


VETERİNER HEKİMLİKTE DİABETES MELLİTUS: ALTERNATİF VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİ STRATEJİLERİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

Duygu Çavuşoğlu^{1,*}

¹*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Üniversite Mahallesi Bağlarıçi Caddesi No:7, 34320 Avcılar/İstanbul, Türkiye*

**Sorumlu Yazar: Duygu Çavuşoğlu
E-mail: d.cavusoglu@outlook.com*

(Received 06th August 2025; accepted 01th October 2025)

 ORCID 0000-0001-8778-4538

ÖZET. Diabetes mellitus (DM), hem insanlarda hem de hayvanlarda giderek artan bir prevalans gösteren önemli bir endokrinolojik hastalıktır. Özellikle kedi ve köpek gibi pet hayvanlarında sıkça rastlanan bu durum, yaşam kalitesini düşürmekte ve ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Konvansiyonel tedavi yöntemleri (insülin uygulamaları, diyet yönetimi) hastalığın yönetiminde önemli bir yer tutmasına karşın, glisemik kontrolün sağlanmasındaki zorluklar, yan etkiler, tedaviye uyum sorunları ve maliyet gibi faktörler, alternatif ve destekleyici tedavi stratejilerine olan ilgiyi artırmaktadır. Bu derleme, veteriner hekimlikte DM'nin yaygınlığı, patogenezi, klinik belirtileri ve konvansiyonel tedavi yaklaşımlarını özetlemeyi; ardından fitoterapi ve diğer tamamlayıcı yöntemler gibi alternatif ve destekleyici tedavi stratejilerini, bu alandaki bilimsel kanıtları, etki mekanizmalarını, etkinlik ve güvenlik çalışmalarını farmakoloji ve toksikoloji perspektifinden değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bilimsel literatür doğrultusunda hazırlanan bu çalışma, veteriner hekimlikte diyabet yönetiminde kullanılabilecek potansiyel yeni yaklaşımlar ve gelecekteki araştırmalara yönelik güncel bir bakış sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Diabetes mellitus, veteriner hekimlik, alternatif tedavi, bitkisel tedavi, glisemik kontrol.*

DIABETES MELLITUS IN VETERINARY MEDICINE: A CURRENT OVERVIEW OF ALTERNATIVE AND SUPPORTIVE TREATMENT STRATEGIES

ABSTRACT. Diabetes mellitus (DM) is a significant endocrinological disease with an increasing prevalence in both humans and animals. This condition, which is especially common in pets such as cats and dogs, reduces the quality of life and can lead to serious complications. Although conventional treatment methods (insulin applications, dietary management) have an important place in the management of the disease, factors such as difficulties in achieving glycemic control, side effects, treatment compliance problems and cost increase the interest in alternative and supportive treatment strategies. This review aims to summarize the prevalence, pathogenesis, clinical symptoms and conventional treatment approaches of DM in veterinary medicine; afterward to evaluate alternative and supportive treatment strategies such as phytotherapy and other complementary methods, scientific evidence in this field, mechanisms of action, efficacy and safety studies from the perspective of pharmacology and toxicology. This study, prepared in line with the scientific literature, provides an up-to-date view of potential new approaches and future research that can be used in the management of diabetes in veterinary medicine.

Keywords: *Diabetes mellitus, veterinary medicine, alternative therapy, herbal treatment, glycemic control.*

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), pankreasın yeterli insülin üretememesi veya vücudun üretilen insülini etkin bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan; kan glukoz seviyesinin kronik olarak yüksek seyrettiği metabolik bir hastalıktır [1-3]. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen DM, aynı zamanda veteriner hekimlikte de sıkça karşılaşılan önemli bir endokrinopatidir. İnsanların yanı sıra hayvanlarda da önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilen DM; özellikle kedi ve köpek gibi evcil türlerde de sık karşılaşılan bir hastalıktır [4, 5]. Kedi ve köpeklerde DM prevalansında artışın başlıca nedenleri arasında obezite sıklığındaki artış, yaşam tarzı değişiklikleri, genetik yatkınlık ve tanınal farkındalığın artması yer almaktadır [5-8].

Kedilerde DM prevalansının %0,25 ile %1 arasında değiştiği tahmin edilmektedir ve yapılan çalışmalarda bu oranın giderek artış gösterdiği bildirilmektedir [6, 9]. Köpeklerde ise prevalans %0,3 ile %1,3 arasında bildirilmekle birlikte, bazı ırkların (örn. Samoyed, Minyatür Poodle, Pug) daha yüksek risk altında olduğu gözlemlenmiştir [4, 10, 11]. Hastalığın erken teşhisi ve etkin yönetimi, diyabetli hayvanların yaşam kalitesini artırmak ve komplikasyonları önlemek açısından kritik öneme sahiptir [6, 12]. Bu yüksek insidans oranları, veteriner hekimlikte diyabet yönetimine yönelik sürekli araştırmaların ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

PATOGENEZ VE KLİNİK BELİRTİLER

Veteriner hekimlikte DM sınıflandırması beşeri tıptan uyarlanılmış olsa da önemli farklılıkların olduğu bildirilmiştir. Bu kapsamda türe özgü patogenez verilerinin kedi ve köpeklerle sınırlı olduğu belirtilmektedir [4, 13].

Köpeklerde en sık görülen DM formu, insanlardaki Tip 1 DM'ye benzer şekilde, pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir [4, 5]. Ancak insanlardan farklı olarak, hastalık genellikle orta yaşlı ve yaşlı köpeklerde ortaya çıkmaktadır. Kronik pankreatit veya diğer endokrinopatilere (örn. Cushing sendromu, hipotiroidizm) bağlı olarak gelişen ikincil DM olguları görüldüğü bildirilmiştir [11, 14]. Obezite köpeklerde insanlardaki kadar belirgin bir risk faktörü olmasa da insülin direncine katkıda bulunabildiği bilinmektedir [8].

Kedilerde DM patogenezi, insanlardaki Tip 2 DM ile büyük benzerlikler göstermektedir; her ikisinin de ana etkenleri insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu olduğu belirtilmektedir [5, 6]. Obezite, fiziksel inaktivite, ileri yaş ve bazı ırklar (örn. Burmese) kedilerde DM için önemli risk faktörleridir [6, 7, 9]. Kedilerde Tip 2 Diabetes Mellitus'un (DM) karakteristik bir özelliği, pankreas adacıklarında görülen amiloid birikimi olduğu bilinmektedir. Bu durum, beta hücre fonksiyonunu ilerleyici şekilde bozarak hastalığın patogeneze önemli katkıda bulunduğu belirtilmiştir [4, 5]. Ek olarak, kedilerde glukoz toksisitesi olarak adlandırılan kronik hipergliseminin beta hücre fonksiyonunu geçici olarak baskılamasıyla karakterize bir durum olduğu bilinmektedir. Ancak, literatürde, erken ve uygun tedavi ile bu durumun tersine çevrilebileceği ve iyileşme (ya da tam düzelme) sağlanabileceğine dair veriler bulunmaktadır [6, 9]. Ayrıca akromegali ve kronik pankreatit gibi durumların da kedilerde Tip 2 DM'ye yol açabildiği belirtilmiştir [11].

Klinik Belirtiler: Hem kedi hem de köpeklerde Diabetes Mellitus'un (DM) klasik klinik belirtileri benzer olduğu bilinmektedir ve başlıca hiperglisemi (yüksek kan şekeri) ve buna bağlı glukozüri (idrarda şeker bulunması) sonucunda ortaya çıktığı yapılan birçok

çalışmada kanıtlanmıştır [9]. Bu temel göstergeler arasında poliüri (artan idrara çıkma), polidipsi (aşırı su tüketimi), polifaji (artan iştah) ve artan kalori alımına rağmen kilo kaybı bulunmaktadır. Hastalığın ilerlemesi veya hastalığa bağlı komplikasyonların geliştiği durumlarda, letarji (halsizlik), kusma, dehidrasyon (sıvı kaybı), katarakt (özellikle köpeklerde yaygın), periferik nöropati (kedilerde genellikle topukları üzerine basma şeklinde görülen plantigrad duruş) ve acil müdahale gerektiren, yaşamı tehdit edici bir durum olan diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi daha ciddi belirtilerin ortaya çıkabildiği bildirilmektedir [6, 10, 11].

KONVANSİYONEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Veteriner hekimlikte DM tedavisinin temel amacı, klinik belirtileri ortadan kaldırmak veya en aza indirmek, yaşam kalitesini artırmak, hipoglisemi gibi komplikasyonları önlemek ve özellikle kedilerde ideal olarak diyabetik remisyonu sağlamaktır [6, 14]. Konvansiyonel tedavinin genellikle insülin tedavisi ve diyet yönetimi içerdiği bilinmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Konvansiyonel tedavi yaklaşımlarının şematik gösterimi.

İnsülin Tedavisi: DM tanısı konulan kedi ve köpeklerin çoğu için insülin tedavisinin temel bir gereklilik olduğu bilinmektedir [6, 14]. Veteriner hekimlikte, farklı etki sürelerine sahip çeşitli insülin preparatları mevcuttur. Geleneksel olarak kullanılan orta etkili insülinlerin arasında Lente (Protamin Çinko İnsülin - PZI) ve NPH (Nötral Protamin Hagedorn) yer almaktadır ve bunlar genellikle günde iki kez enjeksiyon gerektirmektedir [10, 14]. Uzun ve tahmin edilebilir farmakokinetik/farmakodinamik özelliklere sahip uzun etkili insülin analogları olan insülin glargin (özellikle U-100 ve U-300 formları) ve insülin detemir, özellikle kedilerde ve bazı köpeklerde giderek daha fazla tercih edilmektedir [6, 15, 16]. Bu analogların, daha stabil glisemik kontrol sağlayabildiği ve kedilerde tedavi şansını artırabildiği belirtilmiş olup, günde bir veya iki kez uygulama gerektirebildiği belirtilmiştir [15]. Degludec gibi ultra uzun etkili insülinler ise veteriner kullanımı için araştırılmaya devam etmektedir [17]. İnsülin dozu ve tipi, hastanın türü,

kilosu, yaşam tarzı ve tedaviye verdiği yanıtı göre bireyselleştirme gerektirmektedir; doz ayarlamaları ise kan glukoz eğrileri, sürekli glukoz monitörleri (CGM/FGM) veya klinik belirtilerin takibi ile yapılması gerektiği belirlenmiştir [6, 15].

Diyet Yönetimi: Kedilerde DM tedavisinde, genellikle yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı beslenme önerilmektedir. Bu tür beslenme yaklaşımlarının postprandiyal hiperglisemiye düşürmeye de yardımcı olduğu bilinmektedir [5, 6]. Obez kedilerde kilo kontrolünün de kritik bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir [7]. Köpekler için ise genellikle yüksek lifli, orta düzeyde yağ ve sindirimi yavaş olan karbonhidrat içeren diyetler tavsiye edilmektedir. Lifin, glukoz emilimini yavaşlatarak beslenme sonrası kan glukozundaki yükselişleri kontrol altına almada etkili olduğu belirtilmiştir [10, 18, 19]. Obez köpeklerde de kilo yönetimi tedavinin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Oral Hipoglisemik Ajanlar: İnsanlarda Tip 2 DM tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı bilinen oral ilaçların (örn. sülfonilüreler, metformin) veteriner hekimlikte kullanımı sınırlıdır. Kedilerde sülfonilüreler (örneğin glipizid) kullanılmış olmasına rağmen, bu ilaçların etkinliklerinin sınırlı olduğu öne sürülmüştür. Ek olarak, sülfonilürelerin pankreas adacıklarında amiloid birikimini artırarak beta hücre disfonksiyonuna yol açabileceği bildirilmiştir [5, 20]. Metforminin köpeklerde ve kedilerde insülin direncini azaltmada etkin olabileceği düşünülmüş olsa da gastrointestinal sistemle ilgili yaygın görülen yan etkileri ve tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı bildirilmiştir [21]. Son zamanlarda, SGLT2 inhibitörlerinin (sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri) kedilerde kullanım için onay aldığı belirtilmiştir (örn. bexagliflozin, velagliflozin). Bu ilaçların etki mekanizması, böbreklerden glukozun geri emilimini inhibe ederek idrar yoluyla glukoz atılımını artırması ve böylece insülin bağımsız bir mekanizma üzerinden kan glukoz düzeylerini düşürmesi olarak ifade edilmektedir. Özellikle yeni teşhis edilmiş, komplike olmayan ve endojen insülin rezervi olan etkili bir oral tedavi seçeneği sunabilecekleri bildirilmiştir [9]. Ancak, özellikle glisemik diyabetik ketoasidoz (eDKA) riski gibi potansiyel yan etkiler açısından dikkatli hasta seçimi ve takibi gerektirdikleri öne sürülmüştür [9].

KONVANSİYONEL TEDAVİNİN SONUÇLARI VE ZORLUKLARI

Konvansiyonel tedavi yaklaşımları, birçok diyabetik hayvanın yaşam kalitesini önemli ölçüde artırma potansiyeline sahip olsa da bu tedaviler her zaman ideal sonuçlar vermemekle birlikte bazı önemli zorlukları da beraberinde getirmektedir. İdeal glisemik kontrolün (sürekli normoglisemi) sağlanması genellikle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, tedavinin birincil amacı klinik belirtileri ortadan kaldırmak ve kan glukoz seviyelerini kabul edilebilir bir aralıkta tutarak komplikasyon riskini en aza indirmek olarak kabul edilmiştir [6]. Diyabet tedavisi, özellikle erken ve uygun tedavi ile bazı hayvan türlerinde mümkün olsa da (kedilerde %80'e varan oranlarda bildirilmiştir), bu durumun her zaman sürdürülebilir olmayabileceği ve hastalığın tekrarlama potansiyeli taşıdığı tespit edilmiştir [9, 22].

İnsülin tedavisinin en ciddi ve yaygın akut komplikasyonu olan hipogliseminin, aşırı doz insülin, yetersiz gıda alımı veya egzersiz sonucu ortaya çıkabileceği ve letarji, ataksi, nöbet, koma ve hatta ölüme yol açabileceği bildirilmiştir [6]. Bu nedenle, hayvan sahiplerinin hipoglisemi belirtilerini tanıması ve müdahale etmesi hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, 'insülin direnci', glisemik kontrolü zorlaştıran önemli bir faktör olarak görülmektedir. Obezite, enfeksiyonlar, diğer endokrinopatiler (örn. Cushing

sendromu, hipotiroidizm, akromegali), inflamatuvar hastalıklar (örn. pankreatit, diş hastalıkları), glukokortikoidler gibi bazı ilaçlar veya insüline karşı antikor gelişimi gibi çeşitli nedenlerle bu durumun ortaya çıkabileceği bildirilmiştir [5, 14, 23]. Bir diğer komplikasyon olan Somogyi etkisi, aşırı insülin dozuna bağlı hipoglisemiye takiben vücudun karşı düzenleyici hormonları (glukagon, kortizol, epinefrin) salgılaması sonucu oluşan hiperglisemi çeşidi olarak adlandırılmaktadır ve yanlılıkla insülin dozunun artırılmasına ve yanlış doz kullanımına yol açabilmektedir [6]. Yetersiz insülin tedavisi, eş zamanlı hastalıklar veya tedaviye uyumsuzluk sonucu gelişebilen ciddi bir komplikasyon olan diyabetik ketoasidoz (DKA), özellikle SGLT2 inhibitörü kullanan bazı hayvanlarda glisemik DKA (kan şekeri normal veya hafif yüksekken ketoasidoz gelişimi) riski taşıyabilmektedir [9, 11, 24].

Son olarak, tedaviye uyum ve maliyet faktörleri de tedaviyi sınırlayıcı faktörlerdendir. İnsülin enjeksiyonlarının düzenli olarak (genellikle günde iki kez) yapılması, diyet yönetimi, kan şekeri takibi ve düzenli veteriner hekim kontrolleri, hayvan sahipleri için hem zaman hem de finansal açıdan bir yük oluşturabilmektedir. Bu durum, uzun süreli tedaviye uyumu olumsuz etkileyebilmektedir [6]. Bu zorluklar ve konvansiyonel tedavilerin potansiyel yan etkileri, diyabet yönetiminde alternatif ve destekleyici tedavi stratejilerine olan ilgiyi artırmaktadır [9].

ALTERNATİF VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİ STRATEJİLERİ

Geleneksel tedavilere ek olarak veya bazen yerine kullanılan alternatif ve destekleyici yöntemler, glisemik kontrolü iyileştirmeyi, insülin ihtiyacını azaltmayı, yan etkileri yönetmeyi veya genel sağlığı desteklemeyi hedeflemektedir. Bu stratejiler genellikle fitoterapi (bitkisel tedaviler) ve nutrasötikleri (besin destekleri) içerir, ancak egzersiz ve akupunktur gibi diğer yöntemler de gündeme gelebilmektedir.

Fitoterapi (Bitkisel Tedaviler)

Birçok kültürde diyabet tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bitkiler mevcuttur ve modern bilimsel yöntemlerle bu bitkilerin etkinlikleri ve etki mekanizmaları araştırılmaktadır [25-27].

Yaygın Olarak Araştırılan Anti-diyabetik Bitkiler

Diyabet yönetimi ve komplikasyonların önlenmesinde potansiyel taşıyan birçok bitkinin, geleneksel kullanımlarının dikkat çektiği ve bu kapsamda bilimsel çalışmalara konu edinildiği günümüzce bilinen bir gerçektir. Bu bitkilerin etki mekanizmaları ve in vivo çalışmalarda elde edilen bulguları, diyabet tedavisinde yeni yaklaşımlar için umut vaat etmektedir.

Gymnema sylvestre (Gurmar)

Hindistan ve Sri Lanka kökenli *Gymnema sylvestre* (Gurmar) geleneksel tıpta "şeker yok edici" olarak adlandırılmıştır. Gymnemic asit gibi aktif bileşenleri sayesinde, insülin sekresyonunu arttıran, glukoz emilimini azaltan ve beta hücre rejenerasyonunu destekleyen etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır [28, 29]. *Gymnema sylvestre* yaprak ekstrelerinin streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda kan glukoz seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü ve pankreas beta hücrelerinde yenilenmeyi teşvik

ettiği rapor edilmiştir [30]. Bir başka in vivo çalışmada, STZ ile diyabetik hale getirilen sıçanlara *Gymnema sylvestre* ekstresi uygulamasının, insülin seviyelerini artırarak ve bağırsak glukoz emilimini azaltarak antidiyabetik etki gösterdiği bulunmuştur [31]. Diyabetik hayvan modellerinde Gurmar takviyesinin, oksidatif stres belirteçlerini (örn. malondialdehit - MDA) düşürdüğü ve endojen antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz - SOD, katalaz - CAT, glutatyon peroksidaz - GPx) aktivitesini artırdığı gözlenmiştir [32]. Diyabetik sıçan modellerinde yapılan başka bir in vivo çalışmada, Gurmar ekstresinin uygulanması sonucunda, karaciğerde glukoneogenez ile ilişkili anahtar enzimlerin (glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-1,6-bisfosfataz) aktivitesinin azaldığı ve glikolitik enzimlerin (örn. glukokinaz) aktivitesinin ise arttığı rapor edilmiştir [33].

***Momordica charantia* (Acı Kavun)**

Momordica charantia (Acı Kavun), halk arasında "acı kabak" veya "bitter melon" olarak da bilinen, diyabetin geleneksel tedavisinde yüzyıllardır kullanılan bir bitkidir. Son yıllarda, bilimsel araştırmalar acı kavunun antidiyabetik potansiyelini desteklemekte ve etki mekanizmalarını aydınlatmaktadır. Bu bitkinin antidiyabetik etkileri, başta charantin, polipeptit-p (bitkisel insülin), vicine ve çeşitli triterpenoidler, saponinler ve alkaloidler olmak üzere, içerdiği bileşiklerin insülin benzeri etkiler göstererek glukoz kullanımını artırdığı ve glukoneogenezini inhibe ettiği rapor edilmiştir [1, 25, 28]. Diyabetik hayvan modellerinde yapılan in vivo çalışmalarda, *Momordica charantia* ekstresinin hipoglisemik ve hipolipidemik etkiler sergilediği ve insülin direncini iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Örneğin, STZ-nikotinamid ile indüklenmiş tip 2 diyabetik sıçanlara *Momordica charantia* ekstresi uygulamasının, kanda glukoz seviyesini düşürdüğü, kan serumundaki insülin seviyesini artırdığı ve oksidatif stresi azalttığı ispatlanmıştır [34]. Başka bir çalışma, diyabetik sıçanlarda *Momordica charantia* ekstresinin karaciğer ve kas glikojen içeriğini artırarak glukoz kullanımını artırarak kandaki seviyesini düşürdüğü ortaya koymuştur [35]. Diyabetik sıçan modelinde yapılan başka bir çalışmada, *Momordica charantia* ekstresi alan gruplarda, karaciğerde glukoz üretiminden sorumlu olan glukoneogenez ile ilişkili enzimlerin (örn. glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-1,6-bisfosfataz) aktivitesinin azaldığı, buna karşılık glikolitik enzimlerin (örn. glukokinaz) aktivitesinin ise arttığı rapor edilmiştir [36].

***Trigonella foenum-graecum* (Çemen Otu)**

Trigonella foenum-graecum tohumları lif (galaktomannan), alkaloidler (trigonellin) ve saponinler açısından zengindir. Glukoz emilimini yavaşlattığı, insülin duyarlılığını artırdığı ve hipolipidemik etkiler gösterdiği bildirilmiştir [1, 37, 38]. Bunun yanında, Çemen otunda bulunan 4-hidroksiizolösin adlı bir amino asit, pankreasın beta hücrelerinden glukozu bağımlı insülin salınımını uyardığı bilinmektedir. Bu, özellikle yüksek kan şekeri durumlarında insülin üretiminin artırılmasına yardımcı olurken, normal kan şekeri seviyelerinde hipoglisemi riskini azaltabilir [39]. Diyabetik sıçanlarda yapılan in vivo bir çalışmada, çemen otu tohum ekstresinin kan glukoz seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü ve serum lipid profilini iyileştirdiği tespit edilmiştir [40]. STZ ile diyabetik hale getirilen sıçanlarda çemen otu saponinlerinin, pankreas beta hücrelerinin rejenerasyonunu teşvik ederek ve insülin salınımını artırarak antidiyabetik etki gösterdiği belirtilmiştir [41]. Diyabetik sıçanlarda çemen otu tohumlarının antioksidan etkileri incelenmiş olup lipid peroksidasyonunu azaltarak ve antioksidan enzim aktivitesini

artırarak böbrek hasarını önlemede yardımcı olduğu bulunmuştur [42]. Farelerde yapılan *in vivo* bir çalışmada, *Trigonella foenum-graecum* tohum ekstresinin, nişastanın glukoz dönüşümünü yavaşlatarak postprandiyal glukoz seviyelerini düşürdüğü, bunun sonucunda alfa-amilaz ve alfa-glukozidaz enzimlerinin inhibisyonuna sebep olduğu kanısına varılmıştır [43]. Ayrıca çemen otu, flavonoidler ve fenolik bileşikler gibi güçlü antioksidanlar ve anti-inflamatuar ajanlar içerir [44]. Bu bileşiklerin, serbest radikalleri nötralize ederek ve inflamatuvar yolları baskılayarak oksidatif stresin ve inflamasyonun neden olduğu hasarı azaltmaya yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu durumun, diyabetin ilerlemesini yavaşlatabildiği gibi hem de diyabetik komplikasyonların (nöropati, nefropati gibi) riskini düşürebildiği ispatlanmıştır.

***Cinnamomum sp.* (Tarçın)**

Cinnamomum sp. (Tarçın), özellikle *Cinnamomum zeylanicum* (Seylan tarçını) ve *Cinnamomum cassia* (Çin tarçını) türleri, diyabetin yönetimi ve komplikasyonlarının önlenmesi potansiyeli nedeniyle bilimsel araştırmaların odak noktası olmuştur. Özellikle tarçında bulunan polifenolik polimerler, insülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu (aktivasyonunu) teşvik ederek insülin sinyal iletiminde kritik bir rol oynayan protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) enzimini inhibe ettiği bilinmektedir [45]. PTP1B'nin enziminin inhibisyonu, insülin sinyalini güçlendirerek insülin direncinin azalmasına sebep olmaktadır. Ayrıca *Cinnamomum sp.*, kas ve yağ hücrelerinde glukoz alımını sağlayan Glukoz Taşıyıcı Protein 4 (GLUT4)'ün hücre yüzeyine translokasyonunu artırabilmektedir. Bu mekanizma, kandaki glukozun hücre içine daha etkin bir şekilde alınmasını sağlayarak kan şekeri seviyelerinin düşürülmesine katkıda bulunmaktadır [46]. *Cinnamomum sp.* antidiyabetik etkileri, başta polifenoller (tip A prosiyanidinler gibi), sinamaldehit ve diğer fenolik bileşikler olmak üzere, içerdiği çeşitli biyoaktif bileşenler aracılığıyla birden fazla mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. Bu mekanizmalar, insülin duyarlılığının artırılmasından kan glukoz metabolizmasının iyileştirilmesine kadar geniş bir spektrumu kapsamaktadır. [38]. *In vivo* olarak, streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Cinnamomum sp.* ekstresi uygulamasının kan glukozunu düşürdüğü ve insülin duyarlılığını artırdığı gözlemlenmiştir [47]. Tip 2 diyabetli farelerde ve STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçan modellerinde yapılan çalışmalarda, *Cinnamomum sp.* ekstresinin adipositlerde glukoz alımını artırarak insülin duyarlılığını geliştirdiği ve kan glukoz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir [47, 48]. *Cinnamomum sp.* ekstresi verilmesinin, oksidatif stresi (malondialdehit) düşürdüğü ve antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) aktivitesini artırdığı kanıtlanmıştır. [49].

***Panax ginseng* (Ginseng)**

Panax ginseng (Ginseng), binlerce yıldır geleneksel tıpta kullanılan ve diyabet yönetimi üzerindeki potansiyel faydaları nedeniyle modern bilim tarafından da araştırılan önemli bir bitkidir. Ginsengin antidiyabetik etkilerinin, özellikle ana biyoaktif bileşikler olan ginsenosidler (saponinler veya triterpenoidler olarak da bilinir) aracılığıyla gerçekleştiği bilinmektedir. [25]. Ginsenosidlerin, kas ve yağ hücrelerinde glukoz alımından sorumlu olan Glukoz Taşıyıcı Protein 4 (GLUT4)'ün hücre yüzeyine taşınmasını artırabildiği belirlenmiştir [48]. Bu durum, kandaki glukozun hücre içine daha etkin bir şekilde alınmasını sağlayarak kan şekeri seviyelerinin düşmesine katkıda bulunur. Obez diyabetik ob/ob farelerde yapılan *in vivo* bir çalışmada, ginsengin ana bileşeni ginsenosid Re'nin kan glukoz seviyelerini düşürdüğü ve pankreas beta hücrelerinin fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir [50]. Bu çalışmada, serum insülin seviyelerinde anlamlı bir azalma ve insüline bağlı glukoz kullanım hızında iki kattan fazla artış belirlenmiştir. Tip 2 diyabetli obez farelerde *Panax ginseng* ekstresinin, insülin direncini azaltarak ve glukoz toleransını iyileştirerek hipoglisemik etkiler gösterdiği bildirilmiştir [51].

Panax ginseng ekstresi ve ana bileşeni ginsenosid Re'nin, obez diyabetik ob/ob farelerde kan glukozunu normalleştirdiği ve glukoz toleransını önemli ölçüde iyileştirdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada, serum insülin seviyelerinde anlamlı bir azalma ve insüline bağlı glukoz kullanım hızında iki kattan fazla artış belirlenmiştir [52]. STZ ile indüklenmiş tip 1 diyabetik sıçanlarda ginseng polisakaritlerinin, pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin korunmasına ve rejenerasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir [53]. Başka bir *in vivo* çalışmada, Ginsenosid Rb2'nin, yüksek yağlı diyetle indüklenmiş obez farelerde yağ kütlesini azalttığı ve insülin direncini arttırdığı bulunmuştur [54].

***Berberis sp.* (Karamuk)**

Berberis sp. (Karamuk), halk arasında kadıntuzluğu olarak da bilinen ve uzun yıllardır geleneksel tıpta, özellikle Çin ve Ayurveda tıbbında çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bir bitki cinsidir. Son yıllarda, bu bitkinin içerdiği ana biyoaktif bileşik olan berberin alkaloidi, diyabet yönetimi üzerindeki güçlü potansiyeli nedeniyle bilimsel araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Berberinin AMPK (AMP ile aktive olan protein kinaz) aktivasyonu yoluyla glukoz alımını artırdığı, glukoneogenezi baskıladığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir; etkileri metformine benzetilmiştir [23, 55-57]. Tip 2 diyabetli fare modellerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda, berberinin kan glukozunu düşürmede ve insülin direncini iyileştirmede etkili olduğu doğrulanmıştır [58]. Diyabetik sıçanlarda berberin uygulamasının, karaciğerde glukoz üretimini azaltarak ve kas hücrelerinde glukoz alımını artırarak antidiyabetik etki gösterdiği rapor edilmiştir [59]. Diyabetik sıçan modellerinde yapılan bir çalışmada, berberin tedavisinin karaciğerde glukoneogeneze rol oynayan anahtar enzimlerin (glukoz-6-fosfataz ve fosfoenolpirüvat karboksikinaz) gen ekspresyonlarını ve aktivitelerini azalttığı tespit edilmiştir [60].

***Allium sativum* (Sarımsak) ve *Allium cepa* (Soğan)**

Allium sativum (Sarımsak) ve *Allium cepa* (Soğan), yüzyıllardır hem mutfaklarda yaygın olarak kullanılan hem de geleneksel tıpta çeşitli hastalıkların, özellikle diyabetin tedavisinde yeri olan *Allium* cinsi bitkilerdir. Bu bitkilerin antidiyabetik etkileri, başta organosülfür bileşikleri (allisin, alliin, S-allilsistein, S-metilsistein, dialil disülfür), flavonoidler (kuersetin), fenolik asitler ve saponinler gibi çok sayıda biyoaktif bileşene atfedilir. Antioksidan, hipolipidemik ve potansiyel hipoglisemik etkileri bildirilmiştir [25]. Diyabetik sıçanlarda yapılan *in vivo* çalışmalarda, sarımsak ve soğan ekstraktlarının kan glukoz seviyelerini düşürdüğü, lipid profilini iyileştirdiği ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir [61, 62]. Alloksan ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda sarımsak ekstresinin, kan glukozunu düşürmenin yanı sıra, renal disfonksiyonu ve oksidatif stresi azalttığı belirtilmiştir gösterilmiştir [63]. STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçan modelinde sarımsak ve soğan ekstresi alan gruplarda, karaciğerde glukoneogeneze rol oynayan anahtar enzimlerin (örn. glukoz-6-fosfataz ve fosfoenolpirüvat karboksikinaz) aktivitesinin azaldığı ve glikojen sentaz gibi glikojen sentezini teşvik eden enzimlerin aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir [64]. STZ ile diyabetik hale getirilmiş sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, allisin ve *Allium sativum* ekstresinin oksidatif stres belirteçlerini (örn. malondialdehit - MDA) önemli ölçüde düşürdüğü ve endojen antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz - SOD, katalaz - CAT, glutatyon peroksidaz - GPx) aktivitesini artırdığı gözlenmiştir gösterilmiştir [62]. Bir başka *in vivo* çalışmada, benzer şekilde, STZ ile diyabetik hale getirilmiş sıçanlarda soğan ekstresinin anti-hiperglisemik ve anti-lipid peroksidatif etkilerini doğrulanmıştır [65].

***Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron)**

Antidiyabetik etkileri, ana biyoaktif bileşikleri olan hiperisin, hiperforin, flavonoidler (örn. rutin, kuersetin), tanenler ve fenolik asitler gibi çeşitli fitokimyasalların sinerjistik etkileşimine

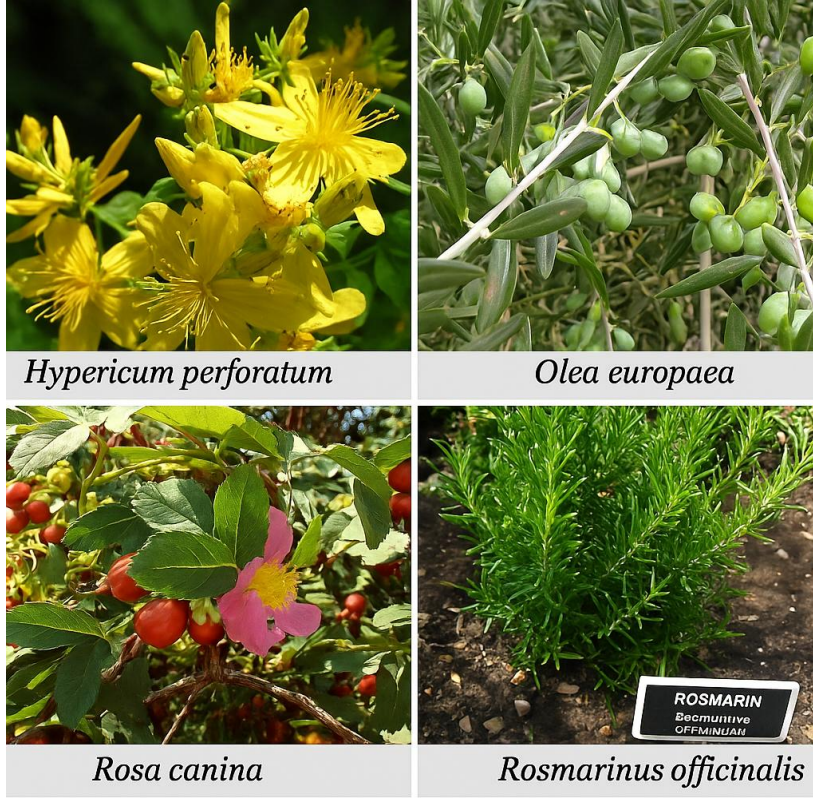
atfedilir. Özellikle antioksidan ve anti-inflamatuar etkileriyle diyabetin komplikasyonlarına karşı potansiyel koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir [66]. *In vivo* araştırmalar, *Hypericum perforatum* ekstrelerinin yağ dokusunda termogenezi uyarabileceğini, enflamatuar sinyal yollarını inhibe edebileceğini ve pankreas beta hücrelerinin erken ölümünü geciktirebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, pre-diyabeti tedavi etme ve nöropatik ağrıyı önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir [67]. STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmalarda, *Hypericum perforatum* ekstresinin (200 mg/kg/gün) kan glukoz seviyelerini düşürdüğü, lipid profilini (total kolesterol ve trigliserit) iyileştirdiği, oksidatif stres belirteçlerini azalttığı ve endojen antioksidan enzim aktivitelerini (SOD, CAT, GPx) artırdığı rapor edilmiştir [68, 69].

***Olea europaea* (Zeytin)**

Olea europaea, özellikle yaprakları ve meyvesinde bulunan oleuropein gibi fenolik bileşikler sayesinde önemli antidiyabetik potansiyele sahip bir bitkidir (Şekil 2). İnsülin duyarlılığını artırıcı, antioksidan, anti-inflamatuar ve hipolipidemik etkilere sahiptir. *In vivo* çalışmalarda, zeytin yaprağı ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda kan glukoz seviyelerini düşürdüğü, insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve lipid profilini düzelttiği gösterilmiştir [70, 71]. Bu etkilerin, alfa-glukozidaz inhibisyonu ve insülin salınımını modüle etme gibi mekanizmalarla da ilişkili olabileceği belirtilmiştir [72]. Obez ve insülin dirençli farelerde zeytin yaprağı ekstresinin, glukoz toleransını iyileştirdiği ve insülin sinyal yollarını aktive ettiği gözlemlenmiştir [73].

***Rosa canina* (Kuşburnu)**

Rosa canina C vitamini, polifenoller ve karotenoidler açısından zengin olup, güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir ve aynı zamanda hipolipidemik etki gösterebilir (Şekil 2). Diyabetik sıçanlarda yapılan *in vivo* bir çalışmada, kuşburnu meyvesi ekstrelerinin kan glukoz seviyelerini düşürdüğü ve antioksidan kapasiteyi artırdığı rapor edilmiştir [74]. Ayrıca, *Rosa canina*'dan izole edilen polisakkaritlerin, diyabeti iyileştirici etkiler gösterdiği ve pankreatik beta hücre büyümesini teşvik edebileceği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gözlemlenmiştir [75]. Diyabetik farelere kuşburnu ekstresi uygulamasının, insülin direncini azalttığı ve karaciğerdeki glukoz metabolizması enzimlerini düzenlediği belirtilmiştir [76].



Şekil 2. Antidiyabetik potansiyele sahip bazı tıbbi bitkilerin morfolojik görünümleri: *Hypericum perforatum* (sarı kantaron), *Olea europaea* (zeytin), *Rosa canina* (kuşburnu) ve *Rosmarinus officinalis* (biberiye).

***Rosmarinus officinalis* (Biberiye)**

Karnosik asit ve karnosol gibi diterpenler ve rosmarinik asit gibi polifenolik bileşikleri içerir. Güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir; insülin duyarlılığını artırıcı ve glukoz metabolizmasını iyileştirici etkileri olabileceği bildirilmiştir [77]. *In vivo* çalışmalarda, *Rosmarinus officinalis*'in (biberiye) hem diyabetik sıçanlarda kan glukoz seviyelerini düşürdüğü ve lipid profilini iyileştirdiği hem de alloksan ile diyabet oluşturulmuş tavşanlarda insülin seviyelerini artırarak glisemiye düşürdüğü ve lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir [77, 78].

Etki Mekanizmaları:

Bitkisel tedaviler, diyabetin yönetimi ve komplikasyonlarının önlenmesinde çok yönlü potansiyel etki mekanizmaları aracılığıyla rol oynayabildikleri bilinmektedir. Bu mekanizmalar genellikle birden fazla fizyolojik yolu hedefleyerek sinerjik etkiler gösterebildikleri kanıtlanmıştır [25, 26, 79]. Başlıca mekanizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tablo 1. Bitkisel tedavilerin başlıca etki mekanizmaları

Etki Mekanizması	Örnek Bitkiler / Bileşikler	Kaynaklar
İnsülin sekresyonunun artırılması	<i>Trigonella foenum-graecum</i> (4-hidroksiizolösün), <i>Momordica charantia</i> (polipeptit-p)	[39, 80]
İnsülin duyarlılığının iyileştirilmesi	<i>Cinnamomum verum</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Olea europaea</i>	[44, 49, 70, 77]
Bağırsak glukoz emiliminin azaltılması	<i>Morus alba</i> , <i>Acacia nilotica</i>	[81, 82]
Hepatik glukoneogenezin baskılanması	<i>Berberis vulgaris</i> (berberin), <i>Silybum marianum</i> (silimarin)	[60, 83]
Antioksidan ve anti-inflamatuar etkiler	<i>Camellia sinensis</i> , <i>Curcuma longa</i> , <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Rosa canina</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Olea europaea</i>	[66, 84–89]
Hipolipidemik etkiler	<i>Allium sativum</i> , <i>Rosa canina</i> , <i>Olea europaea</i>	[38, 70, 88, 90]
Beta hücre koruma ve rejenerasyonu	<i>Gymnema sylvestre</i>	[30, 91]

Bu mekanizmalar, bitkisel tedavilerin diyabet yönetiminde tamamlayıcı bir yaklaşım sunabileceğini ve potansiyel olarak konvansiyonel tedavilerin etkinliğini artırabileceğini göstermektedir.

Diğer Yaklaşımlar

Diyabet yönetiminde, konvansiyonel tedavilere ek olarak çeşitli tamamlayıcı yaklaşımlar da değerlendirilebilmektedir. Düzenli egzersiz, insülin duyarlılığını artırarak, kilo kontrolüne destek sağlayarak ve genel kardiyovasküler sağlığı iyileştirerek diyabetik hayvanlar için önemli faydalar sunmaktadır; bu nedenle uygun egzersiz programlarının oluşturulması kritik öneme sahiptir [6, 7]. Akupunktur bazı araştırmalarda insülin direncini azaltma ve glisemik kontrolü iyileştirme potansiyeli gösterdiği bildirilmiştir, ancak veteriner hekimlikte diyabet tedavisindeki rolünün tam olarak anlaşılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Son olarak, özellikle obez hayvanlarda kilo yönetimi ve kilo kaybı, insülin duyarlılığını kayda değer ölçüde iyileştirebilmektedir ve tedavi olasılığını, özellikle kedi türlerinde, artırabildiği bildirilmiştir [6, 7].

ETKİNLİK VE GÜVENLİK DEĞERLENDİRMESİ

Alternatif ve destekleyici tedavilerin veteriner hekimlikte diyabet yönetimindeki yeri, bilimsel kanıtların gücüne bağlıdır. Bu alandaki çalışmalar genellikle *in vitro* deneyler, hayvan modelleri (çoğunlukla kemirgenler, tavşanlar) ve sınırlı sayıda hedef tür (kedi, köpek) çalışmalarını içermektedir.

In Vitro Çalışmalar: Birçok bitki ekstresinin alfa-glukozidaz, alfa-amilaz gibi karbonhidrat sindirim enzimlerini inhibe etme potansiyeli veya DPPH, Folin-Ciocalteu gibi testlerle antioksidan kapasiteleri *in vitro* olarak gösterilmiştir [84, 92]. Ancak bu çalışmalar bitki ekstrelerinin potansiyel mekanizmaları hakkında bilgi verse de *in vivo* etkinlik hakkında net bilgi vermediği bildirilmiştir.

Hayvan Modelleri: STZ veya alloxan gibi kimyasallarla diyabet indüklenmiş kemirgen modelleri (sıçan, fare) en sık kullanılan modellerdir [12, 20, 38, 84, 93]. Tavşan ve civciv gibi hayvan modellerinin de kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. [91, 94]. Bu çalışmalarda, bitkisel ekstrelerin veya nutrasötiklerin kan glukoz seviyeleri, lipid profili, antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve histopatolojik bulgular üzerindeki etkileri değerlendirilmektedir [12, 84]. Örneğin, polih herbal karışımların STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda hipoglisemik, hipolipidemik ve hepatoprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir [84]. *Aegle marmelos* ekstrelerinin tavşanlarda kan şekerini düşürdüğü ve pankreas beta hücrelerinde rejeneratif değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir [91]. *Prunus mume* ve kolin kombinasyonunun farelerde yağ dokusu ve pankreas üzerinde olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir [95]. Ancak, bu çalışmanın sonuçlarının doğrudan hayvan türlerine (kedi, köpek gibi) genel bir çıkarım yapılmasının mümkün olmadığı belirtilmiştir [8].

Hedef Tür Çalışmaları: Alternatif ve destekleyici diyabet tedavileriyle ilgili randomize, kontrollü klinik çalışmaların hayvan türleri genelinde oldukça kısıtlı olduğu gözlenmektedir [96]. Mevcut kanıtların büyük çoğunluğu vaka raporları, küçük ölçekli çalışmalara dayanmaktadır. Diyet değişikliklerinin (örn. kedi ve köpekte spesifik protein/karbonhidrat/lif dengeleri) ve kilo yönetiminin etkinliği daha iyi belirlenmiştir [6, 18]. Krom ve alfa-lipoik asit gibi nutrasötikler bazı klinisyenler tarafından tercih edildiği bilinse de bunların etkinliğini kesin olarak kanıtlayan büyük ölçekli çalışmalar henüz bulunmamaktadır. SGLT2 inhibitörleri gibi yeni onaylanan oral ilaçlar haricinde, bitkisel tedavilerin genel hayvan popülasyonlarında rutin kullanımı için klinik kanıt henüz yeterli düzeye ulaşmamıştır.

Güvenlik ve Toksikite:

Alternatif tedavilerin doğal olması, her zaman güvenli oldukları anlamına gelmemektedir [27, 97]. Bu alandaki temel endişeler arasında dozaj belirsizliği öne çıkmaktadır. Bunun sebebi olarak birçok bitkisel ürünün standardize edilmemiş olup, aktif bileşen miktarının önemli ölçüde değişebilmesi olarak gösterilmektedir. Bu durum, tutarlı bir dozaj belirlemeyi ve terapötik aralığı saptamayı zorlaştırmaktadır. Yan etkiler ve toksisite potansiyeli, herhangi bir tedavi stratejisinin değerlendirilmesinde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bazı bitkisel ekstreler veya yüksek dozda nutrasötikler, gastrointestinal rahatsızlıklar gibi advers etkilere veya doğrudan toksisiteye neden olabilmektedir (örn. vanadyumun dar bir terapötik aralığı mevcuttur). Ayrıca, bu ürünlerin ilaç etkileşimleri potansiyeli göz ardı edilmemesi gerekmektedir; özellikle insülin veya diğer anti-diyabetik ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipoglisemi riskinin arttığı bilinmektedir. Bir diğer yandan, sitokrom P450 enzimleri gibi metabolik yolları etkileyerek diğer ilaçların farmakokinetikini değiştirebilmektedir. Son olarak, kalite kontrolü eksikliği önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Piyasada bulunan birçok bitkisel ürünün kalitesi, saflığı ve içeriği yeterince denetlenmemekte, bu da ağır metal veya pestisit kontaminasyonu riskini beraberinde getirmektedir. Bu faktörler göz önüne

alındığında, alternatif ve destekleyici tedavilerin kullanımının bir veteriner hekimin bilgi ve denetimi altında gerçekleştirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır. Hayvanlarda yürütülen toksisite çalışmaları (örn. *Orthosiphon stamineus* ile yapılan çalışmalar, güvenlik profilini anlamak için değerli olsa da tek başına rutin klinik kullanım için yeterli kanıt sağlayamadığı öne sürülmüştür [96, 98].

SONUÇ ve TARTIŞMA

Veteriner hekimlikte diabetes mellitus, yönetimi zorluklar içeren kronik bir hastalıktır. Konvansiyonel tedaviler temel yaklaşım olmaya devam ederken, fitoterapi ve nutrasötikler gibi alternatif ve destekleyici stratejiler, potansiyel faydaları nedeniyle giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Birçok bitki ve doğal bileşiğin *in vitro* ve hayvan modellerinde umut verici anti-diyabetik, antioksidan ve hipolipidemik etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Ancak, bu bulguların kedi ve köpeklerdeki klinik etkinlik ve güvenlik verilerine aktarılması için daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle veteriner klinik uygulamalarında, standart tedavilerin yerini almak yerine tamamlayıcı bir seçenek olarak düşünülmesi, fitoterapötik ürünler yalnızca kanıta dayalı veriler ışığında ve veteriner hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

Ayrıca, ürünlerin standardizasyonu, dozaj protokollerinin belirlenmesi ve potansiyel ilaç etkileşimlerinin netleştirilmesi, pratik uygulamada göz önünde bulundurulması gereken kritik konulardır. Klinik düzeyde, özellikle obeziteye eşlik eden tip 2 diyabet vakalarında insülin duyarlılığını artırıcı bitkisel desteklerin fayda sağlayabileceği, ancak her hastada bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın zorunlu olduğu vurgulanmalıdır.

Bu alandaki araştırmaların ilerlemesiyle birlikte, gelecekte veteriner diyabet yönetiminde daha bütünleşmiş, güvenli ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlanacağı öngörülmektedir.

REFERANSLAR

- [1] Khurshed, R., Singh, S. K., Wadhwa, S., Kapoor, B., Gulati, M., Kumar, R., Dua, K. (2019): Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. *European Journal of Pharmacology* 862: 172625.
- [2] Andrade, C., Gomes, N. G. M., Duangsrissai, S., Andrade, P. B., Pereira, D. M., Valentão, P. (2020): Medicinal plants utilized in Thai Traditional Medicine for diabetes treatment: Ethnobotanical surveys, scientific evidence and phytochemicals. *Journal of Ethnopharmacology* 263: 113177.
- [3] Choudhury, H., Kumar, S., Gorain, B., Pandey, M., Chatterjee, S. K., & Pal, J. (2018a). Role of medicinal plants in management of diabetes mellitus and its complications: A review. *Journal of Herbal Medicine* 14: 46-56.
- [4] Gilor, C., Niessen, S. J. M., Furrow, E., DiBartola, S. P. (2016a). What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30: 927-940.
- [5] Hoening, M. (2014): Carbohydrate Metabolism and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats. In A. C. Normal & D. R. Robert (ed.) *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, Elsevier Saunders, Illinois, USA.
- [6] Sparkes, A. H., Chair, P., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Harvey, A., Hoenig, M., Peterson, M. E., Reusch, C. E., Taylor, S., Rosenberg, D. (2015): ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17: 235-250.

- [7] Laflamme, D. P. (2005): Nutrition for aging cats and dogs and the importance of body condition. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 35: 713-742.
- [8] Kleinert, M., Clemmensen, C., Hofmann, S. M., Moore, M. C., Renner, S., Woods, S. C., Tschöp, M. H. (2018). Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 14: 140-162.
- [9] Cook, A.K., Behrend, E. (2024): SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 48: 19-30.
- [10] Jena, G. R. (2016): Prevalence, clinico-biochemical and therapeutics of diabetes mellitus in dogs. (PhD Thesis). Orissa University of Agriculture and Technology, Bhubaneswar, India.
- [11] Niaz, K., Makbul, F., Han, F., Hassan, F. I., Momtaz, S., Abdollahi, M. (2018): Incidence of diabetes and its association with pancreatic diseases and ketoacidosis in dogs, cats, and a few wild animals compared to therapeutic approaches. *Veterinary World* 11: 410
- [12] Majhi, S., Singh, L., Verma, M., Chauhan, I., Sharma, M. (2022a): In-vivo evaluation and formulation development of polyherbal extract in streptozotocin-induced diabetic rat. *Phytomedicine Plus* 2: 100337.
- [13] Gilor, C., Rudinsky, A.J., Hall, M.J. (2016b): Glucagon-like peptide-1-based treatments in feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18: 541-547.
- [14] Nelson, R. W. (1996): Treatment of diabetes mellitus in dogs and cats. *Veterinary Quarterly* 18: 27-29.
- [15] Tardo, A. M., Fleeman, L. M., Fracassi, F., Berg, A. S., Guarino, A. L., Gilor, C. (2024): A dose titration protocol for once-daily insulin glargine 300 U/mL for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 38: 2120-2128.
- [16] Hoelmkjaer, K.M., Spodsberg, E.M., Bjornvad, C.R. (2015): Insulin detemir treatment in diabetic cats in a practice setting. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17: 144-151.
- [17] Hulsebosch, S.E., Pires, J., Bannasch, M.J., Chen, C., Duran-Struuck, R., Hinder, M., Kirk, C.A., Gilor, C. (2022): Ultra-long-acting recombinant insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 36: 1211-1219.
- [18] Elliott, K.F., Rand, J.S., Fleeman, L.M., Morton, J.M., Litster, A.L., Biourge, V.C., Sunvold, G.D. (2012): A diet lower in digestible carbohydrate results in lower postprandial glucose concentrations compared with a traditional canine diabetes diet and an adult maintenance diet in healthy dogs. *Research in Veterinary Science* 93: 288-295.
- [19] Carciofi, A.C., Takakura, F.S., de-Oliveira, L.D., Teshima, E., Jeremias, J.T., Brunetto, M.A., Prada, F. (2008): Effects of six carbohydrate sources on dog diet digestibility and post-prandial glucose and insulin response. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92: 326-336.
- [20] Setiyorini, E., Qomaruddin, M. B., Wibisono, S., Juwariah, T., Setyowati, A., Wulandari, N. A., Sari, L. T (2022): Complementary and alternative medicine for glycemic control of diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of Public Health Research* 11: 22799036221106582.
- [21] Yoon, G., Kwong, R. Y., Chien, D., Hwang, P. M. (2007): Metformin in the treatment of obesity in dogs: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 903-908.
- [22] Zini, E., Hafner, M., Osto, M., Franchini, M., Ackermann, M., Lutz, T. A., Reusch, C. E. (2010): Predictors of clinical remission in cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24: 1314-1321.
- [23] Tinworth, K. D., Harris, P. A., Sillence, M. N., Noble, G. K. (2010): Potential treatments for insulin resistance in the horse: A comparative multi-species review. *The Veterinary Journal* 186: 282-291.
- [24] Zeugswetter, F., Pagitz, M. (2009): Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice* 50: 4-8.
- [25] Choudhury, H., Pandey, M., Hua, C.K., Mun, C.S., Jing, J.K., Kong, L., Ern, L.Y., Ashraf, N.A., Kit, S.W., Yee, T.S., Pichika, M.R., Gorain, B., Kesharwani, P. (2018b):

- An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8: 361-376.
- [26] Gushiken, L.F., Beserra, F.P., Rozza, A.L., Bérigamo, P.L., Bérigamo, D.A., Pellizzon, C.H. (2016): Chemical and Biological Aspects of Extracts from Medicinal Plants with Antidiabetic Effects. *The Review of Diabetic Studies* 13: 82–97.
- [27] Khan, W., Zahiruddin, S., Ahmad, S. (2020): Diabetes-associated complications and some Indian traditional plants used for its management. *Studies in Natural Products Chemistry* 66: 117-155.
- [28] Tran, N., Pham, B., Le, L. (2020): Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. *Biology* 9: 252.
- [29] Patel, S. S., Shah, R. S., Goyal, R. K. (2012): Antidiabetic activity of *Gymnema sylvestre* leaves extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Natural Remedies* 12: 8-15.
- [30] Shanmugasundaram, E. R., Rajeswari, G., Baskaran, K., Kumar, B. R., Shanmugasundaram, K. R., Ahmath, K. A. (1990): Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of hyperglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology* 30: 281-294.
- [31] Al-Romaiyan, A., King, A. J., Persaud, S. J., Jones, P. M. (2013): A novel extract of *Gymnema sylvestre* improves glucose tolerance in vivo and stimulates insulin secretion and synthesis in vitro. *Phytotherapy Research* 27: 1006-1011.
- [32] Kumar, S. N., Mani, U. V., Mani, I. (2010): An open label study on the supplementation of *Gymnema sylvestre* in type 2 diabetics. *Journal of Dietary Supplements* 7: 273-282.
- [33] Khan, F., Sarker, M. M. R., Ming, L. C., Mohamed, I. N., Zhao, C., Sheikh, B. Y., Rashid, M. A. (2019): Comprehensive review on phytochemicals, pharmacological and clinical potentials of *Gymnema sylvestre*. *Frontiers in Pharmacology* 10: 1223.
- [34] Liu, Z., Gong, J., Huang, W., Lu, F., Dong, H. (2021): The effect of *Momordica charantia* in the treatment of diabetes mellitus: A review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021: 3796265.
- [35] Raman, A., Lau, C. (1996): Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L.(Cucurbitaceae). *Phytomedicine* 2: 349-362.
- [36] Gupta, V. (2013): Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 17: 413-421.
- [37] Xue, W. L., Li, X. S., Zhang, R. J. (2007): Effect of fenugreek on blood glucose and insulin in alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 110: 441-446.
- [38] Singhal, S., Rathore, A. S., Lohar, V., Dave, R., Dave, J. (2014): Pharmacological evaluation of “sugar remedy,” a polyherbal formulation, on streptozotocin-induced diabetic mellitus in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 4: 189-195.
- [39] Basch, E., Ulbricht, C., Kuo, G., Szapary, P., Smith, M. (2003): Therapeutic applications of fenugreek. *Alternative Medicine Review* 8: 20-27.
- [40] Sharma, R. D., Raghuram, T. C., Rao, N. S. (1990): Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in type I diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition* 44: 301-306.
- [41] Vats, V., Grover, J. K., Rathi, S. S. (2002): Evaluation of anti-hyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn, *Ocimum sanctum* Linn and *Pterocarpus marsupium* Linn in normal and alloxanized diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 79: 95-100.
- [42] Pradeep, S. R., Barman, S., Srinivasan, K. (2019): Attenuation of diabetic nephropathy by dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and onion (*Allium cepa*) via suppression of glucose transporters and renin-angiotensin system. *Nutrition* 67: 110543.
- [43] Bahmani, M., Shirzad, H., Mirhosseini, M., Mesripour, A., Rafieian-Kopaei, M. (2016): A review on ethnobotanical and therapeutic uses of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L). *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative medicine*, 21: 53-62.

- [44] Visuvanathan, T., Than, L. T. L., Stanslas, J., Chew, S. Y., Vellasamy, S. (2022): Revisiting *Trigonella foenum-graecum* L.: pharmacology and therapeutic potentialities. *Plants* 11: 1450.
- [45] Anderson, R. A., Broadhurst, C. L., Polansky, M. M., Schmidt, W. F., Miura, A., Flanagan, N. P., Graves, D. J. (2004): Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52: 65-70.
- [46] Jarvill-Taylor, K. J., Anderson, R. A., Graves, D. J. (2001): A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of the American College of Nutrition* 20: 327-336.
- [47] Kim, S. H., Hyun, S. H., Choung, S. Y. (2006): Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology* 104: 119-123.
- [48] Sartorius, T., Peter, A., Schulz, N., Drescher, A., Bergheim, I., Machann, J., Hennige, A. M. (2014): Cinnamon extract improves insulin sensitivity in the brain and lowers liver fat in mouse models of obesity. *PloS one* 9: e92358.
- [49] Mahomoodally, M. F. (2013): Traditional medicines in Africa: an appraisal of ten potent African medicinal plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013: 617459.
- [50] Xie, J. T., Mehendale, S. R., Li, X., Quigg, R., Wang, X., Wang, C. Z., Yuan, C. S. (2005): Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1740: 319-325.
- [51] Yang, Z., Wang, D., Li, Y., Zhou, X., Liu, T., Shi, C., Wu, X. (2022): Untargeted metabolomics analysis of the anti-diabetic effect of Red ginseng extract in Type 2 diabetes Mellitus rats based on UHPLC-MS/MS. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 146: 112495.
- [52] Attele, A. S., Zhou, Y. P., Xie, J. T., Efferth, T., Wang, G., Zhang, S., Yuan, C. S. (2002): Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes* 51: 1851-1858.
- [53] Yuan, H. D., Chung, S. H. (2010): Protective effects of fermented ginseng on streptozotocin-induced pancreatic β -cell damage through inhibition of NF- κ B. *International Journal of Molecular Medicine* 25: 53-58.
- [54] Shen, L., Qi, J., He, J. (2018): Ginsenoside Rb2 promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via AKT-dependent mechanisms. *Molecules* 23: 29425748.
- [55] Yin, J., Xing, H., Ye, J. (2002): Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 51: 1528-1532.
- [56] Kong, W. J., Zhang, H., Song, D. Q., Xue, R., Zhao, W., Wei, J., Jiang, J. D. (2009): Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism* 58: 109-119.
- [57] Raut, N. A., Dhore, P. W., Saoji, S. D., Kokare, D. M. (2016): Selected bioactive natural products for diabetes mellitus. *Studies in Natural Products Chemistry* 48: 287-322.
- [58] Lee, Y. S., Kim, W. S., Kim, K. H., Yoon, M. J., Cho, H. J., Shen, Y., Kim, J. B. (2006): Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 55: 2256-2264.
- [59] Yin, J., Zhang, J., Ye, J. (2008): Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 292: 177-183.
- [60] Zhou, L., Wang, X., Shao, L., Yang, Y., Shang, W., Yuan, G., Jiang, B., Li, F., Tang, J., Jing, H., Chen, M. (2008): Berberine Acutely Inhibits Insulin Secretion from β -Cells through 3',5'-Cyclic Adenosine 5'-Monophosphate Signaling Pathway. *Endocrinology* 149: 4510-4519.
- [61] Mathew, P. T., Augusti, K. T. (1975). Hypoglycaemic effects of onion, *Allium cepa* Linn. on diabetes mellitus-a preliminary report. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 19: 213-217.

- [62] Thomson, M., Alnaqeeb, M. A., Bordia, T., Al-Hassan, J. M., Afzal, M., Ali, M. (1998): Effects of aqueous extract of onion on the liver and lung of rats. *Journal of Ethnopharmacology* 61: 91-99.
- [63] Ohaeri, O. C. (2001). Effect of garlic oil on the levels of various enzymes in the serum and tissue of streptozotocin diabetic rats. *Bioscience Reports* 21: 19-24.
- [64] Eidi, A., Eidi, M., Esmaili, R. (2006): Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 13: 624-629.
- [65] Ojieh, A. E., Adegor, E. C., Okolo, A. C., Lawrence, E. O., Njoku, I. P., Onyekpe, C. U. (2015): Hypoglycemic and hypolipidaemic effect of *Allium cepa* in streptozotocin-induced diabetes. *International Journal of Science and Engineering* 6: 23-29.
- [66] Theodorakopoulou, A., Pylarinou, I., Anastasiou, I. A., Tentolouris, N. (2025). The Putative Antidiabetic Effect of *Hypericum perforatum* on Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 26: 354.
- [67] Novelli, M., Masiello, P., Beffy, P., Menegazzi, M. (2020): Protective role of St. John's wort and its components hyperforin and hypericin against diabetes through inhibition of inflammatory signaling: Evidence from in vitro and in vivo studies. *International Journal of Molecular Sciences* 21: 8108.
- [68] Arokiyaraj, S., Balamurugan, R., Augustian, P. (2011): Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 1: 386-390.
- [69] Ibaokurgil, F., Yildirim, B. A., Yildirim, S. (2022): Effects of *Hypericum scabrum* L. essential oil on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 41: 137-144.
- [70] De Bock, M., Derraik, J. G. B., Brennan, C. M., Biggs, J. B., Morgan, P. E., Hodgkinson, S. C., Cutfield, W. S. (2013): Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One* 8: e57622.
- [71] Jemai, H., El Feki, A., Sayadi, S. (2009): Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57: 8798-8804.
- [72] Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A. D. R. J., Del Rio, J. A. (2000): Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chemistry* 68: 457-462.
- [73] Poudyal, H., Campbell, F., Brown, L. (2010): Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats 1-3. *The Journal of Nutrition* 140: 946-953.
- [74] Bahrami, G., Izadi, B., Miraghaee, S. S., Mohammadi, B., Hatami, R., Sajadimajd, S., Batooei, N. (2021): Antidiabetic potential of the isolated fractions from the plants of Rosaceae family in streptozotocin-induced diabetic rats. *Research in Pharmaceutical Sciences* 16: 505-515.
- [75] Taheripak, G., Mohammadi-Noorani, A., Asghari, G. (2022): Notch signaling-induced cyclin d1 in diabetes ameliorating effects of the isolated polysaccharide from *Rosa canina*: In vitro and in vivo studies. *Cell Biochemistry and Function* 40: 935-945.
- [76] Chrubasik, C., Roufogalis, B. D., Müller-Ladner, U., Chrubasik, S. (2008): A systematic review on the *Rosa canina* effect and efficacy profiles. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 22: 725-733.
- [77] Bakırel, T., Bakırel, U., Keleş, O. Ü., Ülgen, S. G., Yardibi, H. (2008): In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 116: 64-73.
- [78] Ramadan, K. S., Khalil, O. A., Danial, E. N., Alnahdi, H. S., Ayaz, N. O. (2013): Hypoglycemic and hepatoprotective activity of *Rosmarinus officinalis* extract in diabetic rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 69: 779-783.

- [79] Benjamin, M. A. Z., Mokhtar, R. A. M., Iqbal, M., Abdullah, A., Azizah, R., Sulistyorini, L., Zakaria, Z. A. (2024): Medicinal plants of Southeast Asia with anti- α -glucosidase activity as potential source for type-2 diabetes mellitus treatment. *Journal of Ethnopharmacology* 330: 118239.
- [80] Marles, R. J., Farnsworth, N. R. (1995): Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2: 137-189.
- [81] Kimura, T., Nakagawa, K., Kubota, H., Kojima, Y., Goto, Y., Yamagishi, K., Oikawa, S. (2007): Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55: 5869-5874.
- [82] Asad, M., Aslam, M., Munir, T. A., Nadeem, A. (2011): Effect of *Acacia nilotica* leaves extract on hyperglycaemia, lipid profile and platelet aggregation in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad* 23: 3-7.
- [83] Stolf, A. M., Cardoso, C. C., Acco, A. (2017): Effects of silymarin on diabetes mellitus complications: a review. *Phytotherapy Research* 31: 366-374.
- [84] Petrović, A., Madić, V., Stojanović, G., Zlatanović, I., Zlatković, B., Vasiljević, P., Đorđević, L. (2024): Antidiabetic effects of polyherbal mixture made of *Centaurium erythraea*, *Cichorium intybus* and *Potentilla erecta*. *Journal of Ethnopharmacology* 319: 117032.
- [85] Salehi, B., Ata, A., V. Anil Kumar, N., Sharopov, F., Ramirez-Alarcon, K., Ruiz-Ortega, A., Sharifi-Rad, J. (2019): Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules* 9: 551.
- [86] Khan, N., Mukhtar, H. (2018): Tea Polyphenols in Promotion of Human Health. *Nutrients* 11: 39.
- [87] Pivari, F., Mingione, A., Brasacchio, C., Soldati, L. (2019): Curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment. *Nutrients* 11: 1837.
- [88] Khazaei, M. K. M. R., Khazaei, M. R., & Pazhouhi, M. (2020): An overview of therapeutic potentials of *Rosa canina*: A traditionally valuable herb. *WCRJ* 7: e1580.
- [89] Juhás, Š., Bukovská, A., Čikoš, Š., Czikková, S., Fabian, D., Koppel, J. (2009). Anti-inflammatory effects of *Rosmarinus officinalis* essential oil in mice. *Acta Veterinaria Brno* 78: 121-127.
- [90] Warshafsky, S., Kamer, R. S., Sivak, S. L. (1993): Effect of garlic on total serum cholesterol: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 119: 599-605.
- [91] Arumugam, S., Kavimani, S., Kadalmani, B., Ahmed, A.B., Akbar, M.A., Rao, M.V. (2008): Antidiabetic activity of leaf and callus extracts of *Aegle marmelos* in rabbit. *ScienceAsia* 34: 317-321.
- [92] Lee, J., Noh, S., Lim, S., & Kim, B. (2021): Plant extracts for type 2 diabetes: From traditional medicine to modern drug discovery. *Antioxidants* 10: 81.
- [93] Lokman, E. F., Saparuddin, F., Muhammad, H., Omar, M. H., Zulkapli, A. (2019): *Orthosiphon stamineus* as a potential antidiabetic drug in maternal hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Integrative Medicine Research* 8: 173-179.
- [94] Datar, S.P., Bhone, R.R. (2011): Modeling Chick to Assess Diabetes Pathogenesis and Treatment. *The Review of Diabetic Studies* 8: 243–253.
- [95] Sagiadinou, E. C., Karavia, E. A., Xepapadaki, E., Zvintzou, E., Hatziri, A., Karampela, D. S., Kypreos, K. E. (2022). Benefits of a fixed-dose combination of standardized *P. mume* extract with choline on adipose tissue mitochondrial metabolic activity and pancreatic β -islet secretory capacity in mice. *Phytomedicine Plus* 2: 100317.
- [96] Pandey, A., Tripathi, P., Pandey, R., Srivatava, R., Goswami, S. (2011): Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 3: 504-512.
- [97] Nabi, F., Shi, D., Wu, Q., & Baloch, D. M. (2023). Treatment of animal diseases with veterinary phytotherapy. *Frontiers in Veterinary Science* 10: 1171987.

- [98] Yam, M. F., Lim, C. P., Fung Ang, L., Por, L. Y., Wong, S. T., Asmawi, M. Z., Ahmad, M. (2013): Antioxidant and toxicity studies of 50% methanolic extract of *Orthosiphon stamineus* Benth. *BioMed Research International*, 2013: 351602.