair çalışmalar ve karaciğerin glikojenik hareketi üzerine parlak bir keşif yapmıştır. 1923'te Fredrick Banting ve Charlest Best'in insülini bulmaları milyonlarca hayatı kurtarmış ve yeni bir dönem başlatmıştır (Karamanou vd., 2016).

Dünya Sağlık Örgütü'nün diyabet üzerine 2016 yılında yayınladığı genel raporda; küresel olarak 1980'de 108 milyona kıyasla 2014'deki diyabetle yaşayanların sayısının yaklaşık 422 milyon olduğu bildirilmiştir. Küresel diyabet prevalansı 1980'den bu yana neredeyse 2 katına çıkmış, yetişkin nüfusta %4.7'den %8.5' yükselmiştir. Bu; fazla kilolu veya obez olma gibi ilişkili risk faktörlerindeki artışı yansıtmaktadır. Son 10 yılda, diyabet yaygınlığı düşük ve orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelere göre daha hızlı artmıştır. Diyabet 2012 yılında 1,5 milyon ölüme neden olmuştur (Anonim, 2016a).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2017 yılında yayınladığı raporda; yaklaşık 425 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir ve 2045 yılına kadar bu sayının 629 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. IDF, 2017 yılında diyabetten ölen insan sayısının 4 milyon olduğunu, 352 milyon insanın da tip 2 diyabet olma riski taşıdığını duyurmuştur (Anonim, 2017a). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2016 raporuna göre ülkemizde ölüm oranları arasında diyabet, %2'lik kısmı oluşturmaktadır (Anonim, 2016b). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası raporuna göre ise, ülkemizde yetişkinlerde diyabet yaygınlığı 2017'de %12.8 iken bu oranın 2045'de %16.5'e yükseleceği tahmin edilmektedir (Anonim, 2017b).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın sınıflandırmasına göre diyabet; Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, Gestasyonel Diyabet ve diğer (ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ve kimyasal kaynaklı diyabet vb) nedenlerden dolayı oluşan spesifik diyabet türleri olmak üzere başlıca 4 gruba ayrılmaktadır. 'İnsüline bağımlı diyabet' veya 'erken başlangıçlı diyabet' olarak adlandırılan Tip 1 DM; genellikle insülin yetersizliğine neden olan β (beta) hücrelerinin otoimmün zedelenmesi sonucu meydana gelen bir hastalıktır ve diyabetin %5-10'unu oluşturmaktadır. 'İnsüline bağımlı olmayan' veya 'geç başlangıçlı diyabet' olarak adlandırılan ve tüm diyabetlilerin %90-95'ini kapsayan Tip 2 DM ise insülin yetersizliği olan ve periferik insülin direncine sahip bireyleri kapsamaktadır. Tip 2 diyabetliler, hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaç duymayabilirler. Gestasyonel diyabet; gebelikten önce belli olmayan, ilk olarak hamilelikte ortaya çıkan 'glikoz intoleransı derecesi' olarak tanımlanır ve doğum sonrasında Tip 2 diyabete dönüşebilmektedir. Diğer nedenlerden dolayı oluşan spesifik diyabet ise; yenidoğan ve olgunluk başlangıcı gibi monojenik diyabet sendromlarından, kistik fibroz ve pankreatit gibi ekzokrin pankreas hastalıklarından ve HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası glukokortikoid kullanımı gibi ilaç yada kimyasal kaynaklı oluşan diyabet türüdür (ADA, 2018).

Diyabetin tanı kriterleri ;

- Hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyinin %6,5 veya 48 mmol/mol ve üzerinde olması,
- Rastgele bir zamanda glikozun 200 mg/dL veya 7.0 mmol/dL ve üzerinde olması,

- Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL veya 7.0 mmol/dL ve üzerinde olması,
- Oral glukoz tolerans testinin 2. Saatinde glukozun 200 mg/dL ve üzerinde olmasıdır (Kerner vd., 2014).

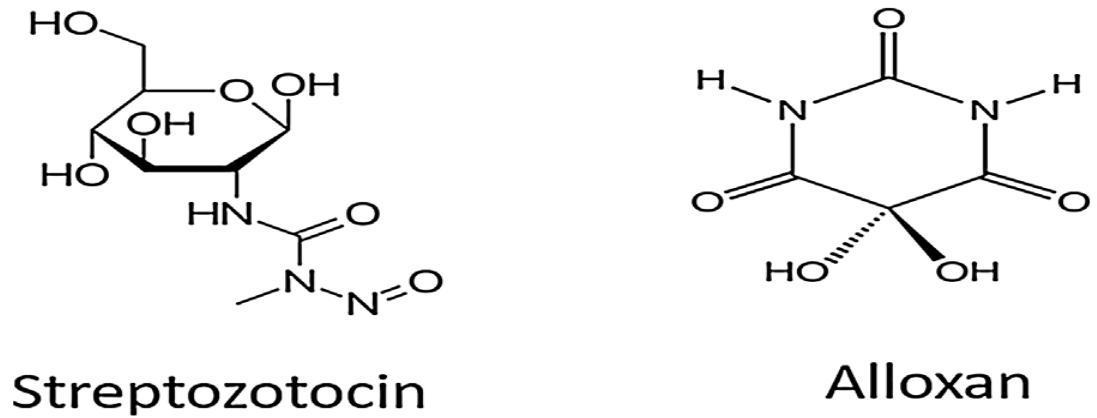
Diyabetin kronik bir şekilde ilerlemesinden dolayı, diyabet hastalığının belirti ve semptomları çoğu kişi tarafından göz ardı edilmektedir. Hipergliseminin sonuçları çoğu hastalıktan farklı olarak hemen ortaya çıkmamaktadır. Bu yüzden insanlar bu durumu ciddi bir problem olarak görmemektedir ancak erken belirtilerin tanınması, hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayarak vasküler komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Diyabetin klasik semptomları; poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik, çabuk yorulma ve ağız kuruluğu iken, daha az görülen semptomlar ise; bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, kaşıntı ve tekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır. Şiddetli hipergliseminin hızlı gelişimi ile ortaya çıkan Tip 1 diyabette ve çok yüksek hiperglisemi düzeylerine sahip olan Tip 2 diyabette, çoğunlukla poliüri, polidipsi ve polifaji gibi klasik diyabet semptomları meydana gelmektedir. Sadece Tip 1 diyabette aşırı kilo kaybı gözlenmektedir fakat Tip 2 diyabet uzun süre tespit edilememişse bu durumda da kilo kaybı gözlenebilmektedir (Ramachandran, 2014; Anonim, 2018).

Klinik pratikte, diyabet türleri arasında Tip 1 DM ve Tip 2 DM, hastalığın diğer türlerinin küçük bir yüzdesi ile birlikte sıklıkla görülmektedir. DM kontrolü öncelikle, diğer sağlıklı bireylerde olduğu gibi plazma glukoz seviyelerinin kontrol edilmesini hedeflemektedir. Sağlıklı bir bireyde normal plazma glukoz seviyeleri; besin alımına, fiziksel aktiviteye, glukoz homeostazını özellikle insülini kontrol eden hormonlara bağlıdır. Bu yüzden diyabet tedavisinde; diyet değişimi, fiziksel aktivite ve hormonal manipülasyonları içeren yaşam tarzı hedeflenmektedir. Bunlar da farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar olarak ele alınmaktadır. Farmakolojik yaklaşımlar; insülin ve oral antidiyabetik ilaçlardır. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar ise beslenme tedavisi ve fiziksel aktivitelerdir. Tip 1 DM; insülin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır ve başlıca tedavi insülin ile yapılır. İnsülin; protein katabolizmasının inhibe edilmesinde, lipogenezin uyarılmasında, yağ birikiminin artmasına neden olan bazal metabolizmanın yavaşlamasında rol oynayan anabolik bir hormondur. Ağız yoluyla alınamayan insülin, insülin enjektörleri veya

insülin kalemleri kullanılarak subkutan olarak uygulanır. Tip 1 DM tedavisinde beslenme değişikliği ve fiziksel aktivitenin de önemi vardır. Obezite, Tip 1 diyabetli hastalarda insülin gereksinimini artırır ve metabolik kontrollerini olumsuz etkiler. Bu yüzden insülin tedavisinin yanısıra yaşam tarzında değişiklikler de önemlidir. Diyabetli nüfusun büyük bir kısmını oluşturan Tip 2 DM tedavisinde; ilk basamak olarak tercih edilen, insülin duyarlılaştırıcı bir ajan olarak kullanılan Metformin'dir. Bununla birlikte diyet ve egzersiz tedavisi de uygulanmaktadır. Ayrıca alfa glukosidaz inhibitörleri, tiazolidinedionlar, sülfanilüreler, meglitinidler de tedavide kullanılan diğer oral antidiyabetik ilaçlardır (Weissman, 2002; Dinççağ, 2011; Mottalib vd., 2017; Raveendran vd., 2018).

Hayvanlarda deneysel diyabet modelleri; kendiliğinden yada genetik olarak türetilmiş modeller, diyet/beslenme kaynaklı modeller, kimyasal olarak indüklenmiş modeller, cerrahi işlemlerle oluşturulan modeller ve transgenik hayvan modelleri olarak incelenmektedir (Srinivasan ve Ramarao, 2007).

Seçici olarak pankreasın beta hücrelerini yok eden kimyasallar kullanılarak ratlarda deneysel diyabet modelinin oluşturulması, çok yaygın ve basit bir uygulamadır (Szkudelski, 2001). Alloksan (ALX) ve streptozotosin (STZ) diyabet araştırmalarındaki en yaygın kimyasal ajanlardır (Szkudelski, 2001; Lenzen, 2008). Şekil 2.1'de streptozotosinin ve alloksanın kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.1. Streptozotosin ve alloksan kimyasal yapısı

Her iki kimyasal madde intravenöz (i.v), intraperitoneal (i.p) veya subkutan (s.c) yollardan uygulanabilmektedir (Hasan vd., 2018). Diyabet genellikle stabil hiperglisemiyi sağlamak için deneyin başlanmasından 5-7 gün önce indüklenir. Yapılarındaki glikoza olan benzerlikleri nedeniyle, glukoz ALX ve STZ ile rekabet

edebilmektedir. Bu yüzden uygulama, aç bırakılan hayvanlarda daha duyarlı olma eğilimindedir. Hem ALX hem de STZ nispeten kararsız olduğu için çözeltiler ideal olarak enjeksiyondan hemen önce hazırlanmalıdır (King, 2012).

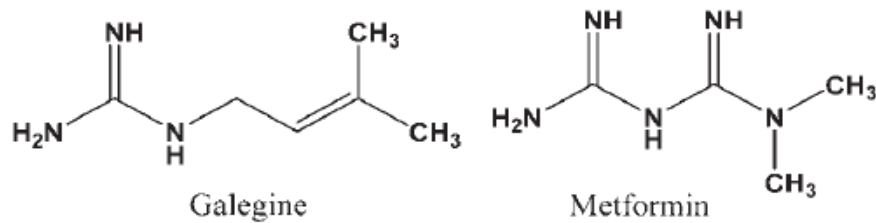
Kimyasal olarak 5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion olarak bilinen ALX, organik bir bileşik, üre türevi, kanserojen ve sitotoksik glikoz analogudur (Lenzen, 2008). ALX, ilk kez 1943 yılında Goldner ve Gomori tarafından hayvanlarda tip 2 diyabeti indüklemek için kullanılmıştır. Oksidatif stres mekanizmaları ile pankreasın b hücrelerini seçici olarak yıkan bir ürik asit türevidir (Islam ve Wilson, 2012).

Yapısal olarak nitrosoürenin bir glikozamin türevi olan STZ (2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoüredio)-D-glikopiranoz), *Streptomyces achromogenes* tarafından sentezlenen bir antibiyotiktir (Bolzan ve Bianchi, 2002). İlk kez 1963 yılında köpek ve rat üzerinde yapılan bir çalışma ile STZ'nin diyabetojenik olduğu bildirilmiştir. (Srinivasan ve Ramarao, 2007). STZ, memelilerde ve bakteri hücrelerinde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini önlemekte, sitozin grupları ile reaksiyon oluşturarak, DNA'nın dejenerasyonuna ve yıkımına sebep olmaktadır. STZ, glikoz taşıyıcı olan GLUT-2 aracılığıyla pankreas hücresine girmekte ve DNA'nın alkilasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca STZ, poli adenosin difosfat ribosilasyon ve nitrik oksit salımının aktivasyonunu indüklemektedir ve STZ etkisinin bir sonucu olarak pankreas hücreleri nekroz tarafından yıkılmaktadır (Tripathi ve Verma, 2014).

Birçok hastalığın tedavisinde ve ilaç yapımında kullanılan, koku ve aromaya sahip olduğundan dolayı da bitkisel çay, baharat, parfümeri ve kozmetikte kullanılan tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanımı, çok eski dönemlere dayanmaktadır. Yapılan bir çok arkeolojik kazıda şifalı bitkilerin kullanıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Sümer ve Babil bölgelerinde yapılan arkeolojik kazılarda, üzerinde tıbbi reçeteler içeren kil tabletleri bulunmuştur. Mısır papiruslarında, kullanılan malzemelerin çeşitleri ve miktarları hakkında bilgiler olduğu gözlemlenmiştir. M.Ö 3400-3000'li yıllarda, Alp dağlarında kazara öldürülen, 'Otzi' olarak bilinen buz adamın korunmuş durumda olan vücudunda tıbbi bitkiler bulunmuştur. Bu bilgiler de bu dönemlerde yaşayan insanların hastalıklardan korunmak veya hastalıkları tedavi etmek için bitkileri kullandığını göstermektedir. Modern tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat, yazılarında günümüzde de hala kullanılmakta olan nane, adaçayı, biberiye gibi bitkilerin de yer aldığı 300 şifalı bitkiden bahsetmiştir. Botaniğin babası

olarak bilinen Teofrastos, M.Ö 3.yy'da, Yunanistan ve komşu ülkelerdeki bitkileri incelemiş, hem botanik hem de şifalı bitkiler üzerine yazdığı 'Bitki Araştırmaları' adlı kitabında bitkilerin ekimi, sınıflandırılması ve kullanımı hakkında ayrıntılara yer vererek, reçetelerin günümüzde de kullanıldığı önemli bir eser ortaya koymuştur. M.Ö 1.yy'da yaşamış olan Dioscorides, Latince adı 'De Materia Medica' olan kitabında bitkisel, hayvansal ve madensel ilaçları ele almış ve çoğunu resimlerle anlatmıştır. Yunanlılar ve Romalılar ise tıbbi bitkileri; kozmetik üretimi, parfüm ve baharat olarak kullanmıştır. Bitkilerin kullanımını genişleten ve daha önce batıda bilinmeyen birçok şeyi tanıtan Araplar da ciddi çalışmalar yapmıştır. İbn-i Sina, bu dönemde 'Tıp Kanunu' kitabı ile 3 ciltlik büyük bir eser bırakmıştır (İli, 2003; Yaniv ve Dudai, 2014).

Tıbbi kimyadaki yoğun araştırmalara rağmen doğa, her zaman değerli bir ilaç kaynağı olmuştur. Araştırmalar; karasal bitkiler, mikroorganizmalar ve deniz kaynaklı organizmalar üzerinde yapılmaktadır (Tulp ve Bohlin, 2004). Tıbbi ve aromatik bitkiler, yeni ilaçlar geliştirmek için iyi bir kaynaktır. İlaçlarda kullanılan izole edilmiş bileşiklerin yaklaşık %80'inin bitkilerden elde edildiği ve geleneksel olarak bu şifalı bitkilerin benzer amaçlarla kullanıldığını göstermiştir (Fabricant ve Farnsworth, 2001). *Papaver somniferum*'dan izole edilen papaverin, hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Verapamil için temel yapı sağlamıştır. *Galega officinalis* L. bitkisinden izole edilen Galegine, aktif bir antihiperglisemik ajan olarak izole edilerek diyabet tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca oral antidiyabetik ilaç olarak kullanılan Metformin'in sentezi için model sağlamıştır ve diğer antidiyabetik ilaçların sentezi için ilgiyi artırmıştır (Fabricant ve Farnsworth, 2001; Crag ve Newman, 2013). Galegine ve metforminin kimyasal yapıları Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Metformin ve galegine'in kimyasal yapısı

Diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar, maliyetlidir ve gelişmekte olan ülkelerde ulaşılması güçleşmektedir. Ayrıca oral antidiyabetik ilaçlar

birçok olumsuz yan etkiye sahiptir (Patel vd., 2012). Biguanit ilaç grubunun; zayıflık, yorgunluk, nefes darlığı, bulantı, baş dönmesi ve böbrek toksisitesi gibi yan etkileri vardır. Alfa glukosidaz inhibitörlerinin önemli yan etkileri; gaz, şişkinlik ve ishaldir. Tiazolidinedion ilaç grubu, karaciğer için toksik olduğundan, karaciğer toksisitesi aylık olarak kontrol edilmelidir. Meglitinid grubu ilaçların yan etkileri; kilo alımı, gastrointestinal rahatsızlıklar ve hipoglisemidir. Ayrıca oral antidiyabetik ilaçlar ilk kullanıldığı zaman olumlu sonuçlar vermesine rağmen, hastaların önemli bir yüzdesinde zamanla etkinliğini kaybedebilmektedirler (Dey vd., 2002). Diyabet tedavisinde tıbbi bitkiler; düşük yan etkileri ve maliyetten dolayı alternatif bir ilaç olarak önemli rol oynamaktadır (Bilal vd., 2018). Bitkisel ilaçların genellikle sentetik ilaçlardan daha az toksik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Pari ve Saravanan, 2004). Bu yüzden tıbbi bitkilerin antidiyabetik aktivitesi üzerine in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, 800'den fazla tıbbi bitkinin antidiyabetik potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Eddouks ve Maghrani, 2004). Etnofarmakolojik araştırmalar, 1200'den fazla bitkinin hipoglisemik aktiviteden dolayı kullanıldığını göstermektedir (Kesari vd., 2007). Bilimsel olarak geçerli olan bazı antidiyabetik bitki türleri ve familyaları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

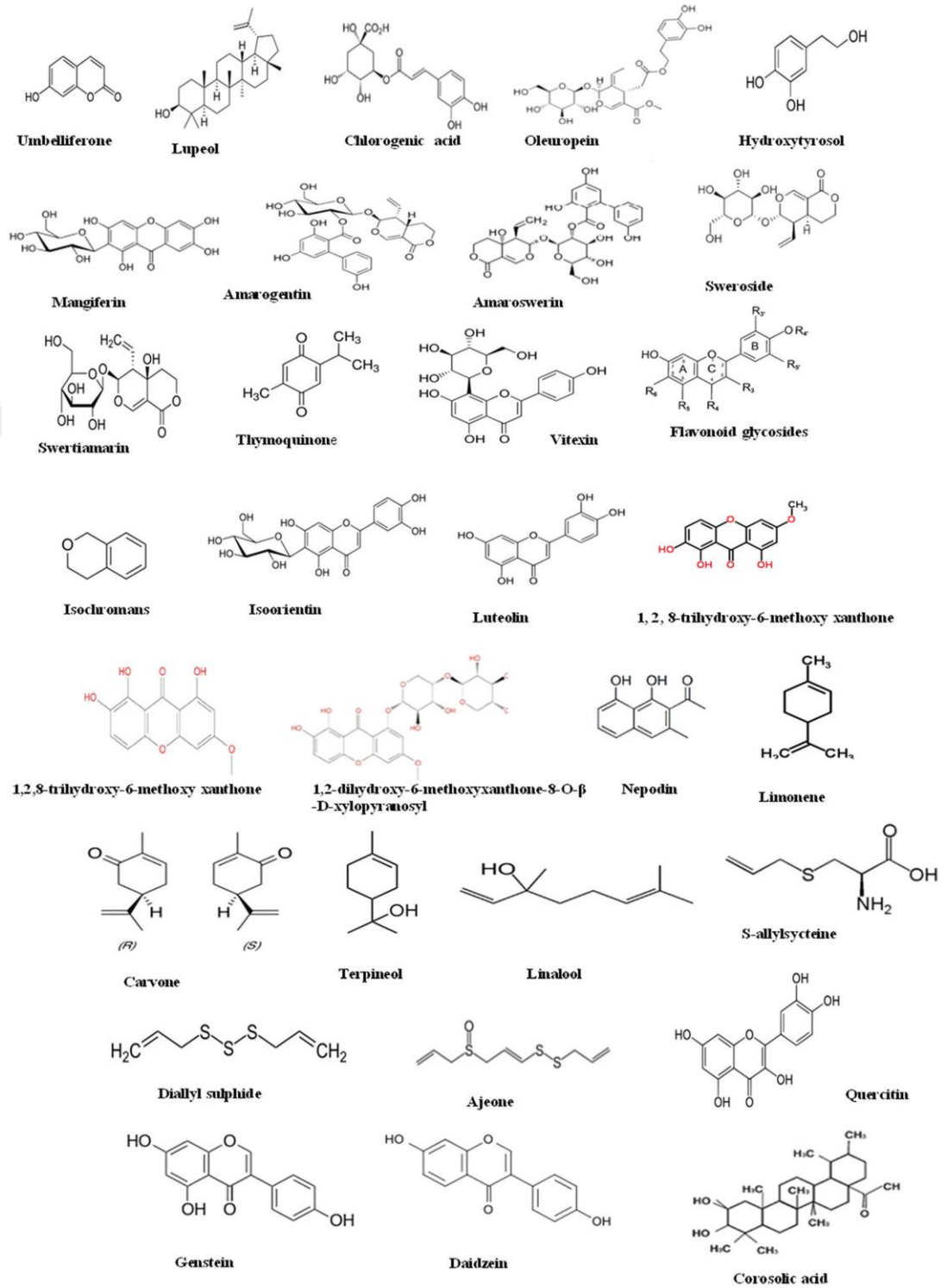
Bitkilerin biyolojik olarak aktif olan bileşenlerinin araştırılması, tıbbi bitki araştırmalarının odağını oluşturmaktadır. Bitkilerin kimyasal içerikleri onların iyileştirici özelliğini belirlemektedir. Bitki metabolitlerinin 2 ana grubu bulunmaktadır. Bunlar birincil ve ikincil metabolitlerdir. Birincil metabolitler; karbonhidratlar, yağ asitleri, yağlar ve proteinlerdir. İkincil metabolitlerin ana grupları; fenolikler, terpenoidler ve alkoloitlerdir. Bilinen tıbbi bitkilerin aktif bileşenlerinin çoğu ikincil metabolitlerdir. İkincil metabolitler, nispeten küçük bileşiklerdir ve büyük çeşitlilik göstermektedirler. Bitki krallığında, dağılım olarak her yerde bulunmazlar. Bitkilerin yaşamlarındaki rolleri bilinmemektedir. İkincil metabolitlerin çeşitliliğinin araştırılması, kemotaksonomide ve ilaçlar için yeni aktif bileşenlerin keşfedilmesinde büyük önem taşımaktadır (Mathe, 2015). Polisakkaritler, peptitler, alkaloidler, glikopeptitler, triterpenoidler, aminoasitler, steroidler, flavonoidler, lipitler, fenolikler, kumarinler ve inorganik iyonların antidiyabetik aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Grover vd., 2002; Mukherjee vd., 2006)

Çizelge 2.1. Bilimsel olarak geçerli bazı antidiyabetik bitkiler (Jarald vd., 2008)

Bitki Türü	Familya
<i>Acacia arabica</i> L. (Akasya)	Mimoideade
<i>Allium cepa</i> L. (Soğan)	Liliceae
<i>Anthemis mobilis</i> (Papatya)	Compositae
<i>Bombax ceiba</i> L. (Pamuk ağacı)	Bombacaceae
<i>Beta vulgaris</i> L. (Pancar)	Chenopodiaceae
<i>Brassica juncea</i> (Hardal Otu)	Brassicaceae
<i>Cassia auriculata</i> L.	Leguminosae
<i>Cajanus cajan</i> (Güvercin Bezelye)	Fabaceae
<i>Daucus carota</i> L. (Havuç)	Apiaceae
<i>Ficus bengalensis</i> L. (Bengal kauçuğu)	Moraceae
<i>Hibiscus rosa sinensis</i> L. (Japon Gülü)	Malvaceae
<i>Morus alba</i> L. (Beyaz Dut)	Moraceae
<i>Ocimum sanctum</i> L. (Fesleğen)	Lamiaceae
<i>Panax ginseng</i> (Kore Ginsengi)	Araliaceae
<i>Punica granatum</i> L. (Nar)	Punicaceae
<i>Scoparia dulcis</i> L. (Meyan Otu)	Scrophulariaceae
<i>Zingiber officinale</i> (Zencefil)	Zingiberaceae

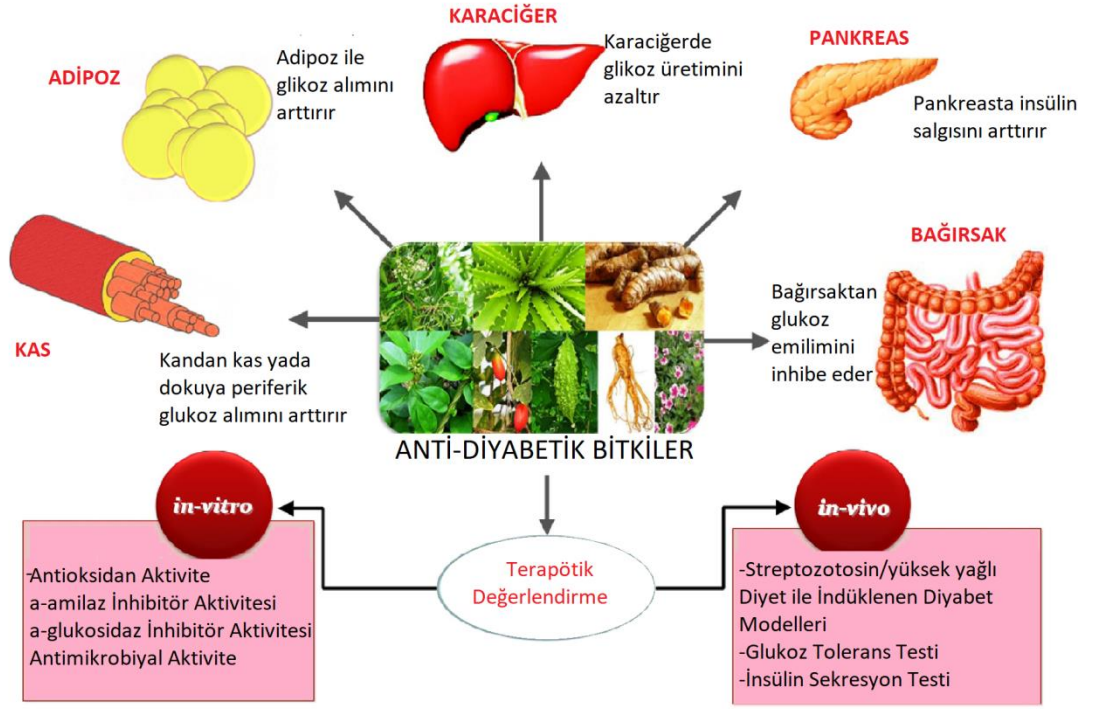
Şekil 2.3’de antidiyabetik aktiviteye sahip olan bazı bileşiklerin kimyasal yapısı verilmiştir. Örneğin; Latince adı *Olea europea* olan zeytin ağacının, yaprak kısımlarının aktif bileşenleri; oleuropein, 10-hidroksioleuropein, ligstrosit ve 10-hidroksiligstrosittir. Bu aktif bileşenlerin kimyasal grubu, fenolik bileşikler ve enolik asitin tirosal esterleridir. Zeytin yapraklarının antioksidan ve antidiyabetik aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Latince adı *Ananas comosus* olan ananas meyvesinin yapraklarındaki flavonoidlerin de antidiyabetik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Latince adı *Cinnamomum zeylanicum* olan tarçının yapraklarından elde edilen yağ,

öjenol ve sinemaldehit içermektedir ve antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (Upadhyay, 2016).



Şekil 2.3. Farklı bitki türlerindeki antidiyabetik bileşiklerin kimyasal yapısı (Upadhyay,2016).

Bitkilerin antidiyabetik aktivitesi çeşitli mekanizmalara bağlıdır. Şekil 2.4’de tıbbi bitkilerin çeşitli etki mekanizmaları verilmiştir



Şekil 2.4. Tıbbi bitkilerin çeşitli etki mekanizmaları ve terapötik değerlendirme modelleri (Arulsevan vd., 2014)

Bitkisel antidiyabetiklerin etki mekanizması şu şekildedir:

- Beta hücrelerinden insülin sekresyonunun uyarılması,
- Beta hücreleri için kalsiyum, magnezyum, manganaz ve bakır gibi bazı temel elementlerin sağlanması,
- Pankreas beta hücrelerinin yenilenmesi veya onarımı,
- Langerhans adacıklarındaki hücrelerin boyut ve sayısının artırılması,
- İnsülin sekresyonunun uyarılması,
- Glikojenaz ve hepatik glikolizin uyarılması,
- Beta hücrelerinin yıkımında koruyucu etki,
- Kan şekeri ve ürenin azalması ile birlikte sindirimdeki iyileşme,
- Nişastanın glikoza patolojik dönüşümünün engellenmesi,
- Beta-galaktosidaz ve alfa-glukosidaz inhibisyonu,
- Alfa amilazın engellenmesi,

- Diyabette bulunan pankreatik beta hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı oksidatif stresi önleme.

Bitki bileşenlerinin geniş yelpazesi vücut içerisinde farklı etki alanlarına sahip olabilmektedir. Bitkiler, sentetik oral hipoglisemik ilaçların etki mekanizması dahil olmak üzere farklı etki mekanizmaları göstermektedir (Jarald vd., 2008).

Lamiaceae familyasına ait *Ocimum* cinsi, dünyadaki tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak yetişen çok yıllık bitki ve çalılıkları içerir. *Ocimum* türleri Amerika, Afrika ve Asya'da görülür. Lamiaceae familyasının birçoğu, monotermen, seskiterpen ve fenilproponoidlerden oluşan uçucu yağlar nedeniyle kuvvetli aromatiktir. *Ocimum* şifalı bir bitki türüdür ve ekonomik olarak önemlidir. *Ocimum*'un sınırlandırılması taksonomik nedenlerden dolayı karmaşıktır. Tür sayısının tahminleri 30 ve 160 arasında değişmektedir. Ancak yapılan revizyonlarla bazı türler eş anlamlı olarak kabul edilerek tür sayısı azaltılmıştır (Paton vd., 2006).

Tüm tıbbi bitkiler arasında, Lamiaceae familyasına ait *Ocimum* türündeki bitkiler güçlü terapötik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (Kadian ve Parle, 2012).

Cinsinin türleri arasında, *Ocimum basilicum* L. ülkemizde reyhan veya fesleğen olarak bilinmektedir (Telci vd., 2006). Batı ve güney illerinde yeşil renkli varyeteler fesleğen olarak adlandırılırken, doğu illerinde yaygın olan mor renkli varyeteler reyhan olarak adlandırılmaktadır (Ekren vd., 2009). Şekil 2.5'te fesleğen bitkisi, Şekil 2.6'da mor reyhan bitkisi verilmiştir.



Şekil 2.5 ve Şekil 2.6. Fesleğen ve Mor Reyhan bitkisi

Geleneksel olarak, reyhan parfümeri, gıdalarda lezzet verici bir madde olarak, parfümeride ve tıbbi endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır (Telci vd., 2006).

Reyhanın kurutulmuş yaprakları ve çiçekleri, yaklaşık %0.08 oranında esansiyel yağ, %14 protein, %61 karbonhidrat ve nispeten yüksek konsantrasyonlarda A ve C vitamini, rosmarinik asit ve ksantomikrol olarak adlandırılan bir flavon içermektedir. Pakistanda toplanan reyhan tohum yağlarında, yağ asitlerinin yüzde bileşimi olarak %48.5 linolenik asit ve %21.81 oranında linoleik asit bulunmuştur. Ayrıca reyhan, esansiyel yağların dışında flavonoid glikozitler, flavonoid aglikonlar, tanenler ve polifenoller içermektedir (Hiltunen, 2006).

Lamiaceae familyasına ait reyhan, bu ailenin diğer türleri gibi zengin fenolik bileşik kaynağıdır. Özellikle rosmarinik, kikirik, kafeik, vanilik, kaftarik, p-kumarik asit gibi fenolik asitlerce zengindir ve güçlü antioksidan kapasiteye sahiptir (Jamanvardi vd., 2002; Kwee ve Niemeyer, 2011).

Bitki kökenli antioksidanlar özellikle fenolik bileşikler, indirgeyici, serbest radikal bağlayıcı ve metal şelatlama özelliklerinden dolayı, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengeyi kurmak ve vücudu korumak için oksidatif stresi azaltabilirler (Aguilera, 2016). Fenolik bileşikler antioksidan aktivite, anti-inflamatuvar aktivite ve enzim inhibisyon etkisi ile hastalıkların tedavi ve terapisinde rol oynamaktadır. Sentetik farmasötik ajanların yan etkilerinden dolayı bitki bazlı enzim inhibitörlerinin kullanımı günümüzde teşvik edilmektedir. Fenolik bileşiklerin; hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite, alzheimer, iltihaplanma ve deri hiperpigmentasyonu hastalıkları ile ilişkili olan sırasıyla anjiyotensin-1-dönüştürücü enzimi, a-amilaz ve a-glukosidaz, lipaz, kolesterazlar, proinflamatuvar ve tirozinaz enzimlerini inhibe etme etkisi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Gonçalves ve Romano, 2017).

Reyhan esansiyel yağı, bitkilerin yapraklarından distilasyon yöntemi ile elde edilmektedir. Yağ verimi, bitkilerin kaynağına ve fenolojik aşamasına bağlı olarak 0.2 ile 1.0 arasında değişebilmekte ve bu değer %1.7'ye kadar çıkabilmektedir. *Ocimum* türlerinin özellikle reyhan esansiyel yağının kimyasal bileşimi yıllardır birçok araştırmanın amacı olmuştur. Reyhanın 30'dan fazla monoterpen, yaklaşık 30 seskiterpen ve 20 karboksilik asit, 11 alifatik aldehit, 6 alifatik alkol, yaklaşık 20 aromatik bileşik ve bahsedilenlerde başka diğer gruplara ait yaklaşık 20 bileşik olmak üzere 140 tane bileşiği bilinmektedir (Hiltunen ve Holm, 2006).

Reyhan esansiyel yağının antioksidan, antimikrobiyal, antifungal, böcek kovucu ve antikonvülzan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Tıbbi olarak ise baş ağrısı, öksürük, kabızlık, ishal, siğil ve böbrek işlev bozuklukları gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Kumar vd., 2018).

Akgül (1989), yaptığı çalışmada Erzurum bölgesinde ekili reyhanın esansiyel yağ bileşimini incelemiş ve esansiyel yağın kimyasal bileşiminin %45.7 linalool, %13.4 öjenol, %9.57 metil öjenol, %3.64 fenil alkol olduğunu belirtmiştir.

Sastry vd. (2012), yaptıkları çalışmada farklı *Ocimum* türlerinin morfokimyasal tanımlanmasını ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Reyhan esansiyel yağının bileşiminde, metil kavikol ve linaloolün baskın olarak bulunduğunu tespit etmişlerdir. Antibakteriyel aktivitenin *Staphylococcus aureus* için yüksek, *Escherichia coli* için orta, *Bacillus* için düşük ve *Pseudomonas aeruginosa* için yüksek olduğu bulunmuştur.

Reyhanın; su, metanol, etanol, kloroform, diklorometan ve hekzan ile ekstraksiyonun antioksidan kapasitesi, toplam fenolik madde içeriği ve toplam flavanoid içeriğini araştırmak üzere bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, toplam fenolik madde miktarının 5.17'den 66.25 mg/g gallik asit (GAE) eşdeğeri arasında değiştiği gözlenmiştir. Toplam flavonoid içeriğinin ise, 0.11- 40.63 mg/g kuersetin eşdeğeri (QE) arasında değiştiği bulunmuştur. Tüm ekstraktların 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikalinin %50'sinin inhibe edildiği değerler 0.22 ile 20.49 µg/mL arasında bulunmuştur (Teofilović vd., 2017).

'Clove basil' olarak bilinen *Ocimum gratissimum* bitkisinin sulu ekstraktının ratlardaki hematolojik parametreler üzerine etkisini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 30 erkek Wistar-Albino rat her grupta 10 rat olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Gruplar kontrol, vücut ağırlığına göre günlük oral olarak verilen düşük doz (500 mg/kg) grubu ve yüksek doz (1000 mg/kg) grubu olarak belirlenmiştir. 28 gün boyunca süren deneyde, ratlar ad-libitum olarak beslenmiştir. Deney sonunda kan örnekleri otomatik hücre sayacı kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak, *O.gratissimum*'un oral olarak uygulanmasının kırmızı kan hücresi, paketlenmiş hücre hacmi, hemoglobin, trombosit sayımı ve nötrofilleri arttırdığı ve trombosit endekslerinde de azalmaya yol açtığı sonucuna varılmıştır (Ofem vd., 2012).

Ocimum gratissimum'un sulu ekstraktının STZ ile indüklenmiş diyabetik Wistar ratlarda kan glukoz seviyesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 25 Wistar-Albino rat kullanılmıştır. Ratlar her grupta 5'er hayvan olacak şekilde gruplandırılmıştır ve kontrol, diyabet kontrol ve vücut ağırlığına göre sırayla 250 mg/kg, 500 mg/kg ve 1000 mg/kg doz uygulanacak şekilde isimlendirilmiştir. 0., 2., 4., 8. ve 24. Saatlerde kuyruktan kan alınarak kan glukoz seviyeleri belirlenmiştir. 8. saat ve 24. saat uygulamalarından sonra sadece 500 mg/kg'lık doz ile tedavi edilen grubun kan şekeri seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Mohammed vd., 2007).

Ocimum sanctum Linn'in antihiperlisemik aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, diyabet modeli ALX ile oluşturulmuştur. 16 rat; normal kontrol, diyabetik kontrol, pozitif kontrol ve vücut ağırlığına göre 300 µg/g doz uygulanacak şekilde her grupta 4'er hayvan olarak gruplandırılmıştır. Deney sonucuna göre, *Ocimum sanctum* Linn ile tedavi edilen grubun, tedaviden sonra kan glukoz seviyesinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (Raja vd., 2016).

Chaudhary vd. (2016), yaptıkları çalışmada *Ocimum basilicum* tohumlarının sulu ekstraktlarının anti-hiperlisemik potansiyelini in vivo değerlendirerek, biyokimyasal parametreler, serum elektrolitleri ve hematolojik indeksler üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Reyhan tohum yağlarının sulu ekstraktları, STZ ile indüklenmiş ratlara 2 farklı doz (250 ve 500 mg/kg) olarak uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak ise glibenklamid 0.6 mg/kg verilmiştir. Antidiyabetik aktivite, kan glukozu takip edilerek belirlenmiştir. Reyhan tohum yağlarının sulu ekstraktının, her iki dozda da kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, biyokimyasal parametrelerin, serum elektrolitlerinin ve hematolojik endekslerin seviyeleri, her iki doz ile tedavide önemli ölçüde azalmıştır.

Nane esansiyel yağının, STZ ve nikotinamid ile indüklenmiş diyabetik ratlarda antidiyabetik aktivite gösterip göstermediği ile ilgili bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, farklı dozlarda (40-80 mg/kg vücut ağırlığı) nane esansiyel yağı, 15 gün boyunca 2 diyabetik gruba oral olarak verilmiştir. Pozitif kontrol olarak ise antidiyabetik ajan olan glibenklamid kullanılmıştır. Nane esansiyel yağı ile tedaviden sonra, diyabet kaynaklı aneminin giderildiği, diyabet sırasında azalan lökosit ve trombosit sayısının arttığı, kan glukoz seviyelerinin azaldığı, serum insülin ve C-

peptid düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular ile nane esansiyel yağının potansiyel antidiyabetik kapasiteye sahip olduğu bildirilmiştir (Abdellatief vd., 2017).

Boukhris vd. (2012), ALX ile indüklenmiş diyabetik ratlarda *Pelargonium graveolen* yapraklarının esansiyel yağının, hipoglisemik ve antioksidan etkilerini incelemiştir. *P. graveolen* esansiyel yağı, 2 doz (75 mg/kg-150 mg/kg vücut ağırlığı) 30 gün boyunca oral olarak uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak antidiyabetik ilaç olan glibenklamid kullanılmıştır. Çalışma sonunda iki doz *P. graveolen* esansiyel yağı ve glibenklamid verilen grupların serum glukoz seviyelerinde önemli ölçüde azalma görülmüştür. Esansiyel yağın vücut ağırlığına göre 150 mg/kg verilen dozunun hipoglisemik etkisi glibenklamidinkinden anlamlı olarak daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ile *P. graveolen* esansiyel yağının uygulanmasının, oksidatif stres ile ilişkili diyabetik komplikasyonlarının önlenmesinde yardımcı olacağı ve *P. graveolen*'in diyabetik hastalar için güvenli bir alternatif antihiperlisemik ilaç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1 Deney bitkileri

Bu çalışmada, kullanılan materyal, TÜRKPATENT tarafından coğrafi işaretli olan Arapgir Mor Reyhanı, ülkemizin Malatya ili Arapgir ilçesi Kozluk vadisinden 2017 Haziran- Temmuz döneminde hasat edilmiştir. Şekil 3.1’de coğrafi işarete sahip olan mor reyhan ekim alanına ait bir fotoğraf verilmiştir.



Şekil 3.1. Arapgir mor reyhan ekim alanı

3.1.2. Hayvanlar

Çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan (A-14/2018) onay alındıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi (İNÜTFDEHÜM)’nden çalışmada kullanılmak üzere yaklaşık 8-10 haftalık, 220-300 gr aralığında toplam 60 adet, Wistar cinsi Albino erkek rat temin edilmiştir. Çalışma ve hayvan bakımı İNÜTFDEHÜM ‘de gerçekleştirilmiştir. Ratlar 1 hafta boyunca ortam koşullarına

alışmaları için bırakılmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ de , 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamda tutulmuşlar ve ratlar standart rat yemi ve içme suyu ile beslenmişlerdir. Ratlara verilen yemin bileşimi Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Rat yeminin bileşimi

Kullanılan Ham Maddeler		Temel Besin Maddeleri
Soya Fasülyesi Küşpesi	Mineral	Ham yağ %3.29
Mısır	DL-Metiyonin	Ham kül %6.48
Buğday Kepeği	Kolin Klorid	Lisin %1.32
Arpa	Kanatlı Minerali	Fosfor %0.98
Tam Yağlı Soya	E vitamini	Ham Protein %24
Yonca Unu	Dikalsiyum fosfat	Ham selüloz %6.09
Pelet Bağlayıcı		Kalsiyum %0.87
Toksin Bağlayıcı		Sodyum %0.05

3.2. Yöntem

3.2.2. Reyhan bitkisinin hazırlanması

Arapgir’den hasat edilerek laboratuvara getirilen kuru reyhan bitkisi, çalışmada kullanılmak üzere saplarından ayıklanmıştır. Reyhan bitkisinin saplarından ayıklama işlemi Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2. Reyhan bitkisinin saplarından ayıklanması

3.2.2. Reyhan sulu ekstraktının hazırlanması

20 gr toz haline getirilmiş rehanların üzerine 200 mL 100 °C distile su eklenerek 30 dk boyunca demlenmiştir. Bez süzgeçten kabaca süzölmüş ve oda sıcaklığında 5000 rpm’de 30 dk santrifüj edilerek Whatmann No:1 filtre kağıdından geçirilmiştir. Şekil 3.3’de süzme işlemi verilmiştir. Daha sonra konsantre ekstrakt liyofilizatörde 24 saat süre ile dondurularak kurutulmuştur. Şekil 3.4’te liyofilizatörde dondurularak kurutulmuş ekstrakt verilmiştir. Elde edilen kuru ekstrakt kullanılabildiği kadar -86°C depolanmıştır.



Şekil 3.3 Süzme işlemi



Şekil 3.4. Liyofilizatörde kurutulmuş rehan ekstraktı

3.2.3. Reyhan esansiyel yağının çıkarılması

Kuru reyhandan esansiyel yağın elde edilmesi için Clevenger aparatından faydalanılmıştır ve hidrodistilasyon yöntemi kullanılmıştır. Şekil 3.5'te clevenger aparatı ve soğutucu gösterilmiştir. Toz haline getirilen reyhan yapraklarından 200 g tartılarak Clevenger balonuna yerleştirilmiştir. Balonun 1/3 ü boş kalacak şekilde saf su doldurulmuştur. Balon ceketli ısıtıcıya takılmış ve ısıtıcı açılmıştır. Soğutucu 10°C'ye ayarlanmış ve 4 mPa basınçta çalıştırılmıştır. Buharlaşan esansiyel yağ ve su soğutucudan geçerken yoğunlaşarak toplama haznesinde biriktirilmiş ve yaklaşık 4 saat boyunca distile edilmiştir. Düzenek soğuduktan sonra esansiyel yağ, musluk yardımı ile bir tüpe alınmış ve çalışma başlangıcına kadar -20°C'de saklanmıştır. Şekil 3.6'da toplama haznesinde biriken yağ gösterilmiştir.



Şekil 3.5 Clevenger aparatı ve soğutucu, Şekil 3.6. Toplama haznesinde biriken esansiyel yağ

3.2.4. Reyhan ekstraktının ABTS radikalini süpürücü etki tayini

Analizden bir gün önce 16 saat karanlıkta bekletilmek üzere, 2,45 mM potasyum persülfat ile 7 mM 2,2-azinobis (3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonic acid) diammonium salt (ABTS) çözeltisi, toplam hacim 10 mL olacak şekilde hazırlanmıştır. 16 saat karanlıkta beklendikten sonra ABTS çözeltisi yaklaşık 70 kat etil alkol ile seyreltilerek çözeltinin absorbansı 734 nm'de $0,70 \pm 0,02$ olacak şekilde ayarlanmıştır. 0,02 g reyhan ekstraktı alınarak 20 kat etanolle seyreltilmiştir. 13500 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edildikten sonra 100 µL alınarak üzerine, ayarlanan 2,4 mL ABTS çözeltisinden eklenmiş ve vorteks (Heidolph, D-91126, Schwabach, Germany) işlemine tabi tutulmuştur. 10 dk karanlıkta inkübasyondan sonra spektrofotometrede (Shimadzu, UV-1800, Kyoto, Japonya) 734 nm dalga boyunda etanole karşı absorbansı okunmuştur.

Sonuçlar ABTS radikal çözeltisinin % inhibisyonu cinsinden verilmiştir.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(\Delta A_{\text{kör}} - \Delta A_{\text{örnek}}) / \Delta A_{\text{kör}}] \times 100$$

$$\Delta A_{\text{kör}} = \text{Kör absorbans değeri}$$

$$\Delta A_{\text{örnek}} = \text{Örnek absorbans değeri}$$

3.2.5. Reyhan ekstraktının DPPH radikalini süpürücü etki tayini

2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radikali 2.5 mg alınarak, 100 mL metanolde hazırlanmıştır. 0.02 g reyhan ekstraktı alınmış ve 20 kat metanolle seyreltildikten sonra 13,500 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edilmiştir. Hazırlanan örnekten 100 µL alınarak 3,9 mL DPPH çözeltisi eklenmiş ve vortekslenmiştir. 45 dk'lık inkübasyon sonunda, spektrofotometrede 515 nm dalga boyunda metanole karşı absorbansı okunmuştur.

Sonuçlar DPPH radikal süpürme yüzdesi aşağıdaki eşitlikten hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = [(\Delta A_{\text{kör}} - \Delta A_{\text{örnek}}) / \Delta A_{\text{kör}}] \times 100$$

$$\Delta A_{\text{kör}} = \text{Kör absorbans değeri}$$

$$\Delta A_{\text{örnek}} = \text{Örnek absorbans değeri}$$

3.2.6. Reyhan esansiyel yağının kimyasal analizi

Clevenger yöntemiyle elde edilen esansiyel yağın GC-MS yöntemi ile kimyasal analizi için vialle alınan esansiyel yağdan 5 µL alınmış, 1 mL hekzan içerisinde çözdürülmüştür ve ardından GC-MS'e verilmiştir. Analiz koşulları; enjektör ve dedektör sıcaklığı sırasıyla 220°C ve 250°C 'dir. Kolon sıcaklığı 60°C de 3 dakika bekledikten sonra sıcaklık dakikada 2°C artarak 220°C'ye , daha sonra dakikada 3°C artarak 245°C'ye çıkarılmaya ve bu sıcaklıkta 20 dk sabit kalmaya programlanmıştır. Cihaza enjekte edilen miktar 1 µL'dir. Helyum, taşıyıcı gaz olarak kullanılmış ve akış hızı 1,3 mL/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Kütle spektrometresinin iyonlaşma enerjisi 70 eV, iyon kaynağı sıcaklığı 250°C, kuadropol sıcaklığı 120 °C tutularak, 1 saniye aralıklarla 29–350 kütle/yük (m/e) arasında tarama yapılmıştır. Piklerin tanısı, standardı bulunan bileşikler için standart çözelti enjekte edilerek, standardı olmayan bileşikler için kütle spektrumunun bilgisayar hafızasındaki kütle spektrumlarıyla karşılaştırılması yoluyla yapılmıştır.

3.2.7. Deneysel diyabetin oluşturulması

Ratlarda deneysel diyabetin oluşturulması kimyasal ajan olan STZ (Sigma S0130) ile oluşturulmuştur. Bir gece önceden aç bırakılan ratlardan diyabet oluşturulacak hayvanlara, pH'sı 4.6 olan 0.1M sitrat tamponunda taze olarak hazırlanan STZ, vücut ağırlığına göre 50 mg/kg tek doz i.p olarak enjekte edilmiştir. Diyabet oluşturulmayacak gruplara ise vücut ağırlıklarına göre sitrat tampon çözeltisi i.p olarak enjekte edilmiştir. STZ enjekte edildikten 72 saat sonra kuyruk uçlarından alınan kanda, açlık kan şekeri glukometre (ContourTS) kullanılarak ölçülmüştür. Kan glukoz seviyesi 200 mg/dL ve üzeri olan ratlar diyabet hastası olarak kabul edilerek deney gruplarına dahil edilmiştir.

3.2.8. Reyhan sulu ekstraktının uygulanması

Daha önce hazırlanarak, deney başlayana kadar -86°C de muhafaza edilen stok reyhan sulu ekstraktı, deney hayvanlarının gruplandırılması yapıldıktan sonra, 28 gün boyunca oral yolla verilmiştir. Günlük olarak sulandırılan ekstraktlar 2 farklı gruptaki ratlara, ratların haftalık vücut ağırlıklarına göre 200 mg/kg tek doz olacak şekilde oral gavaj yardımı ile verilmiştir (Ugvu vd., 2013). Dozlar her hafta ratların ortalama vücut ağırlıklarına göre revize edilmiştir.

3.2.9. Reyhan esansiyel yağının uygulanması

Deney öncesinde elde edilen ve -20°C de muhafaza edilen stok reyhan esansiyel yağları, deney hayvanlarının gruplandırılması yapıldıktan sonra 28 gün boyunca oral yolla verilmiştir. Günlük taze hazırlanan reyhan esansiyel yağı %5'lik dimetil sülfoksitte (DMSO) çözdürülmüştür. Ratların vücut ağırlığına göre 70 mg/kg tek doz olacak şekilde 2 farklı gruptaki ratlara oral gavaj yardımı ile verilmiştir (Fandohan vd., 2008). Dozlar her hafta vücut ağırlıklarına göre revize edilmiştir.

3.2.10. Deney gruplarının oluşturulması

Çalışmada 60 adet rat; başlangıçta 30 kontrol, 30 diyabetli olacak şekilde ağırlıklarına göre ayrılmıştır. Daha sonra 30 adete rata, diyabet modeli oluşturmak için STZ enjekte edilmiştir. 72 saat sonra kan glukoz değeri glukometre ile ölçülerek, 200 mg/dL ve üzeri olan 27 rat deneye dahil edilmiştir. Belirlenen gruplara 28 gün boyunca reyhan sulu ekstraktı ve esansiyel yağı oral gavaj ile verilmiştir.

Deney grupları aşağıdaki gibi yapılmıştır. Ayrıca Çizelge 3.2'de deneyin çalışma planı verilmiştir.

- 1) Kontrol grubu (K, n=10) : Bu gruptaki ratlara herhangi bir tedavi edici ilaç uygulaması yapılmamıştır. İ.p enjeksiyon ile tek doz sitrat tamponu uygulanmıştır. Çalışma boyunca yem ve su ad-libitum olarak verilmiştir.
- 2) Kontrol+Ekstrakt grubu (KEKS, n=10) : Bu gruptaki ratlara 28 gün boyunca vücut ağırlıklarına göre 200 mg/kg reyhan sulu ekstraktı oral gavaj ile verilmiştir. İ.p enjeksiyon ile tek doz sitrat tamponu uygulanmıştır. Çalışma boyunca yem ve su ad-libitum olarak verilmiştir.
- 3) Kontrol+Esansiyel Yağ (KEY, n=10) : Bu gruptaki ratlara 28 gün boyunca vücut ağırlıklarına göre 70 mg/kg DMSO'da çözülmüş reyhan esansiyel yağı oral gavaj ile verilmiştir. İ.p enjeksiyon ile tek doz sitrat tamponu uygulanmıştır. Çalışma boyunca yem ve su ad-libitum olarak verilmiştir.
- 4) Diyabet Kontrol (DK, n=9) : Bu gruptaki her rata tek doz 50 mg/kg STZ uygulanarak diyabet modeli oluşturulmuştur. Herhangi bir tedavi edici ilaç kullanılmamıştır. Çalışma boyunca yem ve su ad-libitum olarak verilmiştir.

- 5) Diyabet+Ekstrakt (DEKS ,n=9) : Bu gruptaki ratlara, STZ ile diyabet modeli oluşturulduktan sonra 28 gün boyunca vücut ağırlıklarına göre 200 mg/kg reyhan sulu ekstraktı oral gavaj ile verilmiştir. Çalışma boyunca yem ve su ad-libitum olarak verilmiştir.
- 6) Diyabet+Esansiyel Yağ (DEY, n=9) : Bu gruptaki ratlara, STZ ile diyabet modeli oluşturulduktan sonra 28 gün boyunca 70 mg/kg DMSO'da çözülmüş reyhan esansiyel yağı oral gavaj ile verilmiştir. Çalışma boyunca yem ve su ad-libitum olarak verilmiştir.



Çizelge 3.2. Deneyin çalışma planı

Gruplar	Deney 1.Günü	Deney 2.Günü	Deney 5.Günü	Model Oluşturduktan Sonra 1., 2., 3. ve 4. Haftalar
1.Grup K	Aç bırakıldı	Sitrat tamponu	Tedavi yok, kan şekeri ölçümü	
		Su ve yem		
2.Grup KEKS	Aç bırakıldı	Sitrat tamponu	Reyhan ekstraktı, kan şekeri ölçümü	
		Su ve yem		
3.Grup KEY	Aç bırakıldı	Sitrat tamponu	Reyhan esansiyel yağı, kan şekeri ölçümü	
		Su ve yem		
4.Grup DK	Aç bırakıldı	Sitrat tamponunda çözünen STZ (50 mg)	Tedavi yok, kan şekeri ölçümü	
		Su ve yem		
5.Grup DEKS	Aç bırakıldı	Sitrat tamponunda çözünen STZ (50 mg)	Reyhan sulu ekstraktı, kan şekeri ölçümü	
		Su ve yem		
6.Grup DEY	Aç bırakıldı	Sitrat tamponunda çözünen STZ (50 mg)	Reyhan esansiyel yağı, kan şekeri ölçümü	
		Su ve yem		

3.2.11. Vücut ağırlıklarının ölçümü

Deneye başlamadan önce ratların ağırlıklarına göre homojen dağılımı için başlangıç ağırlıkları terazi ile ölçülerek kaydedilmiştir. Daha sonra ratlar ağırlıklarına göre gruplandırılmıştır ve her hafta başında ratların tek tek ağırlıkları alınarak kaydedilmiştir.

3.2.12. Kan glukoz ölçümü

Deneyisel diyabet modeli oluşturduktan sonra tüm gruptaki ratların açlık kan glukoz seviyeleri glukometre (Contour TS) ile ölçülmüştür. Deney süresince tüm gruptaki ratların, 1., 2., 3. ve 4. haftalarda açlık kan glukoz düzeyleri takip edilerek kaydedilmiştir.

Contour TS kan glukozu testi glukozun, strip elektrodu üzerindeki reaktiflerle tepkimeye girmesiyle meydana gelen elektrik akımın ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Tek kullanımlık striplere kan örneği damlatılır. Kan örneğindeki glukoz reaksiyona girerek elektron üretir ve ortaya çıkan akım örnekteki glukoz ile doğru orantılıdır. Glukoz konsantrasyonu, reaksiyon süresinden sonra ölçülür ve ekrana yansıtılır.

Ratların kan glukozu, kuyruk uçlarından alınan kanın, stribe damlatılması ile ölçülmüştür.

3.2.13. Yem ve su takibi

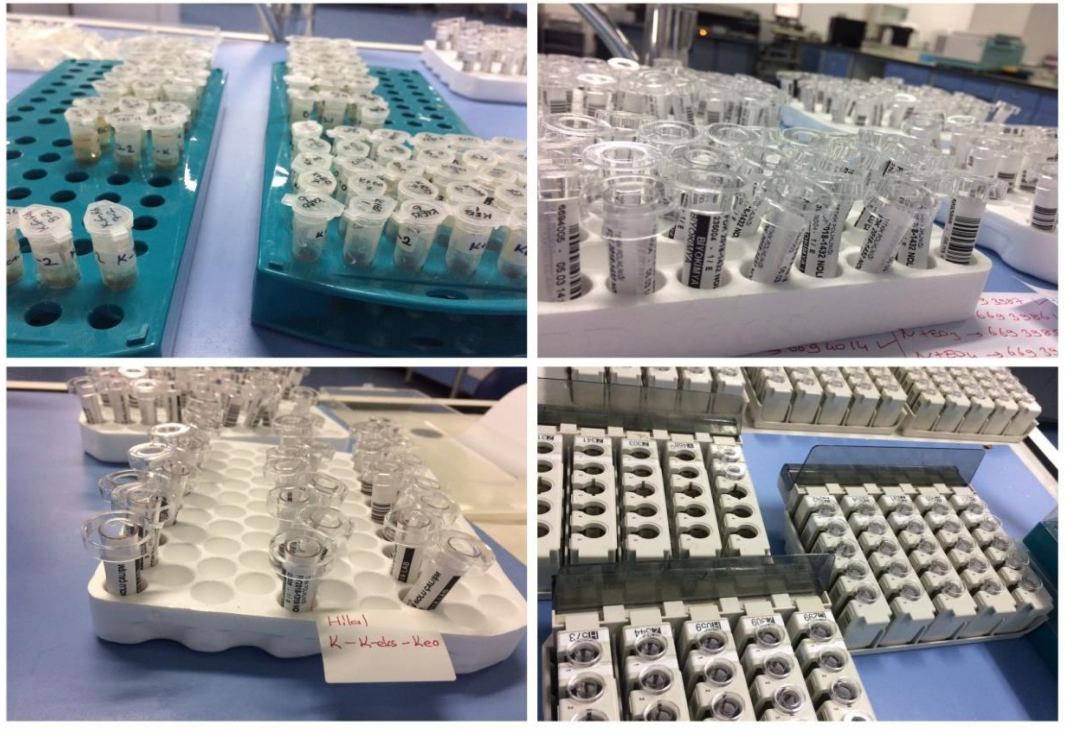
Deney süresince ratların tükettikleri su miktarı, mezür yardımı ile ölçülerek kaydedilmiştir. Ratların tükettikleri yem miktarı da terazide tartılarak belirlenmiştir.

3.2.13. Deney sonu serum örneklerinin alınması

Çalışma süresi sonunda ratlar, 90 mg/kg ketasol ve 10 mg/kg ksilazinin i.p enjeksiyonu ile anestezide alınmıştır. Anestesi altında karın ve göğüs kısmı açılarak direkt kalplerinden kan örnekleri alınarak serum tüplerine konulmuştur. Tüpler 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj edildikten sonra üstte kalan serum kısmı alınarak analizler yapılana kadar -86°C'de saklanmıştır.

3.2.14. Serum örneklerinde biyokimyasal analizler

Çalışma sonunda alınan kan serumu örneklerinin biyokimyasal analizleri (trigliserid, toplam kolesterol, VLDL kolesterol, toplam protein) , İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki otoanalizörde (Architect Plus c16000) yapılmıştır. Örneklerin otoanalizöre verilmek üzere hazırlanması Şekil 3.7’de gösterilmiştir.



Şekil.3.7. Örneklerin otoanalizöre verilmek için hazırlanması

3.2.15. İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistik analizinde IBM SPSS Statistic 22 programı kullanılmıştır. Gruplar arası incelenen analizlerin ortalamaları arasındaki fark Tek Yönlü Varyans (ANOVA) analizi; Post Hoc-Tukey testi ile yapılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak P ; 0,05 kullanılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu bölümde hazırlanan reyhan ekstraktında antioksidan analizler (ABTS ve DPPH), reyhan esansiyel yağ asidinin kimyasal bileşim analizi ve deney hayvanlarının ise deney süresi boyunca (28 gün) açlık kan şekeri, ağırlık, yem ve su tüketimleri incelenmiştir. Ayrıca deney sonunda alınan kan örneklerinin serum fazı ayrılarak serumda trigliserit, toplam kolesterol, VLDL kolesterol düzeylerine bakılmıştır.

4.1. Reyhan Ekstraktlarında Antioksidan Analizleri

Reyhan sulu ekstraktında ABTS radikal süpürücü etki 734 nm dalga boyunda absorbanslar ölçülerek, DPPH radikal süpürücü etki tayini ise 515 nm dalga boyunda absorbans ölçülerek % inhibisyon değeri hesaplanmıştır. Analiz sonuçları % inhibisyon olarak aşağıdaki formüle göre verilmiştir. Ölçülen absorbans değeri ne kadar küçük ise örneğin radikali süpürücü etkisi o kadar yüksektir. Yani antioksidan aktivitesinin iyi olduğunu göstermektedir. Çizelge 4.1’de reyhan ekstraktının % inhibisyon değerleri verilmiştir.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(\Delta A_{\text{kör}} - \Delta A_{\text{örnek}}) / \Delta A_{\text{kör}}] \times 100$$

$\Delta A_{\text{kör}}$ = Kör absorbans değeri , $\Delta A_{\text{örnek}}$ = Örnek absorbans değeri

Çizelge 4.1. Reyhan Ekstraktı DPPH ve ABTS % inhibisyonu

	Örnek Absorbans	Kör Absorbans	% İnhibisyon
DPPH	0.087±0.00	0.79	88.99
ABTS	0.207±0.03	0.67	68.96

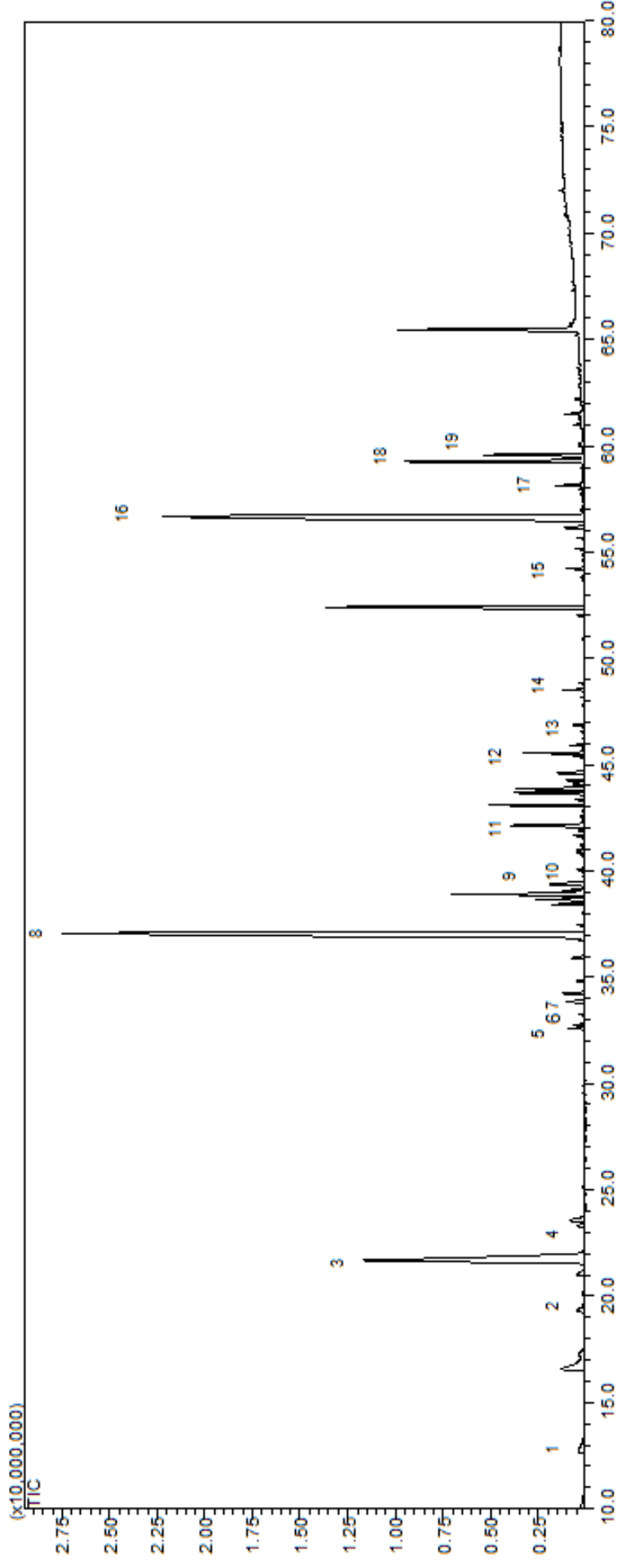
4.2. Reyhan Esansiyel Yağı Kimyasal Analizi

Kuru reyhandan Clevenger aparatı ile hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilen esansiyel yağın kimyasal analizi GC-MS tekniği ile belirlenmiştir. Bileşenlerin tanımlanmasında literatürden yararlanılmıştır. Şekil 4.1’de reyhan esansiyel yağındaki bileşenlerin analizine ait GC-MS kromotogramı verilmiştir. Çizelge 4.2’de pik numarası, retention time (RT), bileşiklerin adlandırılması ve yüzdesi verilmiştir.

Çizelge 4.2. Reyhan esansiyel yağ bileşenleri

Pik	RT	Bileşik	% Bileşim
1	12,725	α -Pinene	0,61
2	19,318	β -Myrcene	0,46
3	21,693	1,8-Cineole	13,11
4	23,306	γ -Terpinene	0,23
5	32,603	Linalool oxide	0,34
6	32,761	1-Octen-3-ol	0,21
7	33,849	Linalool oxide cis	0,41
8	37,092	Linalool	24,69
9	39,377	4-Terpineol	1,08
10	40,392	1-Terpineol	0,02
11	42,137	α -Humulene	1,72
12	45,543	γ -Cadinene	1,11
13	46,854	Nerol	0,18
14	48,520	Geraniol	0,37
15	54,225	Methyleugenol	0,31
16	56,682	Cinnamic acid methyl ester	19,14
17	58,135	Spathulenol	0,41
18	59,264	3-Allyl-6-methoxyphenol	3,75
19	59,565	δ -Cadinene	1,78

Reyhan esansiyel yağında 19 bileşik tespit edilmiş. En fazla yüzdeye sahip olan bileşikler %24.69-linalool, %19.14-sinamik asit metil esteri ve %13.11- 1,8 sineol olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.1. Reyhan esansiyel yağına ait GC-MS kromatogramı (1: α -Pinene, 2: β -Myrcene, 3: 1,8-Cineole, 4: γ -Terpinene, 5: Linalool oxide, 6: 1-Octen-3-ol, 7: Linalool oxide cis, 8: Linalool, 9: 4-Terpineol, 10: 1-Terpineol, 11: α -Humulene, 12: γ -Cadinene, 13: Nerol, 14: Geraniol, 15: Methyl ugenol, 16: Cinnamic acid methyl ester, 17: 3-Allyl-6-methoxyphenol, 18: δ -Cadinene)

4.3. Canlı Vücut Ağırlıkları

Çalışma boyunca ratların vücut ağırlıklarındaki değişimler her hafta ölçülerek kaydedilmiştir. Çizelge 4.3'te deney süresince ratların ortalama ağırlıkları ve standart sapmaları verilmiştir.

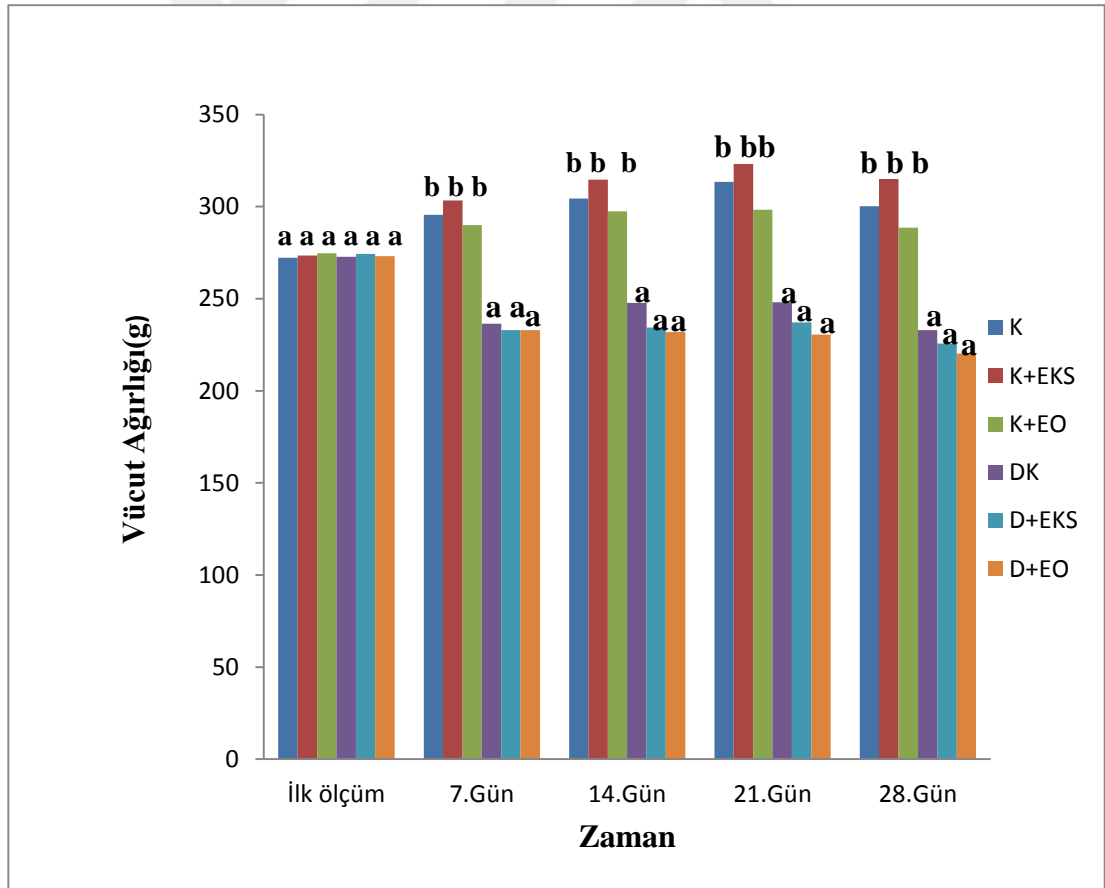
Çizelge 4.3. Çalışma boyunca ratların vücut ağırlığındaki değişimler

Zaman	İlk ölçüm	7.Gün	14.Gün	21.Gün	28.Gün	
Gruplar	n	X±ST				
K	10	a 272.2±23.2	b 295.6±24,5	b 304.4±23.7	b 313.5±22.7	b 300.2±22.1
KEKS	10	a 273.5±22.4	b 303.3±17.7	b 314.6±20.6	b 323.2±21.2	b 315.0±22.3
KEO	10	a 274.7±21.8	b 290.0±26.5	b 297.5±26.9	b 298.4±34.4	b 288.6±35.6
DK	9	a 272.7±18.4	a 236.4±40.3	a 247.7±24.2	a 248.0±30.6	a 232.9±34.9
DEKS	9	a 274.4±18.0	a 233.0±20.8	a 234.3±16.7	a 237.1±25.1	a 225.7±33.5
DEO	9	a 273.1±15.0	a 232.9±9.6	a 231.9±15.2	a 230.6±16.5	a 220.2±35.3

a, b, : Farklı harfler ile gösterilen değerler aynı sütunda $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Deneyde kontrol, reyhan ekstraktı verilen kontrol, reyhan esansiyel yağı verilen kontrol gruplarında 10'ar rat bulunmaktadır ve herhangi bir ölüm olmamıştır (n=10). Diyabet kontrol, reyhan ekstraktı verilen diyabet ve reyhan esansiyel yağı verilen diyabet gruplarına 9'ar rat ile başlanmıştır (n=9). Ancak diyabet kontrol grubunda 1. ve 2. haftalarda birer rat diyabetten dolayı ölmüştür. Toplam 7 rat ile deney tamamlanmıştır.

Ratlar bir haftalık alışma evresinden sonra ağırlıklarına göre gruplandırılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında grupların vücut ağırlıkları ortalamaları sırasıyla; kontrol grubu (K) 272.2±23.2 g, reyhan sulu ekstraktı verilen kontrol grubu (KEKS-200mg/kg) 273.5±22.4 g, reyhan esansiyel yağı verilen kontrol grubu (KEO-70mg/kg) 274.7±21.8 g, diyabet kontrol (DK) grubu 274.4±18.0 g, reyhan ekstraktı verilen diyabet grubu (DEKS-200mg/kg) 274.4±18.0 g, reyhan esansiyel yağ asidi verilen grubu (DEO-70 mg/kg) 273.1±15.0 g olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3).



Şekil 4.2. Deney süresince canlı ağırlıktaki değişim

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Gruplar arasında ilk ölçümde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$) (Şekil 4.2). Bu da deney başlangıcında gruplandırmanın iyi yapıldığının bir göstergesidir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubuna verilen reyhan sulu ekstraktı ve reyhan esansiyel yağı, istatistiksel olarak vücut ağırlığına etki etmemiştir ($P>0,05$). Esansiyel yağ verilen kontrol grubunun canlı ağırlık artışında deney süresince önemli farklılık görülmemiştir. Ancak kontrol grubu ve reyhan ekstraktı verilen kontrol grubunda ilk güne göre vücut ağırlığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık vardır ($P<0,05$).

Kontrol grupları ile diyabet grupları arasında vücut ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($P<0,05$). Başlangıç vücut ağırlıklarına göre diyabetli gruplarda vücut ağırlığı kontrol gruplarına kıyasla azalmıştır. Ancak istatistiksel olarak; diyabet, diyabet-ekstrakt ve diyabet-esansiyel yağ grupları arasında vücut ağırlığı bakımından önemli bir fark görülemediği ($P>0,05$).

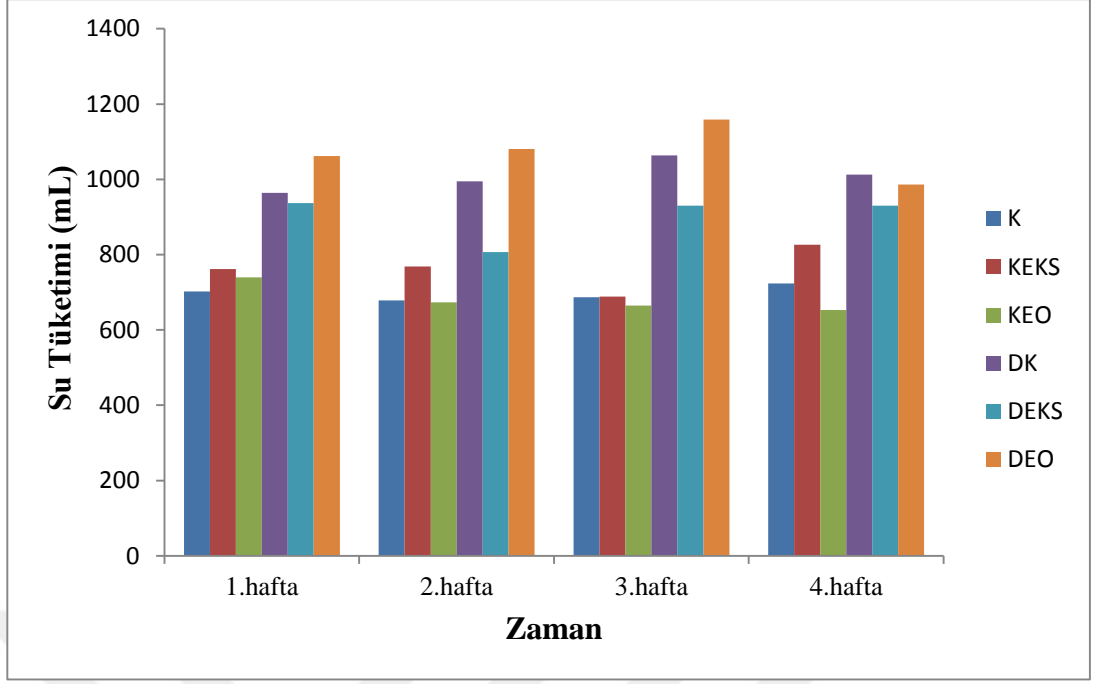
Deney sonucunda diyabet kontrol grubunda 39.8 gramlık, diyabet ekstrakt grubunda 48.7 g, diyabet esansiyel yağ grubunda 52.9 g'lık kilo kaybı gözlenmiştir (Çizelge 4.3).

Deney sonucunda kontrol grubunda 28 g, kontrol ekstrakt grubunda 41.5 g ve kontrol esansiyel yağ grubunda ise 13.9 g'lık kilo artışı gözlenmiştir (Çizelge 4.3).

4.4. Yem ve Su Tüketimi

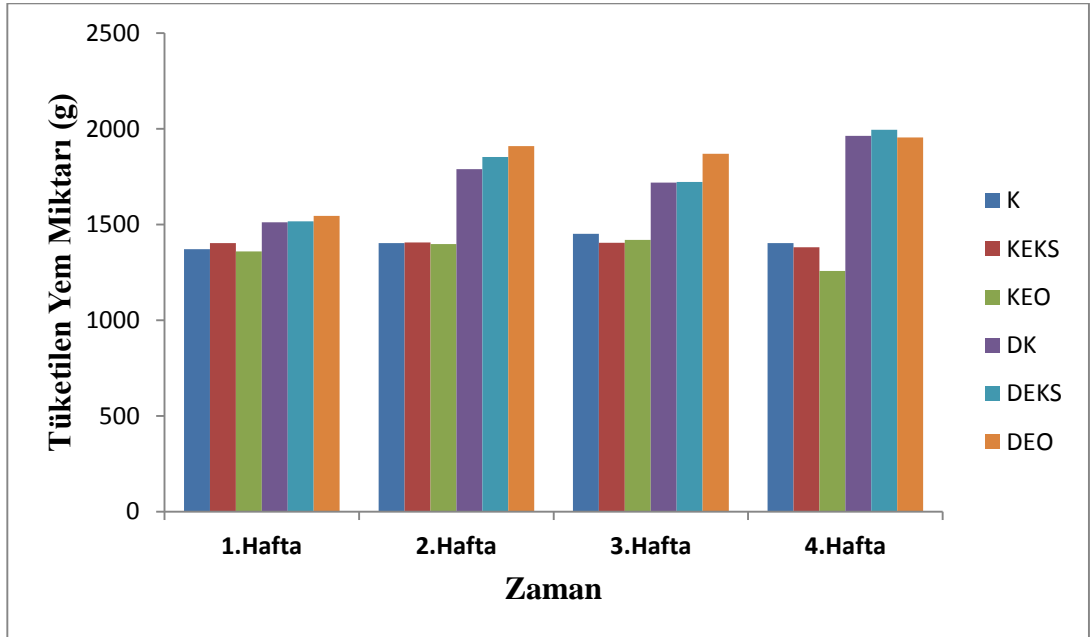
Ratların deney süresince tükettikleri yem (g) ve su (mL) miktarları takip edilmiştir. Deney süresince diyabetli gruplarda (DK, DEKS, DEO) , kontrol gruplarına göre aşırı su, yem tüketimi ve poliüri gözlenmiştir.

Grupların haftalık su tüketimi izlendiğinde kontrol ekstrakt grubunun kontrol grubuna göre daha fazla su tükettiği görülmektedir. Diyabetli gruplarda, esansiyel yağ verilen diyabet grubunda (DEO) su tüketiminin önceki haftalara göre 4. haftada azaldığı gözlenmektedir. Reyhan ekstraktı verilen DEKS grubunda ise su tüketiminin 2. haftada diğer haftalara oranla düştüğü görülmektedir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Grupların su tüketimi

Grupların yem tüketimi değerlendirildiğinde, diyabetli grupların kontrol gruplarına göre daha fazla yem tükettiği görülmüştür (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Grupların yem tüketimi

4.5. Açlık Kan Glukoz Düzeyleri

Deney süresince ratların haftalık açlık kan şekerleri glukometre (Contour TS) ile ölçüldü. Çizelge 4.4'te grupların deney süresi boyunca ortalama kan şekerleri ve standart sapmaları verilmiştir.

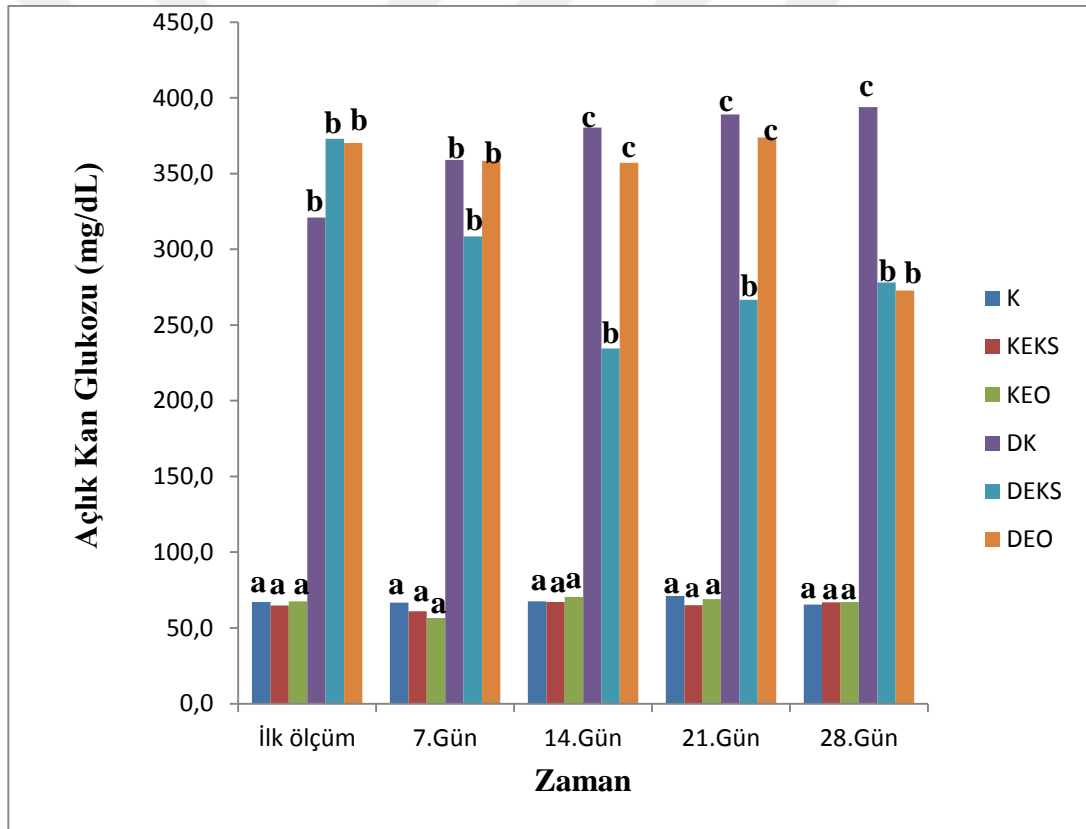
Çizelge 4.4. Deney süresince ratların ortalama açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL)

Gruplar	Deney Süresi					
	İlk ölçüm		7.Gün	14.Gün	21.Gün	28.Gün
	n	X±STS				
K	10	a 67.2±9.4	a 66.7±9.2	a 67.5±7.7	a 71.1±5.1	a 65.4±6.2
KEKS	10	a 64.9±7.4	a 60.9±9.9	a 67.2±16.1	a 65.0±7.5	a 67.0±6.4
KEO	10	a 67.6±13.2	a 56.5±7.2	a 70.6±7.5	a 69.0±6.8	a 67.1±6.8
DK	9	b 321.0±78.0	b 359.1±72.0	c 380.3±45.5	c 389.1±48.2	c 394.0±29.5
DEKS	9	b 372.9±91.3	b 308.4±96.9	b 234.4±61.1	b 266.7±57.8	b 278.0±73.7
DEO	9	b 370.2±80.1	b 358.4±64.4	c 357.2±84.3	c 373.8±95.9	b 272.8±49.9

a, b, c: Farklı harfler ile gösterilen değerler aynı sütunda $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Deney süresince kontrol, reyhan ekstraktı verilen kontrol, reyhan esansiyel yağı verilen kontrol gruplarında 10'ar rat bulunmaktadır ve herhangi bir ölüm olmamıştır (n=10). Diyabet kontrol, reyhan sulu ekstraktı verilen diyabet ve reyhan esansiyel yağı verilen diyabet gruplarına 9'ar rat ile başlanmıştır (n=9). Ancak diyabet kontrol grubunda 1. ve 2. haftalarda birer rat diyabetten dolayı ölmüştür. 7 rat ile deney tamamlanmıştır.

Grupların diyabet modeli oluşturduktan sonra açlık kan glukoz düzeyleri kontrol grubu (K), reyhan sulu ekstraktı verilen kontrol grubu (KEKS) ve reyhan esansiyel yağ verilen kontrol gruplarında (KEO) sırasıyla 67.2±9.4 mg/dL; 64.9±7.4 mg/dL ve 67.6±13.2 mg/dL'dir (Çizelge 4.4). Bu 3 kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır ($P>0,05$)(Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grupların açlık kan glukoz düzeyleri(mg/dL)

a, b, c: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Grupların diyabet modeli oluşturduktan sonra diyabet kontrol grubu (DK), reyhan sulu ekstraktı verilen diyabet grubu (DEKS), reyhan esansiyel yağı verilen diyabet grubunda ortalama açlık kan glukoz düzeyleri sırasıyla 321.0 ± 78.0 mg/dL; 372.9 ± 91.3 mg/dL ve 370.2 ± 80.1 mg/dL'dir (Çizelge 4.4) Diyabet grupları arasında tedavi uygulamadan önce istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır ($P > 0,05$) (Şekil 4.5).

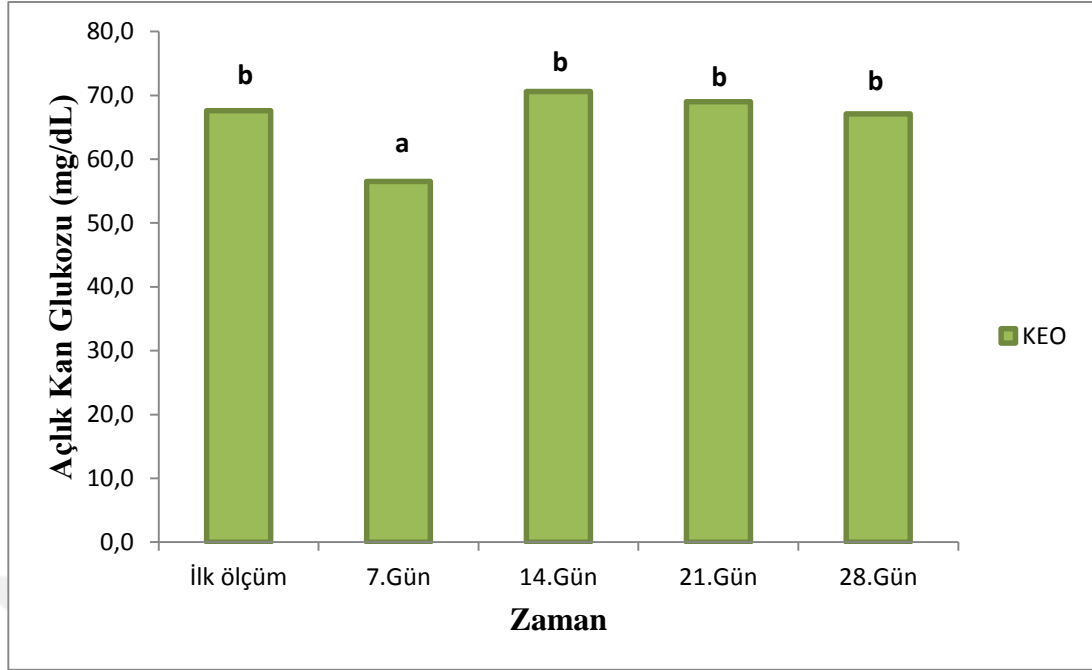
Çalışmanın 7., 14., 21. ve 28. günlerinde kontrol ekstrakt ve kontrol esansiyel yağ gruplarının açlık kan glukoz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($P > 0,05$) (Şekil 4.5). Diyabet kontrol gruplarının deney süresince kan glukoz değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde reyhan sulu ekstraktı ve esansiyel yağı ile tedavi edilen grupların deney süresince kan glukoz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmanın 7.gününde kontrol ve diyabet kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık görülmüştür ($P < 0,05$). Diyabet ekstrakt ve diyabet esansiyel yağ grubu, diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($P > 0,05$) (Şekil 4.5).

Çalışmanın 14. ve 21. gününde reyhan sulu ekstraktı ile tedavi edilen grubunun ortalama kan glukoz değerleri sırasıyla 234.4 ± 61.1 mg/dL ve 266.7 ± 57.8 olarak ölçülmüş, diyabet kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı çıkmıştır ($P < 0,05$). Reyhan esansiyel yağı ile tedavi edilen grup 14. ve 21. günde diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 4.5).

Çalışmanın 28. gününde reyhan sulu ekstraktı ve esansiyel yağı ile tedavi edilen diyabetli grupların ortalama kan glukoz değerleri sırasıyla 278.0 ± 73.7 ve 272.8 ± 49.9 olarak ölçülmüştür. Diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmuştur ($P < 0,05$) (Şekil 4.5).

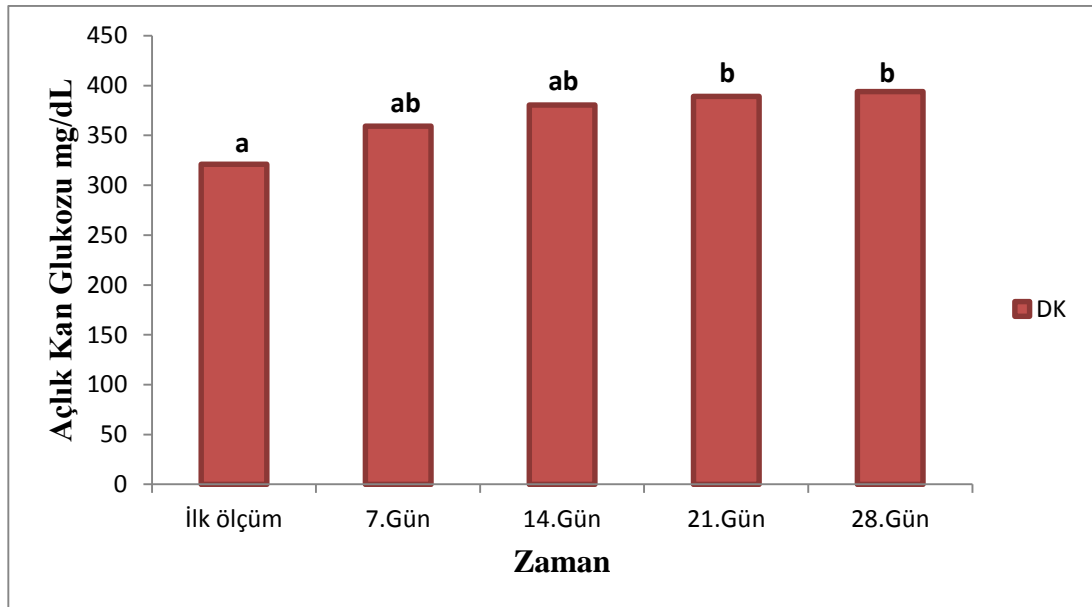
Deney süresince kontrol ve reyhan sulu ekstraktı verilen kontrol grubunun ilk ölçüm, 7.gün, 14.gün ve 28. günlerde ölçülen açlık kan şekerinde istatistik olarak herhangi bir fark bulunamamıştır. Esansiyel yağ verilen kontrol grubunun kan glukoz seviyesinin diğer günlere göre 7. günde istatistiksel olarak düşük olduğu Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Esansiyel yağ verilen kontrol grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişimi

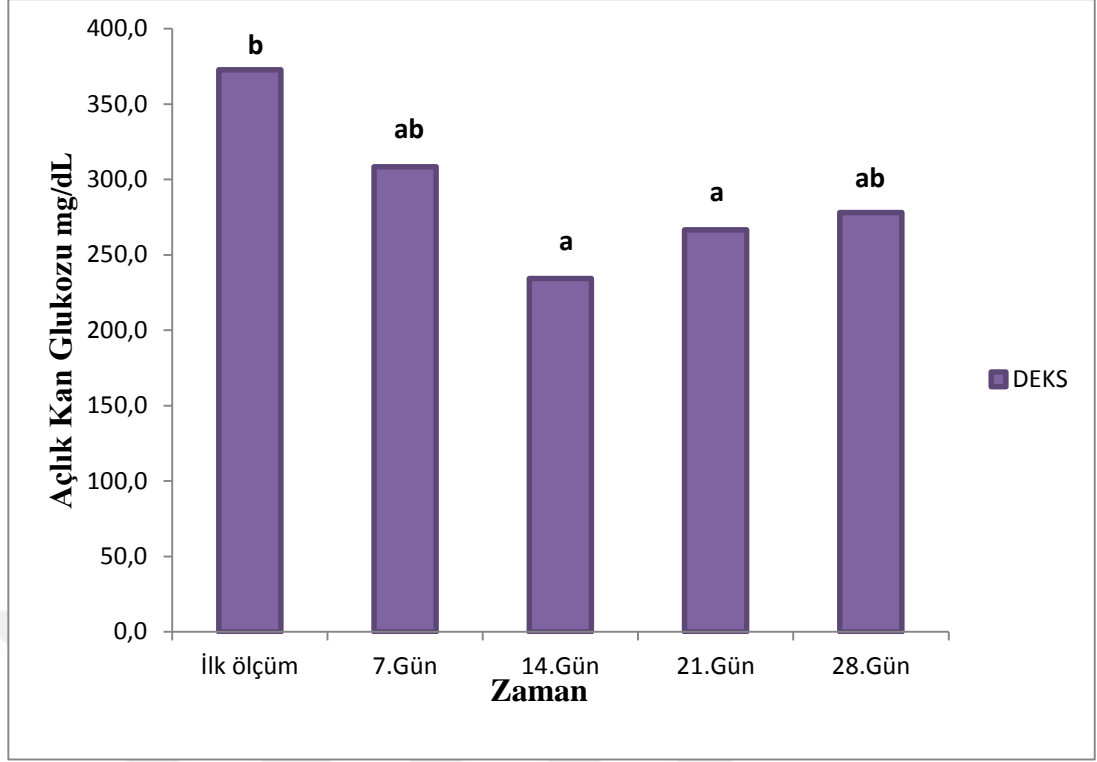
a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Diyabet kontrol grubunda (DK) kan glukoz seviyesi ise 21. ve 28. günlerde diğer günlere kıyasla istatistiksel olarak önemli bir şekilde yükselmiştir ($P < 0,05$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Diyabet kontrol grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişimi

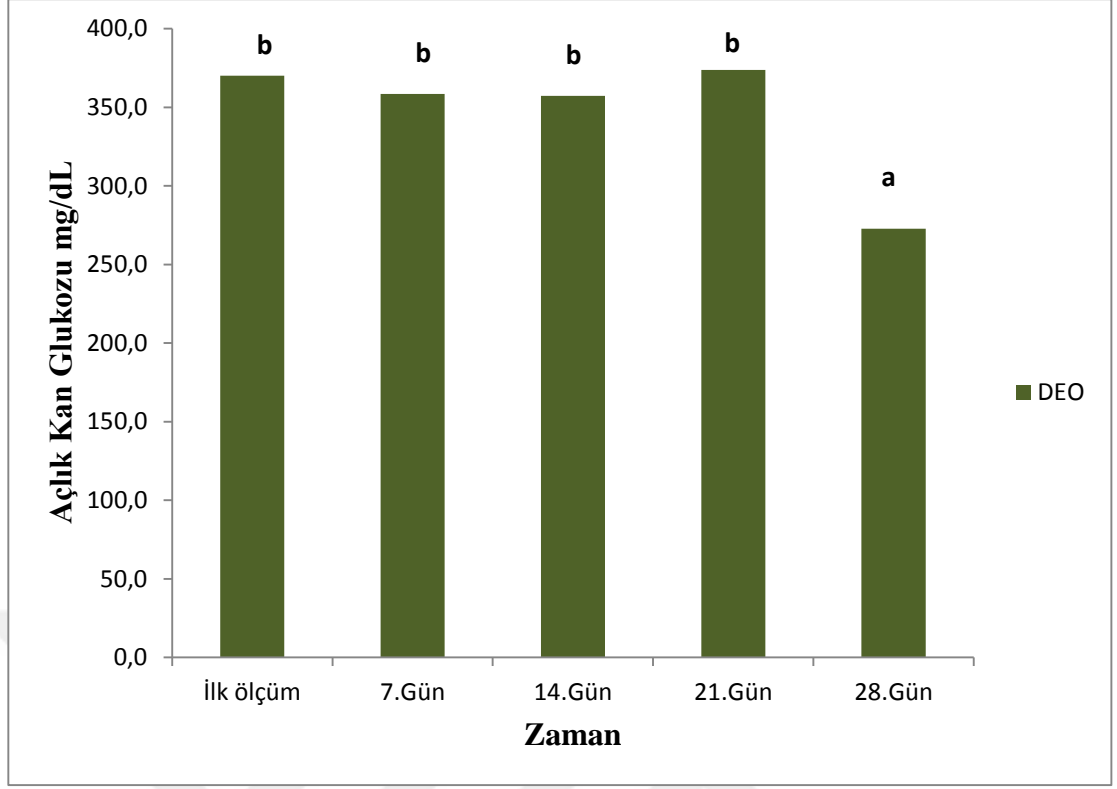
a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.



Şekil 4.8. Diyabet ekstrakt grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişimi

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Reyhan sulu ekstrakt verilen DEKS grubunun açlık kan glukoz değeri diğer günlerle karşılaştırıldığında, tedavinin 14. ve 21. gününde istatistiksel olarak önemli bir düşüş görülmüştür ($P < 0,05$). Ancak 28. günde açlık kan glukoz değeri 7. gündeki değer ile istatistik olarak farklı değildir (Şekil 4.8).



Şekil 4.9. Diyabet esansiyel yağ grubunun deney süresince kan glukoz değerindeki değişimi

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Diyabet grubuna verilen esansiyel yağın deney süresince kan glukoz değerlerindeki değişim incelendiğinde, 28. Günde diğer günlere göre istatistiksel olarak önemli bir düşüş görülmüştür (Şekil 4.9).

4.6. Biyokimyasal Analizler

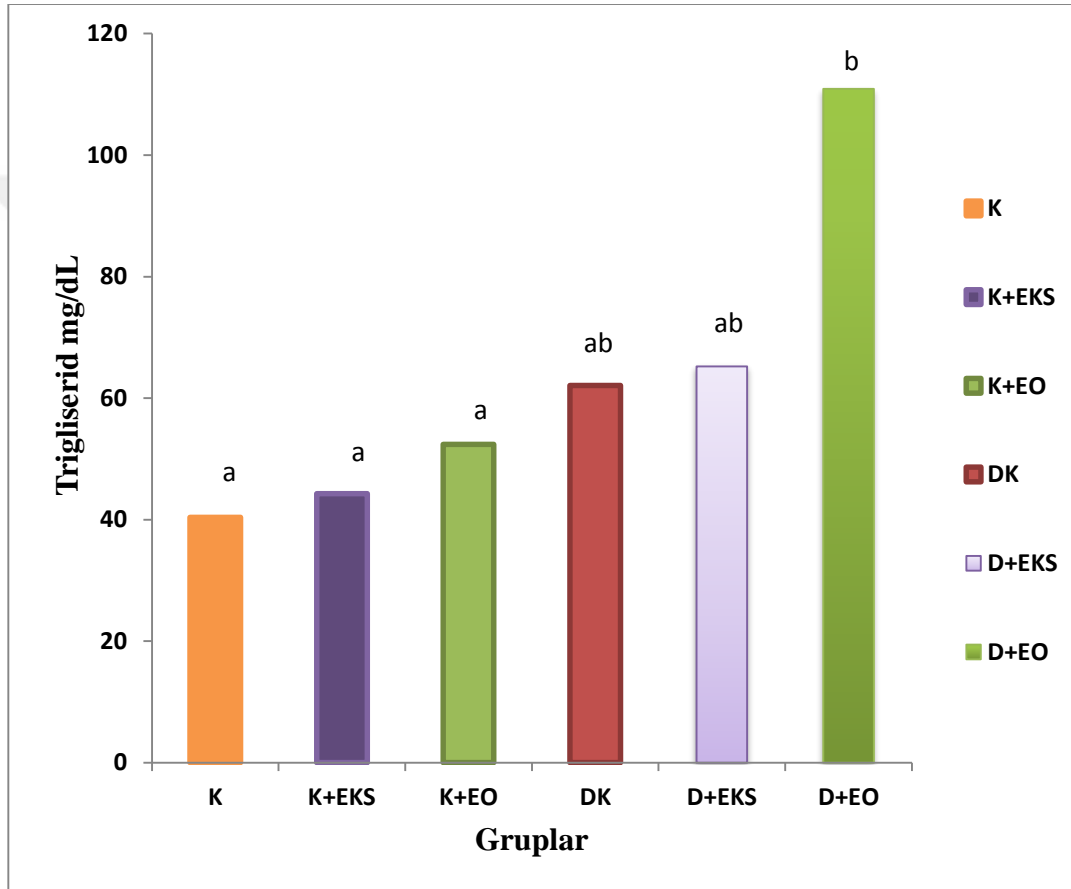
Çalışma sonunda (28 gün) ratların kan serumlarında trigliserid, toplam kolesterol, toplam protein ve VLDL kolesterol düzeylerindeki istatistiksel değişimler Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. Kan serum parametreleri

Gruplar		Trigliserid	Toplam Kolesterol	VLDL Kolesterol	Toplam Protein
	n	X±STS			
K	10	a 40.4 ± 7.0	b 61.7 ± 11.8	a 8.1±1.4	a 5.7 ±0.1
KEKS	10	a 44.3 ± 20.2	a 41.9 ± 7.1	a 8.9±4.0	a 5.8 ± 0.3
KEO	10	a 52.4 ± 22.7	b 58.3 ± 11.4	a 10.5±4.5	a 5.9 ± 0.4
DK	7	ab 62.1±41.3	b 56.0 ± 13.1	ab 12.4±8.3	a 5.6± 0.3
DEKS	9	ab 65.2±21.8	b 57.4 ± 9.4	ab 13.0±4.4	a 5.7± 0.2
DEO	9	b 110.9±73.1	b 59.9 ± 15.3	b 22.2±14.6	a 5.5 ± 0.5

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Çizelge 4.5'te kontrol, kontrol+ekstrakt, kontrol+esansiyel yağ, diyabet kontrol, diyabet+ekstrakt ve diyabet+esansiyel yağ gruplarının serum analizi sonuçları ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir (X+SH). Kontrol gruplarında 10'ar rat bulunurken, diyabet kontrol grubunda başlangıçta 10 olan denek sayısı ölüm sonrası 7'ye düşmüştür. Diyabet+ekstrakt ve diyabet+esansiyel yağ grubunda 9 denek sayısı bulunmaktadır.

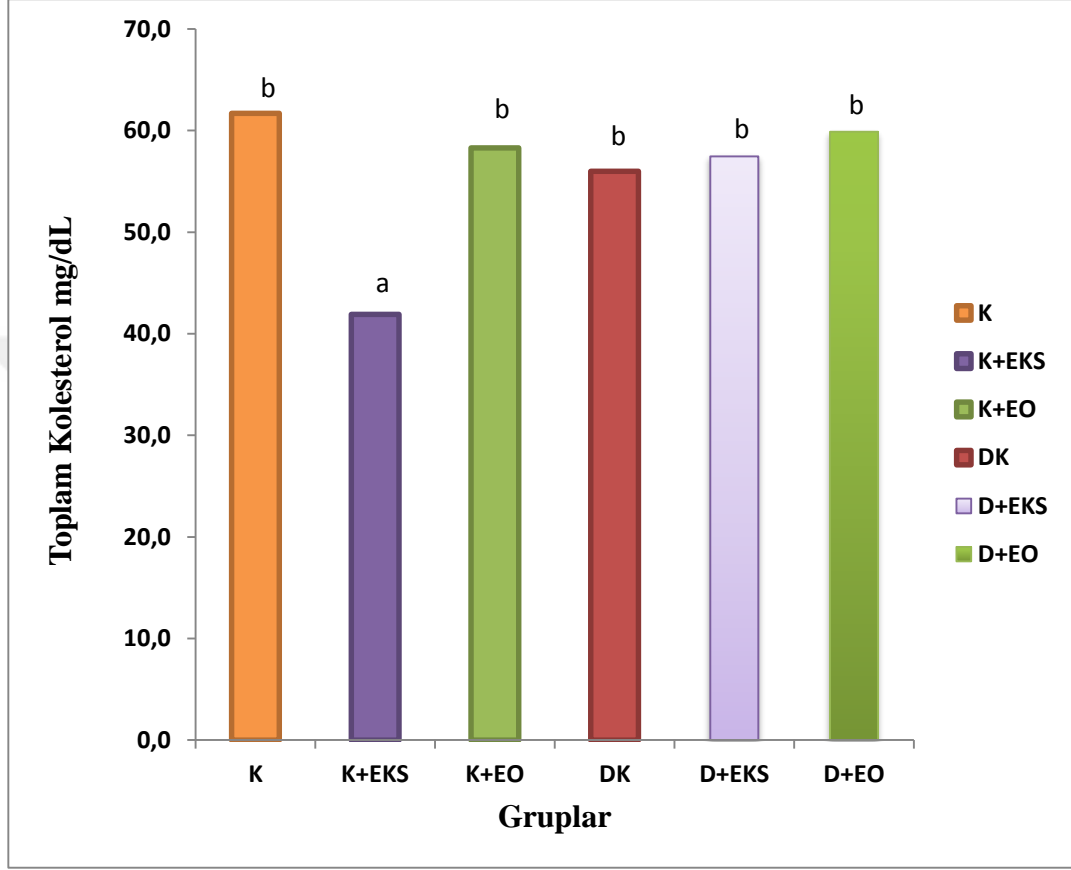


Şekil 4.10. Grupların trigliserit düzeyleri (mg/dL)

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Ratların kan serumunda trigliserid düzeyleri kontrol, kontrol ekstrakt, kontrol esansiyel yağ, diyabet, diyabet kontrol, diyabet ekstrakt ve diyabet esansiyel yağ gruplarında sırasıyla, 40.4 ± 7.0 ; 44.3 ± 20.2 ; 52.4 ± 22.7 ; 62.1 ± 41.3 ; 65.2 ± 21.8 ve 110.9 ± 73.1 mg/dL olarak ölçülmüş (Çizelge 4.5). Kontrol+ekstrakt ve kontrol+esansiyel yağ grupları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($P > 0,05$). Diyabet+ekstrakt gruplarının trigliserit düzeyleri diyabet

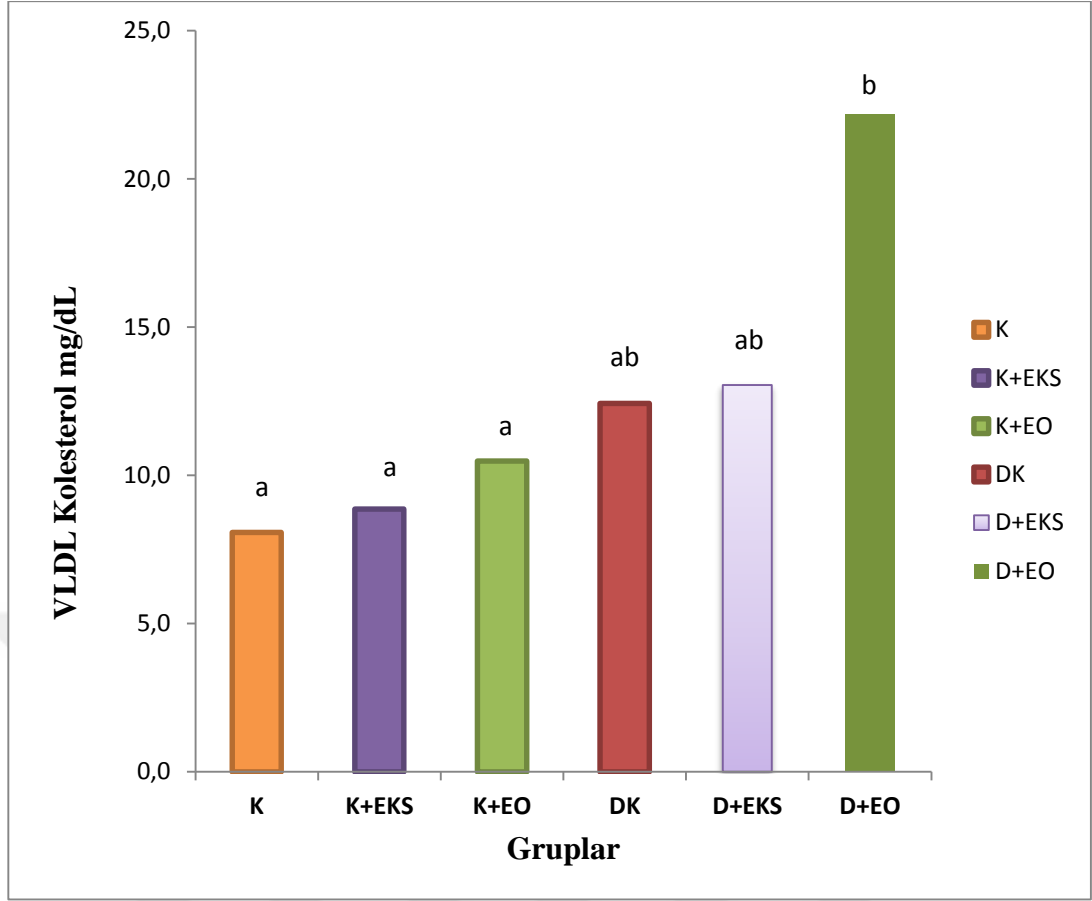
kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmazken ($P>0,05$), diyabet+esansiyel yağ grubunun sonuçları önemli derecede yüksek bulunmuştur ($P<0,05$). Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.11. Grupların toplam kolesterol düzeyleri (mg/dL)

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

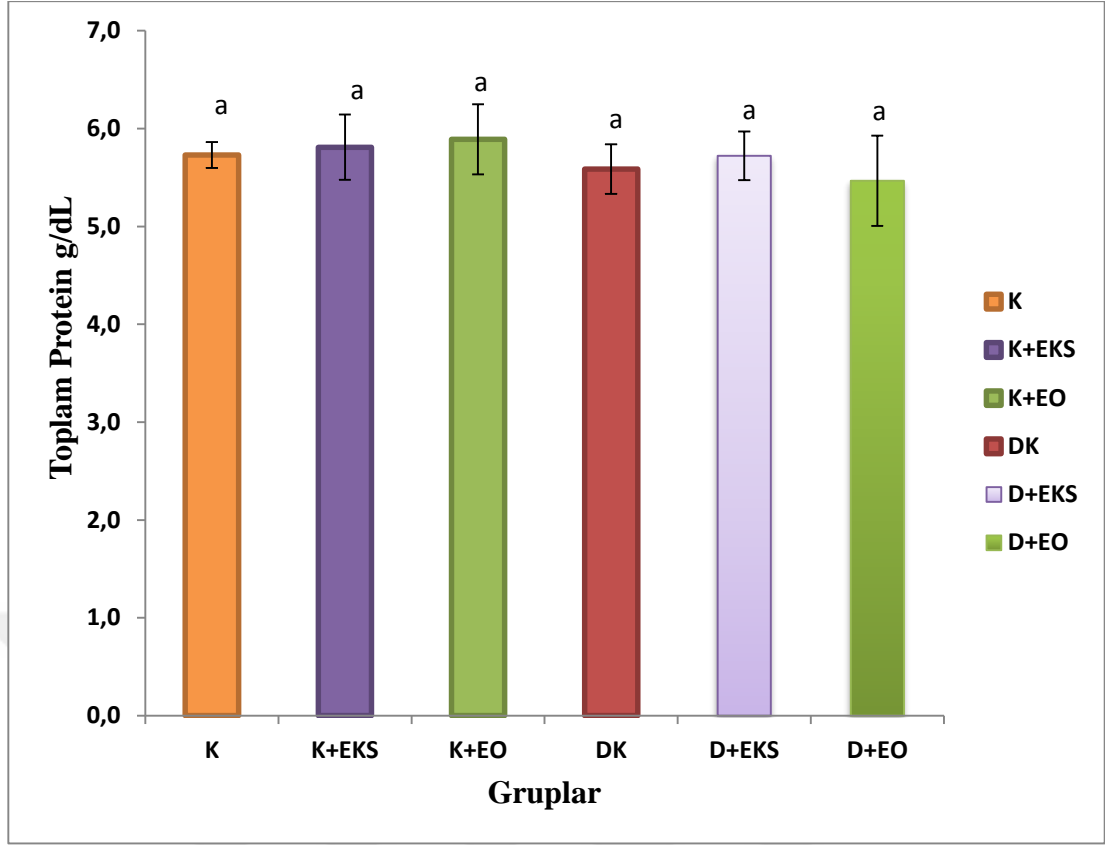
Ratların toplam kolesterol düzeyleri; kontrol, kontrol+ekstrakt, kontrol+esansiyel yağ, diyabet kontrol, diyabet+ekstrakt ve diyabet+esansiyel yağ gruplarında sırasıyla $61,7 \pm 11,8$; $41,9 \pm 7,1$; $58,3 \pm 11,4$; $56,0 \pm 13,1$; $57,4 \pm 9,4$; $59,9 \pm 15,3$ mg/dl olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5). Kontrol+esansiyel yağ, diyabet kontrol, diyabet+ekstrakt ve diyabet+esansiyel yağ grupları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmazken, ekstrakt verilen kontrol grubunda kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur ($P<0,05$).



Şekil 4.12. Grupların VLDL kolesterol düzeyleri (mg/dL)

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Ratların VLDL kolesterol düzeyleri; kontrol, kontrol ekstrakt, kontrol esansiyel yağ, diyabet kontrol, diyabet ekstrakt ve diyabet esansiyel yağ gruplarında sırasıyla 8.1 ± 1.4 ; 8.9 ± 4.0 ; 10.5 ± 4.5 ; 12.4 ± 8.3 ; 13.0 ± 4.4 ; 22.2 ± 14.6 mg/dl olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5). Kontrol, kontrol+ekstrakt, kontrol+esansiyel yağ, diyabet kontrol ve diyabet+ekstrakt gruplarında VLDL kolesterol seviyeleri düşük bulunurken, ekstrakt verilen diyabet grubunda kolesterol düzeyi önemli derecede yüksek bulunmuştur ($P < 0.05$).



Şekil 4.13. Grupların toplam protein düzeyleri (g/dL)

a, b: Farklı harfler ile gösterilen değerler $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Ratların toplam protein düzeyleri; kontrol, kontrol ekstrakt, kontrol esansiyel yağ, diyabet kontrol, diyabet ekstrakt ve diyabet esansiyel yağ gruplarında sırasıyla 5.7 ± 0.1 ; 5.8 ± 0.3 ; 5.9 ± 0.4 ; 5.6 ± 0.3 ; 5.7 ± 0.2 ; 5.5 ± 0.5 g/dL olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5). Kontrol, kontrol+ekstrakt, kontrol+esansiyel yağ, diyabet kontrol ve diyabet+ekstrakt ve diyabet+esansiyel yağ gruplarında toplam protein seviyelerinde önemli bir farklılık bulunmamıştır ($P > 0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; Arapgir mor reyhan bitkisinin sulu ekstraktı elde edilerek antioksidan kapasitesine bakılmış, esansiyel yağı çıkarılarak GC-MS tekniği ile yüzde bileşenleri tespit edilmiştir. Kontrol grupları ve STZ ile diyabet modeli oluşturulan ratlarda, reyhan sulu ekstraktı ve esansiyel yağı ile 28 günlük tedavinin kan glukoz değeri, canlı ağırlık değişimi, yem-su tüketimi ve kan serumunda bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır.

DM; pankreatik hücre fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan kronik bir hastalıktır (Wang vd., 2013).

Bitkiler ve bunların özleri, eskiden beri ağrıyı hafifletmek, iyileşmeye yardımcı olmak, bakterileri öldürmek ve böylece sağlığı yeniden canlandırmak ve korumak için kullanılmaktadır (Price ve Price, 2007).

Tıbbi ve aromatik bitkiler, ikincil metabolitler biçiminde bulunan biyoaktif fitomoleküllerin zengin bir deposudur. Bu bitkiler, hastalıkların tedavisi için geleneksel tıp sistemi tarafından kullanılmaktadır. Bu şifalı bitkilerden elde edilen sekonder metabolitler, ilaç, antioksidan, çiçek ve koku olarak kullanılmaktadır. *Ocimum*'un antioksidan özellikleri, öjenol, flavonoller, flavonlar ve antosiyaninler gibi bileşenlerinden kaynaklanmaktadır. Antioksidanlar; hastalıklara ve erken yaşlanmaya sebep olan serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme özelliğine sahiptir (Sharma ve Chanda, 2018). Bitkilerin sekonder metabolitlerinden en çok ticari öneme sahip olan ise esansiyel yağlardır ve birçok sanayide kullanılmaktadır. Uçucu yağ sekonder metabolitleri kimyasal yapıya göre oldukça değişkendir. Esansiyel yağların teröpatik özellikleri, antienflamatuar, antiseptik, iştah açıcı, gaz giderici, dolaşım uyarıcı, koku giderici, balgam söktürücü, ve böcek öldürücü özelliklerinden dolayıdır. Ayrıca esansiyel yağlar bakteri, virüs ve mantarlara etki edebilen doğal antimikrobiyal ajanlardır ve birçok denemeler yapılmıştır (Price ve Price, 2007).

Kwee ve Niemeyer (2011), 15 farklı reyhan çeşitinin antioksidan özellikleri üzerine yaptıkları çalışmada; FRAP antioksidan kapasitesinin 0.28 -11.5 mmol/100 g kuru madde aralığında, DPPH antioksidan kapasitesini ise 3.4-16.8 mmol/100 g kuru madde aralığında olduğu bildirilmiştir. Önemli tıbbi bitkiler olan; *Primula*

auriculata, *Fumaria vaillantii* ve *Falcaria vulgaris*'un ekstraktlarının DPPH metodu ile yapılan antioksidan aktivite tayininde, üç bitkinin de 50 µg/mL'de %80'den fazla antioksidan aktiviteye sahip olduğu ifade edilmiştir (Jaberian vd., 2013). Javanmardi vd. (2003), 23 İran reyhanında ABTS metodu ile antioksidan aktivitelerini incelediği çalışmada, antioksidan aktivitenin 10.8 - 35.7 µM Trolox eş değeri/ g kuru madde aralığında değiştiği bildirilmiştir. Mor reyhan ile ilgili yapılan bir çalışmada ise; mor reyhanın yaprak ve çiçek kısımlarından hazırlanan su, etanol ve aseton ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri incelenmiş, DPPH radikal süpürme yüzdesinin; etanol %72.55, su %50.98, aseton ise %37.91 olarak bulunduğu ifade edilmiştir (Yeşiloğlu ve Şit, 2012).

Bu çalışma kapsamında reyhan sulu ekstraktının ABTS ve DPPH radikali inhibe etme yüzdesi sırasıyla %68.96 ve %88.99 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.1).

Dris vd. (2017), yaptıkları çalışmada *Culex pipiens* larvaları üzerinde reyhan (*Ocimum basilicum*) esansiyel yağının kimyasal bileşimi ve etkinliğini toksikolojik, biyometrik ve biyokimyasal yönleri bakımından incelemişlerdir. Esansiyel yağın kimyasal bileşimini GC-MS tekniği ile belirlemişlerdir ve 38 bileşik tanımlanmıştır. Ana bileşikler olarak, %53.89 linalil asetat ve %22.52 linalool bulunduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada, reyhan esansiyel yağının potansiyel kozmetik uygulamalar için karakterizasyonu araştırılmış, GC-MS tekniği ile reyhan esansiyel yağı kimyasal bileşimi incelenmiş ve %93.2 estragol, %2.81 linalool ve %0.57 sineol bulunduğu ifade edilmiştir (Volpe vd., 2018). Balasubramani vd. (2018), reyhan esansiyel yağından nanoemülsiyon formülasyonu ve onun antibakteriyel, antioksidan ve larva öldürücü aktivitelerini araştırdıkları çalışmada, reyhan uçucu yağında GC-MS kromatogramı ile 17 bileşik tanımlamıştır. Tanımlanan bileşenlerin monoterpen ve seskiterpen olduğu, bileşiklerin yüzdesinin ise %16.89 trans-β-guaien, %15.66 α-cadinol, %11.36 9-Methoxybicyclo [6.1.0] nona-2, 4, 6-triene, %11.68 phytol, %3.03 ökaliptol olduğunu bildirmişlerdir. Kuzey Hindistan'da 2 farklı mevsimde yetiştirilen, 3 farklı hasat aşamasında toplanan reyhanın verimlilik ve temel yağ kalitesi değerlendirildiği başka bir çalışmada, reyhan esansiyel yağı GC-MS tekniği ile analiz edilmiştir. Metil chavicol bileşiğinin %56.1-89.7 arasında ve linalool içeriğinin ise %1.0-33.7 arasında değiştiği ifade edilmiştir (Padalia vd., 2017). Bir başka çalışmada ise Lamiaceae familyasına ait *Ocimum tenuiflorum* L. and *Ocimum basilicum* L. (reyhan) bitkilerinin biyoaktif esansiyel yağı incelenmiştir.

GC-MS'de analiz edilen yağlarda, *O. Tenuiflorum* için ana bileşenlerin, % 84.7 metil öjenol ve %7.4 β -caryophyllene olduğu, *O. basilicum* için % 35.1 linalool, %20.7 öjenol ve %9.9 1,8-sineol olduğu bildirilmiştir (Piras vd., 2018).

Bu çalışmada ise reyhan esansiyel yağında 19 bileşik tespit edilmiş. En fazla yüzdeye sahip olan bileşikler %24.69-linalool, %19.14-sinamik asit metil esteri ve %13.11- 1,8 sineol bulunmaktadır (Çizelge 4.2). Esansiyel yağların kimyasal bileşenlerindeki farklılıkların değişik coğrafi özelliklerden ve hasat türünden olduğu söylenebilir. Ayrıca reyhanın kurutulma sıcaklığı ve ortamı da reyhan esansiyel yağının kimyasal bileşiminin değişiklik göstermesine neden olabildiği söylenebilir.

Yapılan bir çalışmada, diyabetli ratlarda, ülkemizde sarmak olarak bilinen *Atriplex halimus L.* bitkisinin yapraklarının sulu ekstrelerinin antidiyabetik aktivitesi incelenmiştir. STZ ile diyabet modeli oluşturulan ratlarda, açlık kan glukoz değeri 170 mg/dL ve üzeri olanlar deneye dahil edilmiştir. 200 mg/kg ekstrakt ile tedavi 30 gün boyunca oral gavaj ile uygulanmıştır. Sulu ekstrakt verilen diyabetli grubun deney başlangıcında 350.25 \pm 38.20 mg/dL olan açlık kan glukoz değeri 30 günlük tedavi sonrası 161.12 \pm 18.20 mg/dl'ye düşmüştür. Diyabet kontrol ve ekstrakt verilen kontrol gruplarında tedavi süresi boyunca herhangi bir farklılık görülmediği bildirilmiştir. Kontrol, ekstrakt verilen kontrol ve diyabet kontrol grubunun vücut ağırlığı başlangıç ağırlığına göre sırasıyla 45.98 g, 56.15 g ve 42.16 g artarken tedavi uygulanan diyabet grubunun ağırlığı ise 23.40 g azaldığı ifade edilmiştir. Geleneksel olarak da kullanılan bu bitkinin fenolik bileşikler ve flavonoidlerden dolayı antidiyabetik aktivite gösterdiği ifade edilmiştir (Chikhi vd., 2014).

Akolade vd. (2014), yaptıkları çalışmada Lamiaceae familyasına ait *Hoslundia opposita* bitkisinden elde edilen esansiyel yağın antidiyabetik aktivitesini incelemişlerdir. Diyabet modeli ALX ile oluşturulmuştur. Açlık kan glukoz değeri 250 mg/dL ve üzerinde olanlar diyabetik kabul edilmiştir. Esansiyel yağ 110 mg/kg ve 220 mg/kg olacak şekilde uygulanmıştır. Tüm tedaviler 4 gün boyunca günde bir kez i.p enjeksiyon ile uygulanmıştır. Kontrol gruplarının kan glukoz değerlerinde bir farklılık olmamıştır. Tedavi başlangıcında, 3., 6., 24., 48., ve 96. saatlerde açlık kan glukoz değerleri ölçülmüştür. 110 mg/kg esansiyel yağ verilen diyabet grubunun 3 saat sonra kan glukoz seviyesi 385.7 \pm 30.58 mg/dL'den 285.0 \pm 25.52 mg/dL'ye düştüğünü bildirmişlerdir. 220 mg/kg verilen diyabet grubun ise 6 saat sonra kan

glukoz seviyesi 416.3 ± 30.46 mg/dL 'den 372.3 ± 23.29 mg/dL'ye düştüğünü ifade etmişlerdir. Her iki doz esansiyel yağ tedavisinin de son güne kadar açlık kan şekerinde düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir.

Dut yapraklarının fermente ürünlerinin diyabetik farelerde antidiyabetik, antihiperlipidemik ve antioksidan aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, dut meyveleri etanol ile ekstre edilmiş ve sonra fermente ürünler elde etmek için *Monascus pilosus* ile fermente edilmiştir. Deneyde diyabet modeli STZ ile oluşturulmuştur. Açlık kan şekeri değeri 200 mg/dL ve üzerinde olanlar diyabetli kabul edilmiştir. Farelere 14 gün boyunca sabah ve akşam tedavi uygulanmıştır. 14 gün sonra, test edilen tüm gruplar ağırlık, gıda tüketimi ve su alımı açısından analiz edilmiştir. Diyabet kontrol grubunda ağırlık kaybı görülürken, tedavi uygulanan gruplarda ağırlık kaybının önlendiği ifade edilmiştir. Diyabet kontrol grubunda yem tüketiminin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu belirtilmiştir. Tedavi gören grupların ise yem tüketiminin, diyabet kontrol grubuna göre %36.8 ile %49.4 daha az olduğu bildirilmiştir. Diyabet kontrol grubunun su tüketiminin 28.0 ± 9.1 mL olduğu ve kontrol grubunun 3.33 katı olduğu, tedavi gruplarının su tüketiminin ise diyabet kontrol grubundan yaklaşık %50.4 ile %58.2 daha az olduğu belirtilmiştir. Fermente ürünlerin, diyabetik farelerde %31.9 ile %47.9 plazma glikozunu, %25.8 ile %48.2 toplam kolesterolü ve %16.7 ile %25 trigliserit seviyelerini azaltabildiği ifade edilmiştir (Hwang vd., 2018).

Florence vd. (2014), STZ ile indüklenmiş diyabetik ratlarda tarçın elması (*Annona muricata*) yapraklarının sulu ekstraktlarının antidiyabetik ve antioksidan aktivitelerini inceledikleri çalışmada, 28 gün boyunca 100 mg/kg ve 200 mg/kg ekstraktlar ile 28 gün boyunca tedavi uygulamışlardır. Diyabet kontrol gruplarının başlangıç ağırlığına göre kilo kaybettiği, tedavi uygulanan gruplarda ise kilo kaybı gözlenmediği bildirilmiştir. Yem ve su tüketiminin diyabet kontrol grubunda arttığı, ekstrakt gruplarında ise kontrol grubuna göre farklı olmadığı ifade edilmiştir. Ekstraktların kontrol grubuna etki etmediği, başlangıç değerine kıyasla 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarının kan glukoz seviyelerini sırasıyla %75 ve %58.22 azalttığı bildirilmiştir. 100 mg/kg doz ile tedavi edilen gruplarda serum trigliserid düzeyinin %52.95, toplam kolesterolün %31.51 azaldığını, 200 mg/kg ile tedavi edilen grubun ise serum trigliserid düzeyinin %43.97, toplam kolesterolün ise %21.35 azaldığı ifade edilmiştir.

Sebai vd. (2013), yaptıkları çalışmada ALX ile indüklenmiş diyabetik ratlarda Lavanta (*Lavandula stoechas* L.) esansiyel yağının antidiyabetik ve antioksidan aktivitelerini inceledikleri çalışmada, 15 gün boyunca 50 mg/kg esansiyel yağ ile tedavi uygulamışlardır. Kilo alımının, diyabetik ratlarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı, lavanta esansiyel yağlarının verilmesinin de bu düşüşü engellediği ifade edilmiştir. Diyabet kontrol grubunda trigliserid, toplam kolesterol ve LDL değerlerinin önemli ölçüde arttığı ve HDL değerinin düştüğü belirtilmiştir. Lavanta esansiyel yağı ile tedavi edilen gruplarda, diyabet kontrole göre trigliserid, toplam kolesterol ve LDL değerlerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada, deney süresince kontrol, kontrol-ekstrakt ve kontrol-esansiyel yağ gruplarının vücut ağırlığında artış gözlenirken, diyabetli gruplarda kilo kaybı gözlenmiştir. STZ ile diyabetin indüklenmesi, kas kaybının artması ve doku proteinlerinin kaybına bağlı olarak vücut ağırlığı kaybına neden olmaktadır (Nabi vd., 2013). Diyabetli gruplarda kilo kaybının sebebinin bu olduğu ileri sürülebilir. Yapılan çalışmalarda, uygulanan ekstrakt ve esansiyel yağların, diyabet semptomu olan kilo kaybını hafiflettiği gözlenirken, bizim çalışmamızda kilo kaybını engellemediği gözlenmiştir. Ekstrakt ve esansiyel yağın kilo kaybına etki etmemesinin sebebi, doz miktarının yetersiz gelmesi olabilir.

Diyabet gruplarının yem ve su tüketimi, kontrol gruplarına göre daha fazladır. Diyabetten kaynaklanan polifaji ve polidipsi semptomları bu gruplarda gözlenmiştir. Ayrıca deney süresince ratlarda poliüri de görülmüştür. Uygulanan ekstrakt ve esansiyel yağın bu semptomları engellemediği söylenebilir.

Çalışmamızda açlık kan glukoz değeri, deneysel diyabet modeli oluşturulduktan sonra kontrol (K, KEKS, KEO) ve diyabet grupları (DK, DEKS, DEO) arasında farklılık göstermiştir. Diyabet gruplarının açlık kan glukoz değerleri DK; 321,0±78,0 mg/dL; DEKS; 372.9±91.3 mg/dL ve DEO; 370.2±80.1 mg/dL olarak ölçülmüştür.

Çalışmanın 7., 14., 21. ve 28. günlerinde kontrol ekstrakt ve kontrol esansiyel yağ gruplarının açlık kan glukoz değerleri ilk ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($P>0,05$). Kontrol grubuna verilen reyhan esansiyel yağının 7. günde kan glukoz değerinin ilk ölçülen değere göre düşük olduğu ancak diğer günlerde tekrar yükseldiği görülmüştür. Yapılan çalışmalardaki gibi kontrol

gruplarına verilen reyhan ekstraktı ve esansiyel yağının kan glukoz değeri üzerine etkisi olmadığını belirtmek mümkündür.

Reyhan ekstraktı verilen diyabet grubunun (DEKS) kan glukoz değerleri ilk ölçümde 372.9 ± 91.3 mg/dL iken 14.günde 234.4 ± 61.1 mg/dL olarak ölçülmüştür ve diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak önemli bir azalış gösterdiği saptanmıştır. Beslemenin 21. ve 28. günlerde kan glukoz değeri 266.7 ± 57.8 mg/dL ve 278.0 ± 73.7 mg/dL olarak ölçülmüş ve 14.güne göre kan glukoz değerinde artış olduğu saptanmıştır fakat diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir azalış gözlenmiştir. DEKS grubunun kan glukoz değerleri diğer gündeki ölçümlerle karşılaştırıldığında 28. günde 14. ve 21.günlere göre kan glukoz değeri anlamlı bir artış gözlenmiştir. DEKS grubunun kan glukoz değeri diyabet kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük bulunmuş ancak kontrol grubunun kan glukoz değerleri ile istatistik olarak karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuştur. Reyhan ekstraktının kan glukoz değerini düşürdüğü ancak kontrol grubuna kıyasla bir iyileşme görülmediği ifade edilebilir. Bu durum verilen dozun yeterli olmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca yapılan çalışmalardaki gibi günde iki kez tedavi uygulaması deney protokolüne eklenebilir.

Reyhan esansiyel yağ verilen (DEO) grubunun kan glukoz değeri ilk ölçümde 370.2 ± 80.1 mg/dL iken deneyin 28. gününde 272.8 ± 49.9 mg/dL olarak ölçülmüş ve diyabet kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Aynı şekilde DEO grubunun kan glukoz değeri, diğer günlerdeki ölçümlerle karşılaştırıldığında 28. günde önemli olarak düşük bulunmuştur. DEO grubunun kan glukoz değeri diyabet kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük bulunmuş ancak kontrol grubunun kan glukoz değerleri ile istatistik olarak karşılaştırıldığında önemli düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir. Reyhan esansiyel yağının kan glukoz değerini düşürdüğü, ancak kontrole kıyasla bir iyileşme görülmediği ifade edilebilir. Bu durum verilen dozun yeterli olmamasından ileri gelmiş olabilir. Günlük tedavi oral gavaj yerine subkutan veya i.p enjeksiyon ile yapılabilir. Deneyin son günü kan şekeri düşüşü gözlemlendiği için deney süresinin uzatılması da daha iyi sonuç almayı sağlayabilir.

Deneyin sonunda, reyhan sulu ekstraktı ve esansiyel yağının kan serumundaki biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelenmesi için trigliserid, toplam kolesterol, VLDL kolesterol ve toplam protein düzeyleri değerlendirilmiştir.

KEKS ve KEO gruplarının kontrol grubuna göre serum trigliserid değeri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Sağlıklı gruplara uygulanan reyhan ekstraktı ve esansiyel yağının serum trigliserid düzeyi üzerine etkisi bulunmamıştır. DK ve DEKS gruplarının kontrol grubuna göre trigliserid değeri önemli olarak yüksek bulunmuştur. DEO grubunun ise trigliserid düzeyi DK grubu ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Trigliserid düzeyinin yüksekliği diyabet hastalığının bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda uygulanan tedavinin trigliserid düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada ise herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bunun nedeni verilen reyhan ekstraktı ve esansiyel yağının dozunun yetersizliği olabilir.

Toplam kolesterol değeri incelendiğinde, KEO, DK, DEKS ve DEO gruplarının toplam kolesterol değeri K grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Reyhan ekstraktı verilen kontrol grubunun toplam kolesterol değeri kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur.

KEKS ve KEO gruplarının VLDL kolesterol değeri K grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır. Diyabetli grupların değeri kontrol gruplarına göre önemli düzeyde farklı bulunmuştur. DEO grubunun değeri ise DK grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Toplam protein değeri gruplar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada STZ ile diyabet modeli oluşturulan grupta açlık kan glukoz değerinin, kontrol grubuna göre önemli düzeyde yükseldiği saptanmıştır. Buna bağlı olarak diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji) görülmüş ve kilo kaybı gözlenmiştir. Kan serumundaki biyokimyasal analiz sonuçlarında ise, toplam kolesterol seviyesinin kontrole göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Trigliserid ve VLDL değerinin kontrole göre yükseldiği, toplam protein değerinde farklılık olmadığı saptanmıştır.

Reyhan ekstraktı ile tedavi edilen diyabetli grupta açlık kan glukoz değerinin 14. günde %37'lik bir azalma, 28. günde ise %25.5'lik azalma gösterdiği görülmüştür.

14. günde su tüketiminin de azaldığı ancak ilerleyen günlerde yükseldiği tespit edilmiştir. Bu grupta da diyabet semptomları gözlenmiştir. Serum trigliserid değerinin kontrol grubuna göre yüksek diyabet kontrol grubuna göre farklı olmadığı bulunmuştur. Toplam kolesterol değerinin kontrol ve diyabet kontrol grubuna göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. VLDL kolesterol değerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, diyabet kontrol grubundan ise farklı olmadığı tespit edilmiştir.

Reyhan esansiyel yağı verilen diyabetli grupta, açlık kan glukoz değerinde 28. günde ilk ölçüme göre %26,3 'lük bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu grupta da diyabet semptomları görülmüştür. Serum trigliserid düzeyinin kontrol ve diyabet kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Toplam kolesterol değerinin kontrol ve diyabet kontrolden farklı olmadığı, VLDL kolesterolün ise çok yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, reyhan ekstraktı ve reyhan esansiyel yağının her ne kadar diyabetin diğer semptomlarını önleyemediği görülse de açlık kan glukozunu belli bir düzeyde düşürdüğünü ve diyabet kontrole göre farklı olduğunu belirtmek mümkündür. Ancak tam olarak reyhan ekstraktı ve esansiyel yağının diyabetin alternatif tedavisinde kullanılması için, doz çalışması yapılmalı ve esansiyel yağın subkutan veya i.p enjeksiyon ile uygulanması test edilmelidir.

6. KAYNAKLAR

- Abdellatif, S.A., Beheiry, R.R., El-Mandrawy, S.A.M. (2017). Peppermint essential oil alleviates hyperglycemia caused by streptozotocinnicotinamide-induced type 2 diabetes in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **95**, 990-999.
- Aguilera, R., Martin-Cabrejas, M.A., Gonzalez De Mejia, E.G. (2016). Phenolic compounds in fruits and beverages consumed as part of the mediterranean diet: their role in prevention of chronic diseases. *Phytochemistry Reviews*, **15**, 405-423.
- Akgül, A. (1989). Volatile of composition of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) cultivating in Turkey. *Molecular Nutrition Food Research*, **33**, 87-88.
- Akolade, J.O., Usman, L.A., Okereke, O.E., Muhammed, N.O. (2014). Antidiabetic Potentials of Essential Oil Extracted from the Leaves of *Hoslundia opposita* Vahl. *Journal Of Medicinal Food*, **17(10)**, 1122–1128.
- American Diabetes Assosication, ADA (2018). Classification and diagnosis of Diabetes: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, **41(1)**, 13-27.
- Anonim. (2016a). <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (Erişim Tarihi 19.03.2019).
- Anonim. (2016b). https://www.who.int/diabetes/country-profiles/tur_en.pdf?ua=1 (Erişim Tarihi : 19.03.2019).
- Anonim. (2017a). <https://www.idf.org/aboutdiabetes/whatisdiabetes/factsfigures.html> (Erişim Tarihi : 19.03.2019).
- Anonim. (2017b). <https://reports.instantatlas.com/report/view/704ee0e6475b4af885051bcec15f0e2c/TUR> (Erişim Tarihi : 19.03.2019).
- Anonim. (2019). <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html> (Erişim Tarihi : 19.03.2019).
- Anonim. (2018). http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180814161019-2018tbl_kilavuz6c373c6010.pdf. (Erişim Tarihi : 19.03.2019).
- Arulselvan, P., Ghofar, H.A.A., Karthivashan, G., Halim, M.F.A., Ghafar, M.S.A., Fakurazi, S. (2014). Antidiabetic therapeutics from natural source: A systematic review. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, **4(4)**, 607-617.
- Balasubramani, S., Moola, A.K., Vivek, K., Kumari, B.D.R. (2018). Formulation of nanoemulsion from leaves essential oil of *Ocimum basilicum* L. and its antibacterial, antioxidant and larvicidal activities (*Culex quinquefasciatus*). *Microbial Pathogenesis*, **125**, 475-485.

- Bilal, M., Iqbal, M.S., Shah, S.B., Rasheed, T., Iqbal, H.M.N. (2018). Diabetic complications and insight into antidiabetic potentialities of ethno-medicinal plants: a review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, **12**, 7-23.
- Bolzan, A.D., Bianchi, M.S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin, *Mutation Research*, **512**, 121-134.
- Boukhris, M., Bouaziz, M., Feki, I., Jemai, H., El-Feki, A., Sayadi, S. (2012). Hypoglycemic and antioxidant effects of leaf essential oil of *Pelargonium graveolens* L'Hér. in alloxan induced diabetic rats. *Lipids in Health and Disease*, **11(81)**, 1-10.
- Chaudhary, S., Semwal, A., Kumar, H., Verma, H.C., Kumar, A. (2016). In-vivo study for anti-hyperglycemic potential of aqueous extract of Basil seeds (*Ocimum basilicum* Linn) and its influence on biochemical parameters, serum electrolytes and haematological indices. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **84**, 2008-2013.
- Chikhi, I., Allali, H., Dib, M.E.A., Medjdoub, H., Tabti, B. (2014). Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Atriplex halimus* L.(Chenopodiaceae) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **4(3)**, 181-184.
- Crag, G.M., Newman, D.J. (2013). Natural products: A continuing source of novel drug leads, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1830**, 3670-3695.
- Dey, L., Attele, A.S., Yuan, C. (2002). Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative Medicine Review*, **7(1)**, 45-58.
- Dinççağ, N. (2011). Diyabet Mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, **18**, 181-223.
- Dris, D., Tine-Djebbar, F., Bouabida, H., Soltani, N. (2017). Chemical composition and activity of an *Ocimum basilicum* essential oil on *Culex pipiens* larvae: Toxicological, biometrical and biochemical aspects. *South African Journal of Botany*, **113**, 362-369.
- Eddouks, M., Maghrani, M. (2004). Phlorozin-like effect of *Fraxinus excelsior* in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **94**, 149–154.
- Ekren, S., Sönmez, Ç., Sancaktar, S., Bayram, E. (2009). Farklı dikim sıklıklarının Fesleğen (*Ocimum basilicum* L.) bitkisinin verim ve kalite özellikleri üzerine etkisi. EÜ. Ziraat Fakültesi Dergisi, **46 (3)**, 165-173.
- Fabricant, D.S., Farnsworth, N.R. (2001). The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives*, **109**, 69-75.
- Fandohan, P., Gnonlonfin, B., Laleye, A., Gbenou, J.D., Darboux, R., Moudachirou, M. (2008). Toxicity and gastric tolerance of essential oils from *Cymbopogon*

citratum, *Ocimum gratissimum* and *Ocimum basilicum* in Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, **46**, 2493–2497.

- Florence, N.T., Benoit, M.Z., Jonas, K., Alexandra, T., Desire, D.D.P., Pierre, K., Theophile, D. (2014). Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **151**, 784-790.
- Gonçalves, S., Romana, A. (2017). Inhibitory properties of phenolic compounds against enzymes linked with human diseases (99-118). In: Soto-Hernandez, M. (Ed). *Phenolic Compounds - Biological Activity*. Technology & Medicine Open Access Book Publisher.
- Grover, J.K., Yadav, S., Vats, V. (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, **81**, 81-100.
- Hasan, Md.M., Ahmet, Q.U., Soad, S.Z.M., Tunna, T.S. (2018). Animal models and natural products to investigate in vivo and in vitro antidiabetic activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **101**, 833-841.
- Hiltunen, R. (2006). Chemical composition of *Ocimum* species (S67-S75). In: Hiltunen, R., Holm, Y. (Ed.) *Basil: The Genus Ocimum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.
- Hiltunen, R., Holm, Y. (2006). Essential oil of *Ocimum* (S76-S111). In: Hiltunen, R., Holm, Y. (Ed.) *Basil: The Genus Ocimum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.
- Hung, H.Y., Qian, K., Morris-Natschke, S.L., Hsu, C.S. and Lee, K.S. (2012). Recent discovery of plant-derived anti-diabetic natural products. *Natural Product Reports*. **29**, 580-606.
- Hwang, J.Y., Shieh, D.E., Shyu, Y.S., Hsu, C.K., Lin, C.W. (2018). Antidiabetic, antihyperlipidemic, and antioxidant activities of mulberry lees fermented products in diabetic mice. *Journal of Food Science*, **83(11)**, 2866-2872.
- Islam, Md.S., Wilson, R.D. (2012). Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes (S161-S174). In: Joost, HG., Al-Hasani, H., Schürmann, A. (Ed). *Animal Models in Diabetes Research*, Vol.933, Humana Press.
- İli, P. (2003). *Bazı tıbbi bitkilerin kimyasal içerikleri ve hayvanlara etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli.
- Jaberian, H., Piri, K., Nazari, J. (2013). Phytochemical composition and in vitro antimicrobial and antioxidant activities of some medicinal plants. *Food Chemistry*, **136**, 237-244.
- Jarald, E., Joshi, S.B., Jain, D.C. (2008). Diabetes and herbal medicine., *Iranian Journal Of Pharmacology & Therapeutics*, **7(1)**, 97-106.

- Javanmardi, J., Kalighi, A., Kashi, A., Bais, H.P., Vivanco, J.M. (2002). Chemical characterization of basil (*Ocimum basilicum* L.) found in local accessions and used in traditional medicines in Iran. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **50**(21), 5878-5883.
- Javanmardi, J., Stushnoff, C., Locke, E., Vivanco, J.M. (2003). Antioxidant activity and total phenolic content of Iranian *Ocimum* accessions. *Food Chemistry*, **83**(4), 547-550.
- Kadian, R., Parle, M. (2012). Therapeutic potential and phytopharmacology of tulsi. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, **3**(7), 1858-1867.
- Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas G., Androutsos, G. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World Journal of Diabetes*, **7**, 1.
- Kaya, I., Yiğit, N., Benli, M. (2008). Antimicrobial activity of various extracts of *Ocimum basilicum* L. and observation of the inhibition effect on bacterial cells by use of Scanning Electron Microscopy. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **5**(4), 363-369.
- Kerner, W., Brückel, J. (2014). Differential diagnostic criteria for Type 1 and Type 2 Diabetes. *German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines , Exp Clin Endocrinol Diabetes*. **122**, 384-386.
- Kesari, A.N., Kesari, S., Singh, S.K., Gupta, R.K., Watal, G. (2007). Studies on the glycemic and lipidemic effect of *Murraya koenigii* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, **112**(2), 305-11.
- King, A.J.F. (2012). The use of animal models in diabetes research, *British Journal of Pharmacology*, **166**, 877-894.
- Kumar, A., Shukla, A.K., Shasany, A.K., Sundaresen, V. (2018). Systematic position, phylogeny and taxonomic revision of Indian *Ocimum* (S61-S72). In: Shasany, A.K., Kole, C. (Ed). *The Ocimum Genome*. Springer International Publishing, Switzerland.
- Kwee, E.M., Niemeyer, E.D. (2011). Variations in phenolic composition and antioxidant properties among 15 basil (*Ocimum basilicum* L.) cultivars. *Food Chemistry*, **128**, 1044-1050.
- Lenzen, S. (2008). The mechanism of alloxan and streptozotocin-induced Diabetes. *Diabetologia*, **51**, 216-226.
- Lin, M.H., Liu, H.K., Huang, W.J., Huang, C.C., Wu, T.H., Hsu, F.L. (2011). Evaluation of the potential hypoglycemic and beta-cell protective constituents isolated from corni fructus to tackle insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **59**, 7743-7751.

- Martin, K.W., Ernst, E. 2004. Herbal medicines for treatment of fungal infections: a systematic review of controlled clinical trials. *Mycoses*, **47**, 87-92.
- Mathe, A. (2015). Chemical diversity of medicinal plants (S43-S68). In: Mathe, I. (Ed.) *Medicinal and Aromatic Plants of World-Scientific, Production, Commercial and Utilization Aspects*. Vol.1, Springer, Netherlands.
- Matsui, T., Tanaka, T., Tamura, S., Toshima, A., Tamaya, K., Miyata, Y. (2007). Alpha-glucosidase inhibitory profile of catechins and the aflavins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **55**, 99–105.
- Michael, P.K., Asim, A.B. and Robert, S.B. (2005). The utility of oral diabetes medications in type 2 diabetes of the young. *Current Diabetes Reviews*, **1**, 83-92.
- Mohammed, A., Tanko, Y., Okasha, M.A., Magaji, R.A., Yaro, A.H. (2007). Effect of aqueous leaves extract of *Ocimum gratissimum* on blood glucose levels of streptozocin-induced diabetic wistar rats. *African Journal of Biotechnology*, **6(18)**, 2087-2090.
- Mottalib, A., Kassetly, M., Mar, J.Y., Elseaidy, T., Ashrafzadeh, S., Hamdy, O. (2017). Weight management in patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep*, **17**, 92.
- Mukherjee, P.K., Maiti, K., Mukherjee, K., Houghton, P.J. (2006). Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *Journal of Ethnopharmacology*, **106**, 1–28.
- Nabi, S.A., Kasetti, R.B., Sirasanagandla, S., Tilak, T.K., Kumar, M.V., Rao, C.A. (2013). Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Piper longum* root aqueous extract in STZ induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**, 37.
- Ofem, O.E., Ani, E.J., Eno, A.E. (2012). Effect of aqueous leaves extract of *Ocimum gratissimum* on hemotological parameters in rats. *International Journal of Applied and Basic Medical Reserach*, **2(1)**, 38-42.
- Padalia, R.C., Verma, R.S., Upadhyay, R.K., Chauhan, A., Singh, V.R. (2017). Productivity and essential oil quality assessment of promising accessions of *Ocimum basilicum* L. from north India. *Industrial Crops and Products*, **97**, 79-86.
- Pari, L., Saravanan, R. (2004). Antidiabetic effect of diasulin, a herbal drug, on blood glucose, plasma insulin and hepatic enyemez of glucose metabolism in hyperglycaemic rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **6**, 286–292.
- Patel, D.K., Kumar, R., Laloo, D., Hemelatha, S. (2012). Diabetes mellitus: An overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **2(5)**, 411-420.

- Paton, A., Harley, M.R., Harley, M.M. (2006). *Ocimum*: An overview of classification and relationships (S1-S38). In: Hiltunen, R., Holm, Y. (Ed.) *Basil The Genus Ocimum*. Harwood Academic Publishers.
- Piras, A., Gonçalves, M.J., Alves, J., Falconieri, D., Porcedda, S., Maxia, A., Salguero, L. (2018). *Ocimum tenuiflorum* L. and *Ocimum basilicum* L., two spices of Lamiaceae family with bioactive essential oils. *Industrial Crops and Products*, **113**, 89-97.
- Polatçı, H., Tarhan, S. (2009). Farklı kurutma yöntemlerinin reyhan (*Ocimum Basilicum*) bitkisinin kuruma süresine ve kalitesine etkisi. *GOÜ. Ziraat Fakültesi Dergisi*, **26(1)**, 61–70.
- Price, S., Price, L. (2007). *Aromatherapy for Health Professionals*. Churchill Livingstone Elsevier, China, 576.
- Raja, T., Redy, R.R., Priyadharshini, M.B. (2016). An evaluation of anti-hyperglycemic activity of *Ocimum sanctum* Linn (leaves) in Wistar rats. *Pharma İnnovation Journal*, **5(1)**, 01-03.
- Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of Diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, **140(5)**, 579–581.
- Raveendran, A.V., Chacko, E.C., Pappachan, J.M. (2018). Non-pharmacological treatment options in the management of Diabetes Mellitus. *European Endocrinology*, **14(2)**, 31–39.
- Sastry, K.P., Kumar, R.R., Kumar, A.N., Sneha, G., Elizabeth, M. (2012). Morpho-chemical description and antimicrobial activity of different *ocimum* species. *Journal Plant of Development*, **19**, 53-64.
- Sebai, H., Selmi, S., Rtibi, K., Souli, A., Gharbi, N., Sakly, M. (2013). Lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids in Health and Disease*, **12(1)**, 189.
- Sharma, V., Chanda, D. (2018). The holy basil against cardiac anomalies (S25-S36). In: Shasany, A.K., Kole, C. (Ed). *The Ocimum Genome*. Springer International Publishing, Switzerland.
- Sheik, Y., Maibam, B.C., Biswas, D., Laisharm, S., Deb, L., Talukdar, N.C., Borah, J.C. (2015). Anti-diabetic potential of selected ethno-medicinal plants of North east India. *Journal of Ethnopharmacolgy*, **171**, 37-41.
- Srinivasan, K., Ramarao, P. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian Journal of Medical Research*, **125**, 451-472.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, **50**, 536-546.

- Tchoumboungang, F., Zollo, P.H.A., Avlessi, F., Alitonou, G.A., Sohounhloue, D.K., Ouamba, J.M., Tsomambet, A., Okemy-Andissa, N., Dagne, E., Agnaniet, H., Bessiere, J.M., Menut, C. (2006). Variability in the chemical compositions of the essential oils of five *Ocimum* species from tropical African area. *Journal of Essential Oil Research*, **18**(2), 194-199.
- Telci, I., Bayram, E., Yılmaz, G., Avcı, B. (2006). Variability in essential oil composition of Turkish basil (*Ocimum basilicum* L.). *Biochemical Systematics and Ecology*, **34**, 489-487.
- Teoflovic, B., Grujic-Letic, N., Glocorbin-Kon, S., Stojanovic, S., Vastag, G., Gadzuric, S. (2017). Experimental and chemometric study of antioxidant capacity of basil (*Ocimum basilicum*) extracts. *Industrial Crops and Products*, **100**, 176–182.
- Tripathi, V., Verma, J. (2014).). Different models used to induce diabetes: a comprehensive review, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **6**(6), 29-32.
- Tulp, M., Bohlin, L. (2004). Unconventional natural sources for future drug discovery. *Drug Discovery Today*, **9**, 450-458.
- Ugwu, MN., Umar, IA., Utu-Baku, AB., Dasofunjo, K., Ukpanukpong, RU., Yakubu, OE., Ebong PE. (2013). Antioxidant Status and Organ Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats treated with Aqueous, Methanolic and Petroleum Ether Extracts of *Ocimum basilicum* leaf. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **3**, 75-79.
- Upadhyay, R.K. (2016). Antidiabetic potential of plant natural products: a review. *International Journal of Green Pharmacy*, **10**(3), 96-113.
- Usman, L.A., Ismaeel, R.O., Zubair, M.F., Saliu, B.K., Olawore, N.O., Elelu, N. 2013. Comparative studies of constituents and antibacterial activities of leaf and fruit essential oils of *Ocimum basilicum* grown in north central Nigeria. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, **3**, 47-52.
- Volpe, V., Nascimento, D.S., Insausti, M., Grünhut, M. (2018). Octyl p-methoxy cinnamate loaded microemulsion based on *Ocimum basilicum* essential oil. Characterization and analytical studies for potential cosmetic applications. *Colloids and Surfaces A*, **546**, 285-292.
- Wang, Y., Xiang, L., Wang, C., Tang, C., & He, X. (2013). Antidiabetic and antioxidant effects and phytochemicals of mulberry fruit (*Morus alba* L.) polyphenol enhanced extract. *PLoS One*, **8**(7), 1-10.
- Weissman, P.N. (2002). Reappraisal of the pharmacologic approach to treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Cardiology*, **90**, 5A.

Yaniv, Z., Dudai, N. (2014). Introduction: medicinal plants in ancient traditions (S12-S18). In: Yaniv, Z. (Ed.), *Medicinal and Aromatic Plants of the Middle-East*. Springer Netherlands.

Yeşiloğlu, Y., Şit, L. (2012). Antioxidant properties of various solvent extracts from purple basil. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **95**, 100–106.



ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Hilal Kanmaz

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya / 01.01.1992

Adres: Malatya

E-Posta: hilalknmz@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi / Gıda Mühendisliği (2015)

Yüksek Lisans : İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Bölümü
(2016-2019)

Yayın Listesi: -