

BAZI RHAMNUS TÜRLERİNİN KÖK EKSTRAKTLARININ DİABETLİ MUS MUSCULUS KAN ŞEKER DEĞERLERİNE ETKİSİ

Ayhan GÜLER¹

Erdal BİNGÖL²

ÖZET

Bu araştırmada hastalıkların tedavisinde ve özellikle alternatif tıp yöntemlerinde kullanılan bitkilerin (hemen hemen bütün ilaçların etken maddesi) içerdikleri maddelerin saptanması, tedavi süreçlerinde organ ve dokulara herhangi bir yan etkilerinin olup olmadığının incelenmesi esastır. Bu doğrultuda araştırmamızda kullandığımız bitki (*Rhamnus*) türlerinin kök ekstraktları hazırlanmış ve denek olarak kullandığımız diabetik albino *Mus musculus* üzerinde denemeler yapılmış ve sonuçta farelerin kan şekeri düzeylerindeki değişimler gözlenerek, *Rhamnus* (Çehri) bitkisinin kök ekstraktlarının kan şekeri üstündeki düzenleme etkileri incelenmiştir.

Bazı *Rhamnus* (Çehri) türlerinin kök ekstraktlarının diabetik albino *Mus musculus*' un kan şekeri ve idrar şekeri üzerinde %30'lara varan bir oranda düşme yönünde düzenleyici bir etkisinin olduğu, farelerin genel davranışlarında da bir iyileşme canlılık getirdiği de görülmüştür. Ancak bu etkinin ne şekilde olduğu, insülin salınımını artırıcı etkisi ile mi yoksa insülinin etkisini artırarak mı yaptığı konusunun incelenmesi, Çehri bitkisinin içerdiği antrasen türü maddelerle mi olduğunun incelenmesi, ayrıca da organlara (karaciğer, pankreas ve böbrek) da bir zararın olup olmadığı açısından da değerlendirilmiştir. Gerek kan değerleri üzerinde gerekse de organ ve doku incelemeleri yapıldığında herhangi bir olumsuz bulguya rastlanmamıştır. Dolayısı ile yapılacak daha kapsamlı araştırmalara temel olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Diabetes mellitus*, Albino *Mus musculus*, *Rhamnus* sp.(Çehri), Alloksan Kan Şekeri

SOME RHAMNUS ROOT EXTRACT DIABETIC ALBINO MUS MUSCULUS OF THE EFFECT ON BLOOD GLUCOSE VALUES

ABSTRACT

This treatment of disease research and especially the plants used in alternative medicine methods (almost all drugs the active substance) identification of substances they contain, the organs in the treatment process and tissue is essential to examine whether there are any side effects. We use this line in our research plant (*Rhamnus*) roots of such extracts were prepared and tests on diabetic albino *Mus musculus*, which we used as subjects made and observed variations in blood sugar levels of the resulting mouse, *Rhamnus* (buckthorn) Edit impact on blood sugar the extract stem of the plant were examined.

Some *Rhamnus* type of root extracts of diabetic albino *Mus musculus*'s blood sugar and as a percentage of a regulatory act to fall up to 30% on urinary glucose, the mice general behavior has been seen in a recovery vitality brought. However, this is in effect what way, investigation or is the subject that he did by increasing the action of insulin by increasing effect of insulin secretion, we investigated whether it be the face that is contained in the plant anthracene-type substances, as well as organ those (liver, pancreas and kidney) in the open is whether a damage assessment. Both blood values on both the organ and tissue examinations when not aware of any negative findings. We suggest that future studies leading to a more comprehensive and causing damage.

Keywords: *Diabetes mellitus*, Albino *Mus musculus* *Rhamnus* sp. (buckthorn) Alloxan Blood Sugar

Giriş

Bu araştırmada hastalıkların tedavisinde ve özellikle alternatif tıp yöntemlerinde kullanılan bitkilerin (hemen hemen bütün ilaçların etken maddesi) içerdikleri maddelerin saptanması, tedavi süreçlerinde organ ve dokulara herhangi bir yan etkilerinin olup olmadığının incelenmesi esastır. Bu nedenledir ki *Diabetes melitus* tedavisinde modern tıp teknolojileri dışında, alternatif tıp yöntemlerinde tedavi amaçlı kullanılan bitkilerin ve bunların içerik ve etki mekanizmaları bir çok bilim adamı tarafından araştırılmaktadır. Tip 2 diyabet şu anda 180 milyondan daha fazla insanı etkileyen karmaşık ve heterojen bir bozukluktur ve beraberinde ciddi sosyo-ekonomik sorunları da beraberinde getirmektedir. (Shafrir, 1992:8)

¹ Yrd. Doç. Dr. Hakkari Üniversitesi, ayhanguler93@gmail.com

² Yrd. Doç. Dr. Hakkari Üniversitesi, erekdagi_65@hotmail.com

Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bazı bitki türleri (Çörek otu, ısırgan otu, ısırgan tohumu, kurdret narı, aslan pençesi, yaban mersini, yeşil çay, yulaf, tarçın, pelin otu, ökse otu, böğürtlen, brokoli, ginseng, keten tohumu, bamya çiçeği, kimyon, çavdar, rezene) gibi.

Bu doğrultuda araştırmamızda kullandığımız bitki (*Rhamnus*) türlerinin kök ekstraktları hazırlanmış ve denek olarak kullandığımız diabetik albino *Mus musculus* üzerinde denemeler yapılmış ve sonuçta farelerin kan şekeri düzeylerindeki değişimler gözlenerek, *Rhamnus* (Çehri) bitkisinin kök ekstraktlarının kan şekeri üstündeki düzenleme etkileri incelenmiştir. Bu denemeler yapılırken organ ve dokularda her hangi bir yan etki olup olmadığı da değerlendirilmiştir.. Ayrıca sindirim ve boşaltım sisteminde de her hangi bir düzensizliğe sebep olup olmadığı da incelenmiştir. Yapılan araştırmalarda diğer bitki türleri ile yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirilmiştir. (Coşkun, 1986,1989,1990, Satake, ve ark,1989)

Neden *Rhamnus* (Çehri) Bitkisi: İçerdiği glikozitler ve anthranoidler nedeni ile müsil etkisi göstererek safra üzerindeki etkileri ile bağırsak ve mideyi rahatlatmaları, egzema, baş ağrısı gibi çeşitli hastalıklara iyi gelmesi. Anadolu da karantı otu olarak veya çehri olarak bilinen *Rhamnus*'un şeker hastalığı tedavisin de kullanılması. Ayrıca 7'si endemik olmak üzere Türkiye'de 24 takson olarak yetişmesidir (şekil 1,2,3,4). (Devis, 1966© Press 22) 1997: cilt;2, Yaltrık, 1967)



Şekil 1: *R. petiolaris* (Boiss)



Şekil 2: *R. cathartica*



Şekil 3: *Rhamnus rhodopeus*



Şekil 4: *R. thymifoliaris*

Materyal Ve Metod

Deneylerde alloxan (50-200mg/kg) ile diabetik hale getirilen albino *Mus musculus* dişi bireyleri $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 12 saatlik fotoperiyod uygulanan laboratuvar şartların da tavuk yemi (standart besin) ile beslenmiş ve su olarak *Rhamnus* bitki köklerinin kaynatılması ile elde edilen ekstrakt (her gün sabah aynı miktar) verilen fareler ile çalışılmıştır. Glukoz tolerans testleri kuyruk kesimi yapılarak alınan kandan 10-20-30-60-90 ve 120 dk ara ile yapılmıştır. Diyabetli farelerin tokluk kan şekeri ölçümleri, kuyruk kesimi ile elde edilen kanın Bayer kan şekeri ölçüm cihazı, glukoz metre ile 24-48-72 saat arayla, kan keton araması da yine aynı şekilde yapılmıştır. İdrarlarda şeker Bayer'in diyabet klinik test stripleri ile ve keton içinde yine Bayer'in keto-diastrix-50 stripleri ile yapılmıştır. Daha sonra kontrol grupları ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Anova varyasyon analiz testi kullanılarak değerlendirilmiştir ($P>0.05$). (Seda and Alper, 2004:2),(Take ve ark.2004:30)

Bulgular

Araştırmamızda alloksan diabetli normal besinle beslenen *Mus musculus albino* kan şekeri ve kan keton düzeylerine bazı *Rhamnus* türlerinden elde edilen ekstraktların etkisi Tablo1 ve Tablo 2’de verilmiştir. Görüldüğü üzere *Rhamnus* ekstraktları verilen farelerde kan şekeri ve kan keton’u seviyelerinin başlangıç zamanına göre ilk 24 saat te önemli bir düşüş göstermemesine karşın 48 saat sonunda %20 ye ve 72 saat sonun da ise %30’un üzerinde bir kan şekeri seviye düzenlemesi sağladığı görülmektedir. Yine aynı şekilde kan keton seviyelerinde benzer bir durum görülmektedir. Ancak *Rhamnus* türleri de kendi aralarında azda olsa farklılık göstermektedirler ($P>0.05$).

Tablo 1 : Alloksan Diabetli Normal Besinle Beslenen *Mus musculus Albino* Kan Şekeri Düzeyleri

Gruplar	Başlangıç (0 zaman) x ± SX	24 Saat x ± SX	48 Saat x ± SX	72 Saat x ± SX
<i>R. thymifolius</i>	315±29.3 Aa	299±26.3 A Ba	252±23.4 Ba	190±20.1 Ca
<i>R. petiolaris</i>	305±27.6 Ab	296±25.2 Aa	245±22.6 Bb	215±21.3 Cb
<i>R. cathertica</i>	318±30.2 Aa	301±26.6 A Ba	255±24.1 Ba	200±18.6 Cab
<i>R. rhodopeus</i>	311±27.9 Aa	298±25.5 A Ba	239±23.2 Bb	219±13.7 Ccb
Kontrol (SF)	345±24.3 Ac	335±18.9 Ac	328±19.9 A Bc	298±15.3 Cd

x = 3 tekrar ortalaması

SX= Standart Hata

Aynı satırda aynı büyük harf içeren değerler arasında fark yoktur. ($P>0.05$)

Aynı sütunda aynı küçük harf içeren değerler arasında fark yoktur. ($P>0.005$)

Tablo 2 : Alloksan Diabetli Normal Besinle Beslenen *Mus musculus Albino* Kan Keton Düzeyleri

Gruplar	Başlangıç (0 zaman) x ± SX	24 Saat x ± SX	48 Saat x ± SX	72 Saat x ± SX
<i>R. thymifolius</i>	4.0±0.4 Aa	3.5±0.5 Ba	2.8±0.3 Ca	1.9±0.2 Da
<i>R. petiolaris</i>	3.9±0.3 Aa	3.4±0.6 Ba	3.1±0.5 Bb	2.6±0.3 Cb
<i>R. cathertica</i>	3.8±0.39 Aa	3.1±0.32 Bb	2.8±0.23 Ba	2.2±0.15 Cac
<i>R. rhodopeus</i>	3.7±0.26 Aa	3.4±0.42 Aa	3.0±0.6 Bab	2.7±0.4 Bbd
Kontrol (SF)	4.3±0.0.76 Ab	4.1±0.9 Ac	3.8±0.73 A Bc	3.1±0.47 Ce

x = 3 tekrar ortalaması

SX= Standart Hata

Aynı satırda aynı büyük harf içeren değerler arasında fark yoktur. ($P>0.05$)

Aynı sütunda aynı küçük harf içeren değerler arasında fark yoktur. ($P>0.005$)

Özellikle *R.thymifolius* ve *R.cathertica* türlerinin ekstraktları 48 saat ve 72 saat sonunda diğer iki türe göre kan şekeri ve ketonu seviye düzenlemesinde daha etkili oldukları görülmüştür. *Rhamnus* ekstraktı verilen farelerin kan şekeri ve kan keton seviyeleri, kontrol farelerin değerleri ile karşılaştırıldığında ise etki bakımından, kan şekeri ve kan keton seviyelerinin düzenlenme oranı iki katına yakındır. Yapılan diğer testlerde ise (örneğin strip ile idrarda şeker ve keton aramaları) bu verileri destekler değerler çıkmıştır.

Alloksan diabetli farelerin idrarlarında (>+++şeker ve keton) çıkmasına karşın denemeler sonucunda özellikle 48 saat ve 72 saat sonunda bu skalanın şeker için (++) , keton için ise (+) düştüğü görülmüştür. Kontrol farelerin idrar şekeri (>+++) den (+++) pozitif, idrar ketonu ise (>+++) de (++) pozitif değere düşmüştür.

Oluşturulan diğer deneme grubunda ise *Rhamnus* bitki ekstraktları, oral yolla D-Glukoz ile beslenen fareler üzerindeki etkisi de incelenmiştir (Tablo 3). Bu denemelerde göstermiştir ki, *Rhamnus* bitki ekstraktlarının farelere verilmesi ile birlikte, kan şekere seviyelerinde düşüşler saptanmıştır. Yine özellikle 48 ve 72 saat sonundaki değerlerin, allakosan daibetli farelerde görülen düzenleyici etkisi kadar olmasa da %10-15 seviyelerinde bir düşüş sağladı görülmüştür. Bu bize *Rhamnus* bitki ekstraktlarının fare kan şekeri üzerinde etkisini açıkça desteklemektedir.

Tablo 3 : D-Glukoz ile Beslenen *Mus musculus* Albino Kan Şekeri Düzeylerine *Rhamnus* Ekstraktlarının Etkisi

Gruplar	Başlangıç (0 zaman) x ± SX	24 Saat x ± SX	48 Saat x ± SX	72 Saat x ± SX
<i>R. thymifolius</i>	230±13.2 Aa	221±11.2 Aa	190±12.1 Ba	170±9.8 Ca
<i>R. petiolaris</i>	232±15.4 Aa	226±12.6 Aa	200±9.3 Bb	184±13 Cb
<i>R. cathertica</i>	228±14.6 Aa	222±10.8 Aa	195±7.6 Bab	172±10.1 Ca
<i>R. rhodopeus</i>	234±17.2 Aa	230±15.4 Aba	210±11.5 Bc	194±14.2 Cc
Kontrol (SF)	255±10.6 Ab	246±12.3 Ab	237±11.6 Bd	210±9.8 Cd

x = 3 tekrar ortalaması

SX= Standart Hata

Aynı satırda aynı büyük harf içeren değerler arasında fark yoktur. (P>0.05)

Aynı sütunda aynı küçük harf içeren değerler arasında fark yoktur. (P>0.005)

Bu denemelere ek olarak sağlıklı fareler üzerinde de etkileri incelenmiştir (Tablo 4). Bu tablodan da anlaşılacağı üzere *Rhamnus* türlerinden elde edilen ekstraktlarının, Anadolu'da toplumun; neden şeker hastalıklarında bu bitkiyi kullandığını destekler mahiyette, normal bireylerin de kan şekeri seviyelerini az da olsa düzenlediğini ve şekerli (karbonhidrat) ağırlıklı gıdalarla (Pirinç, makarna, bulgur, bal ekmek vs.) beslenme eğilimi olan Anadolu halkının *Rhamnus* bitki ekstraktlarını ve daha birçok bitki ekstraktını (çörek otu, ısırgan otu, ısırgan tohumu, kurdret narı, aslan pençesi, yaban mersini, yeşil çay, yulaf, tarçın, pelin otu, ökse otu, böğürtlen, brokoli, ginseng, keten tohumu, bamya çiçeği, kimyon, çavdar, rezene gibi) kullanma istek ve eğilimini açıkça göstermektedir.

Tablo 4 :Normal Besinle Beslenen *Mus musculus* Albino Kan Şekeri Düzeylerine *Rhamnus* Ekstraktlarının Etkisi

Gruplar	Başlangıç (0 zaman) x ± SX	24 Saat x ± SX	48 Saat x ± SX	72 Saat x ± SX
<i>R. thymifolius</i>	143±9.2 Aa	135±8.3 Ba	120±9.1 Ca	115±7.6 Ca
<i>R. petiolaris</i>	146±10.1 Aa	140±9.8 Ab	126±9.6 Bb	121±10.1 Bb
<i>R. cathertica</i>	144±8.7 Aa	138±8.6 Aa	122±8.9 Ba	117±8.1 Ca
<i>R. rhodopeus</i>	147±11.3 Aa	142±9.9 Ab	137±7.6 Ac	128±9.3 Bd
Kontrol (SF)	150±9.9 Aba	146±8.3 Acb	142±11.2 B Ad	139±10.3 Be

x = 3 tekrar ortalaması

SX= Standart Hata

Aynı satırda aynı büyük harf içeren değerler arasında fark yoktur. (P>0.05)

Aynı sütunda aynı küçük harf içeren değerler arasında fark yoktur. (P>0.005)

Tartışma Ve Sonuç

Günümüzde şeker hastalığını kâbus olmaktan çıkarmak için hem modern tıp hem de alternatif tıp yöntemleri ile tedavi araştırmaları tüm dünyada birçok bilim adamı tarafından yapılmaktadır. Çalışmamızda bizlerde bu konuda bir katkı sağlamayı amaçladık. Yapılan araştırmalarda kimyon meyvesinin uçucu yağının, çavdar meyve ekstraktınının alloksan diabetli (Srinivasan and Ramarau,2007:125. Cheng,2005:18, Ramazaro, 1999:35, Bell RH, 1983:35) fareler üzerindeki hipoglisemik etkisi incelenmiş ve açlık kan şekerini 1.ve 2. saat sonunda anlamlı derecede düşürdüğünü saptamışlardır (Özbek ve ark, 2002:9, Ceylan ve ark, 2003:10). Benzer etki çalışmamızda *Rhamnus* ekstraktlarının alloksan diabetli farelerin tokluk kan şekeri seviyelerinde 48 ve 72 saat sonunda görülmektedir. Bu çalışmalardaki fark açlık ve tokluk kan şekerleri olması, çalışmamızda özellikle tokluk kan şekeri çalışılmıştır. Çünkü verilen ekstraktlar besleme yolu yapılmıştır.

Ayrıca açlıkla birlikte keton oluşmasının da önüne geçilmiştir. Bilindiği gibi Diabetes mellitus'da keton oluşma riski yüksektir (Velaşques ve ark, 1990:4, Qakes ve ark, 2005:289, -Thorburn ve ark, 1995:44, Miura ve ark, 2001:45, Zhu ve ark, 1996:45). Yapılan diğer bir araştırmada farklı bitki özüt ve ekstraktlarının fare, sıçan hamster vs kan şekeri seviyelerine etkisi ile ilgili dünya da yapılan çalışmaların derlemesinde ise (Cımbız ve ark, 2005:9) farklı bitkilerin kan şekeri seviyelerini %50 ile %70 oranlarında düşürdükleri tespit edilmiştir. Benzer etkiler ise çalışmamızda kullandığımız 4 farklı *Rhamnus* türünde de, alloksan diabetli farelerin kan şekeri üzerindeki düzenleyici etki %30 ve üzerinde olmuştur. R. Thymifolius ve R. Cathertica diğer iki türe göre biraz daha baskındır.

D-Glukoz la beslenen ve *Rhamnus* ekstraktı verilen deney hayvanlarında da istatistiksel anlamda kan şekeri düzeylerinde 48 saat ve 72 saat sonunda düşüşler saptanmıştır (P>0.05). Yine normal besinle beslenen ve *Rhamnus* ekstraktı verilen farelerde ise istatistiksel olarak (P>0.05) az da olsa farklılık yarattığı saptanmıştır. Ancak bunun hipoglisemik bir etkide olmadığı, sadece kan şekeri seviyesini düzenleyicisi etkide olduğunu

düşündürmüştür. Benzer bir çalışma da bu etki normal bireyler üzerinde hipoglisemik etkiye sahip olmadığı yönünde görülmüştür (Özbek, 2002:9).

Araştırma sonuçlarında bazı *Rhamnus* türlerinden elde edilen ekstraktların alloxan diabetli *Mus musculus* albino, kan şekeri ve kan ketonu seviyelerinde ayrıca idrar şekeri ve ketonu üzerinde düzenleyici etkisinin olduğu saptanmıştır. D-Glukoz ile beslenen ve normal besinle beslenen *Mus musculus* albino kan şekeri seviyelerini üzerinde de düzenleyici olduğu da görülmüştür. *Rhamnus* bitki ekstraktlarının bu etkiyi, insülin salınımını aktive ederek mi, organ ve dokuların şeker kullanımını aktive ederek mi yoksa fazla şekerin bağırsak emilimini arttırıp, şekerle bir bağ oluşturup böbrekler yolu ile atılmasını sağlayarak mı yaptığı konusunun, yapılacak daha geniş kapsamlı organ, doku, enzim ve hormonları kapsayan bir araştırma ile aydınlatılabileceği kanısındayız.

Kaynaklar

- Bell, R.H Jr, Hye, R.J. (1983). Animal models of diabetes mellitus: Physiology and pathology, *J Surg Res*, 35 (5), 433-60.
- Ceylan, E., Özbek, H., Ağaoğlu, Z. (2003). Cuminum cyminum L.(Kimyon) Meyvesi Uçucu Yağının Median Lethal Doz (LD₅₀) Düzeyi ve Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması, *Van Tıp Derg*, 10 (2), 29-35.
- Cheng, D. (2005). Prevalance predisposition and precention of Type II diabetes, *Nutr Metab*, 18, 2-29.
- Cımbız, A., Özyurt, M.S., Dayıoğlu, H., Helvacı, M.R., Yılmaz, H. (2005). Effect of Herb Extract on Stress, Hyperglycemia, Hyperlipidemia and Hypercholesteromia Levels. *Dumlupınar Üniv. Fen Bilim. Der*, 9, 1-14.
- Coşkun, M. (1986). Yukarı Fırat Havzasında Yetişen *Frangula* ve *Rhamnus* Türleri ve Bunların İlaç Hammaddesi Yönünden Önemi. **Fırat Havzası Tıbbi ve Endüstriyel Bitkiler Sempozyumu**, (6-8 Ekim, Elâzığ). Bildiri Özetleri Kitabı, s.7.
- Coşkun, M. (1989). Anadolu'da Yetişen Bazı *Rhamnus* Türleri Kabuklarının Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisinde İncelenmesi. **I. Uluslararası Katılımlı Eczacılık Bilimler Sempozyumu**, (21-23 Haziran, Ankara), Bildiri Özetleri Kitabı, s.11.
- Coşkun, M., Satake, T., Hori, K., Saiki, Y., Tanker, M. (1989). *Rhamnuslibanoticus* (*Rhamnaceae*) Kabuklarının Kimyasal Yapısı Üzerinde Çalışmalar. **VIII. Bitkisel ilaç Hammadesi Toplantısı**, (19-21 Mayıs, İstanbul), Bildiri özetleri Kitabı, s.38.
- Coşkun, M., Koyuncu, M. (1990). HPLC Analysis of Main Anthraquinones From *Rhamnus* species, **50 th International Congress of FIP**, (3-7 September, İstanbul), Abstract Book, p.93.
- Davis, P.H.and Yaltırık, F. (1997). Flora of Turkey, Edinburgh Üniv.1966, Press 22, cilt,2.
- Miura, T., Suzuki, W., Ishihara, E., Arai, I., Ishida, H., Sein, Y. (2001). Impairment of insülin-stimulated GLUT4 translocation in skeletal muscle and adipose tissue in the Tsumura Suzuki obese diabetic Mouse; a new genetic animal model of type 2 diabets, *Eur J Endocrinal*, 45, 785-90.
- Özbek, H. (2002). Foeniculum Vulgare Miller (Rezene) Meyvesi Uçucu Yağının Lethal Doz 50 (LD50) Düzeyi ve Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması, *Van Tıp Der*, 9 (4), 98-103.
- Özbek, H., Özgökçe, F., Ceylan, E., Taş, A., Tunçtürk, M. (2002). *Secale cereale* L. (Çavdar) Meyvesi Dekoksiyon Ekstresinin Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması, *Van Tıp Der*, 9 (3), 73-77.
- Ramazaro, P., Kaul, C.L. (1999). Insulin resistance: Current therapeutic approaches. *Drugs Today*, 35, 895-911.
- Satake, T., Hori, K., Saiki, Y., Coşkun, M., Tanker, M. (1989). Studies on the Constituents of *Rhamnus* Species of Turkey. **109th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan**, April, Nagoya-Japan, Abstract Book.
- Seda, V.İ., and Alper, G. (2004) Experimental models of Diabetes Mellitus *Türk Klinik Biyokimya Derg*.2(3):127-136
- Shafir, E. (1992). Animal models of non insülin dependent diabets. *Diabets Metab Rey*, 8, 179-208.
- Sriniyasan, K., Ramarau, P., Hint, J. (2007). *Med Res*, 125, 451-472.
- Velasques, M.T., Kimmel, P.L., Michaelis, O.E. (1990). IV. Animal models of spontaneous diabetic kidney disease, *FASEB J*, 4, 2850-9.
- Qakes, N.D., Thalen, P., Hultstrand, T., Jacinta, S., Camego, G., Wallin, B. (2005). Tesaqlitazar, a dual PPAR (alpha)/(gamma) agonist, ameliorates glucose and lipid intolerance in obese 29 zucker rats, *AM.J Physiol Regu Integr Comp Physiol*, 289, 938-46.
- Take, G., Karabay, G., Yazıcı AC., Erdoğan, D. (2004). Dişi sıçanlarda Streptozin ile oluşturulmuş Diabetin Kalp Kası Üzerine Etkisinin Ultrastrüktürel Düzeyde Gösterilmesi. *Uludağ Üniv.Tıp Fak.Derg*.30:199-204
- Thorburn, A., Andrikopoulos, S., Proietto, J. (1995). Defects in liver and muscle glycogen metabolsm in neonatal and adult New Zealand obese mice, *Metabolism*, 44, 76-82.
- Zhu, M., Noma, Y., Mizuno, A., Sano, T., Shima, K. (1996). Poor capacity of pancreatic beta cell in Otsuka LongEvans Tokushima Fatty rat: A model of spontaneous NIDOM, *Diabetes*, 45, 941-6.