TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA DENEYSEL DİYABETİK NEFROPATİDE ORİGANUM MAJORANA'NIN ETKİLERİ

ALİCAN ÇAKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI ADI

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. KÜBRA ELÇİOĞLU

2019-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA DENEYSEL DİYABETİK NEFROPATİDE ORİGANUM MAJORANA'NIN ETKİLERİ

ALİCAN ÇAKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI ADI

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. KÜBRA ELÇİOĞLU

2019-İSTANBUL

TEZ ONAYI

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Alican ÇAKAR

II. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana doğru bilgi ve yönlendirmeleri sağlayarak çalışmamı tamamlamamda her anlamda ve her aşamada çok büyük katkısı olan değerli danışmanım Prof. Dr. H. Kübra Elçioğlu'na,

Mesleki anlamda desteğini esirgemeyen ve pozitif yaklaşımıyla beni cesaretlendiren değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent Kabasakal'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Göksel Şener ve Prof. Dr. Feyza Arıcıoğlu'na,

Çalışmalarım sırasında destek olan kıymetli arkadaşlarım Arş.Gör.Dr. Muhammet Emin Çam, Arş. Gör. Büşra Ertaş, Arş. Gör. Ayşenur Hazar Yavuz, Arş. Gör. Gökhan Ünal, Arş. Gör. Ceren Şahin ve Ecz. A. Eda Acar'a,

Çalışmalarımın tüm safhalarında benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan kıymetli çalışma arkadaşım Oğuzhan Aydemir'e,

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan ve yaşamımın her alanında desteğini hissettiğim annem Naziker Çakar, babam Ramazan Çakar, abim Sercan Çakar ve kardeşim B. Burakcan Çakar'a,

III. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. BEYAN i

II. TEŞEKKÜR ii

III. İÇİNDEKİLER iii

IV. KISALTMALAR vi

V. TABLOLAR LİSTESİ ix

VI. ŞEKİLLER LİSTESİ x

1. ÖZET 1

2. SUMMARY 2

3. GİRİŞ ve AMAÇ 3

3.1. Amaç ve Kapsam 3

4. GENEL BİLGİLER 5

4.1. Diabetes Mellitus 5

4.1.1. Tanımı 5

4.1.2. Prevalansı 5

4.1.3. Ekonomik yükü 6

4.1.4. Tanısı ve sınıflandırması 7

4.1.5. Patofizyolojisi 13

4.1.5.1. Tip 1 diabetes mellitus 13

4.1.5.2. Tip 2 Diabetes mellitus 15

4.1.6. Diabetes mellitusun komplikasyonları 21

4.1.6.1. Diyabetik nefropati 23

4.1.7. Diabetes mellitusun tedavisi 28

4.1.7.1. Tıbbi beslenme tedavisi 29

4.1.7.2. Egzersiz ve fiziksel aktivite 29

4.1.7.3. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar 30

4.1.7.3.1. İnsülin tedavisi 30

4.1.7.3.2. Oral antidiyabetikler 30
4.1.7.3.3. α-glukozidaz inhibitörleri 32
4.1.8. Diyabet hayvan modelleri 32
4.1.8.1. T1DM modelleri 33
4.1.8.1.1. Spontan T1DM modelleri 33
4.1.8.1.2. Kimyasal olarak oluşturulan T1DM modelleri 34
4.1.8.1.3. Virüslerle oluşturulan T1DM modelleri 35
4.1.8.1.4. Transgenik T1DM modelleri 35
4.1.8.2. T2DM modelleri 35
4.1.8.2.1. Spontan T2DM'nin obez kemirgen modelleri 36
4.1.8.2.2. Spontan T2DM'nin obez olmayan kemirgen modelleri 38
4.1.8.2.3. Kimyasal ve cerrahi yolla oluşturulan T2DM hayvan modelleri 38
4.2. *Origanum majorana* 39
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER 42
5.1. Bitki Materyali ve Ekstrelerinin Hazırlanması 42
5.2. Deney Hayvanları 42
5.2.1. Streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulması 42
5.2.2. Deney grupları 43
5.3. Dokuların Hazırlanışı ve Deney Protokolü 43
5.4. Biyokimyasal Analizler 44
5.4.1. Serumda yapılacak biyokimyasal analizler 44
5.4.1.1. Serumda ELISA testi yapılışı 44
5.4.1.1.1. Standart solüsyonların, substratların ve örneklerin hazırlanması 45
5.4.1.1.2. Yıkama işlemi 46
5.4.1.1.3. Substratların eklenmesi 46
5.4.1.1.4. Durdurma ve okuma işlemi 46
5.4.2. Dokuda yapılacak biyokimyasal analizler 46
5.5. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar 47
5.6. İstatistiksel Değerlendirme 48
6. BULGULAR 49
6.1. Origanum majorana'nın Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi 49
6.2. Origanum majorana'nın Kan Glukoz Seviyeleri Üzerine Etkisi 49

6.3. Origanum majorana'nın Serum ALT ve AST Seviyeleri Üzerine Etkisi 50
6.4. Origanum majorana'nın Serum Kreatinin Seviyeleri Üzerine Etkisi 52
6.5. Origanum majorana'nın GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkisi 53
6.6. Origanum majorana'nın VEGF Seviyeleri Üzerine Etkisi 56
7. TARTIŞMA VE SONUÇ 57
8. KAYNAKLAR 62
9. EKLER 67
9.1. Ek-1 67
9.2. Ek-2 68
10. ÖZGEÇMİŞ 70

IV. KISALTMALAR

A1C : Glikozillenmiş hemoglobin A1c

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AGİ : α-glukozidaz inhibitörleri

ALP : Alkalin fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

APG : Açlık plazma glukozu

AST : Aspartat aminotransferaz

BAG : Bozulmuş açlık glukozu

BB : Bio-Breeding

BGT : Bozulmuş glukoz toleransı

CCl4 : Karbon tetraklorür

Cdc42 : Hücre bölünme döngüsü 42 proteini

CML : N(karboksimetil)lizin

CTGF : Bağ doku büyüme faktörü

DAG : Diaçilgliserol

DKA : Diyabetik ketoasidoz

DN : Diyabetik nefropati

ECM : Hücre dışı matriks

ELISA : Enzim bağlı immünosobent tahlil

ESRD : Son evre böbrek hastalığı

GAD : Glutamik asit dekarboksilaz

GFAT : Glutamin-fruktoz-6-fosfat amidotransferaz

GGT : Gama glutamil transpeptidaz

GIP : Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid

GLP-1 : Glukagon benzeri peptid-1

GSH : Glutatyon

HGP : Hepatik glukoz üretimi

HHD : Hiperosmolar hiperglisemik durum

HNF : Hepatosit nükleer faktör

IAA : İnsülin otoantikorları

IBDM : İnsülin bağımlı diabetes mellitus

ICCA : Adacık hücresi sitoplazmik antikorları

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

i.p. : İntraperitonal

İGÜ : İleri glikasyon son ürünleri

KAH : Koroner arter hastalığı

KBrO3 : Potasyum Bromat

KDP : Komedo Diabetes Prone

LETL : Long Evans Tokushima Lean

MDA : Malondialdehit

MeOH : Metil alkol

MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NOD : Obez olmayan diyabetik

OAD : Oral antidiyabetik ilaçlar

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

p.o. : Oral yol

PAH : Periferik arter hastalığı

PDGF : Trombosit kökenli büyüme faktörü

PG : Plazma glukoz

PKC : Protein kinaz C

RİGÜ : Renal ileri glikasyon son ürünleri

ROS : Reaktif oksijen türleri

SD : Sprague-Dawley

SDBH : Son dönem böbrek hastalığı

SDH : Sorbitol dehidrojenaz

SDS : Sodyum dodesil sülfat

SGOT : Serum glutamik oksaloasetik transaminaz

SGPT : Serum glutamik pirüvik transaminaz

STZ : Streptozotosin

T1DM : Tip 1 diyabet

T2DM : Tip 2 diyabet

VEGF : Vasküler endotel büyüme faktörü

V. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2. Prediyabetin tanı kriterleri

Tablo 3. Gestasyonel diyabet için tarama ve tanı kriterleri

Tablo 4. Tip 1 diyabetli hastaların klinik özellikleri

Tablo 5. Tip 2 diyabetli hastaların klinik özellikleri

Tablo 6. Anti-hiperglisemik ilaçlar ve etki mekanizmaları

Tablo 7. Standart ve örneklerin kuyulara eklenmesi

Tablo 8. Origanum majorana'nın vücut ağırlığı üzerine etkisi

Tablo 9. Origanum majorana'nın kan glukoz seviyeleri üzerine etkisi

VI. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Diyabetli yetişkinler tarafından yapılan toplam sağlık harcamaları

Şekil 2. Tip 1 diyabetin patogenezi

Şekil 3. Adacık β-hücreleri ve insülin duyarlı dokular arasındaki geri besleme döngüsü

Şekil 4. Ominous octet: T2DM gelişimine yol açan 8 patofizyolojik defekt

Şekil 5. Obezite ve T2DM gelişiminde genlerin ve çevrenin rolü

Şekil 6. Diyabetli hastalarda gözlenen diyabet ile ilişkili komplikasyonların prevalansı. Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi (NHANES)

Şekil 7. Hipergliseminin neden olduğu hücresel hasarın birleştirici mekanizmasının elemanlarının şematik gösterimi

Şekil 8. İGÜ'lerin etkileri.

Şekil 9. Origanum majorana'nın kan glukoz seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 10. Origanum majorana'nın serum ALT seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 10. Origanum majorana'nın serum AST seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 11. Origanum majorana'nın serum Kreatinin seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 12. Origanum majorana'nın karaciğer dokusundaki GSH seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 13. Origanum majorana'nın karaciğer dokusundaki MDA seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 14. Origanum majorana'nın böbrek dokusundaki GSH seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 15. Origanum majorana'nın böbrek dokusundaki MDA seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 16. Origanum majorana'nın böbrek dokusundaki VEGF seviyeleri üzerine etkisi.

Sıçanlarda Deneysel Diyabetik Nefropatide Origanum Majorana'nın Etkileri

Öğrencinin Adı: Alican Çakar

Danışmanı: Prof. Dr. Hatice Kübra Elçioğlu

Anabilim Dalı: Farmakoloji (ECZ)

1. ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus insülin sentezinde azalma ve/veya insülin direnci nedeniyle kan şekerinde artma ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında biyokimyasal parametreler değerlendirilmiş, *Origanum majorana* bitkisinin bu parametrelerde oluşabilecek değişikliklere karşı koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 300-400 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar kontrol, diyabet ve diyabet+*Origanum majorana* olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki sıçanlara i.p. sitrat tamponu uygulandı. Diyabet ve diyabet+*Origanum majorana* grubundaki sıçanlara streptozotosin (STZ) 60 mg/kg dozda i.p. uyguldı. 48 saat sonra kan glukoz değerleri 200 mg/dL'den yüksek olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi. Üçüncü gruba 200 mg/kg Origanum ekstresi 6 hafta süre ile her gün p.o. yolla uygulandı.

Bulgular: Serumda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve kreatinin değerleri ölçüldü. Böbrek ve karaciğer dokularında ise malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) değerlerine bakıldı. Ayrıca böbrekte vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) değerleri incelendi. AST, ALT, kreatinin, VEGF ve MDA değerlerinin diyabet grubunda arttığı, *Origanum majorana* tedavisi ile anlamlı olarak azaldığı bulundu. GSH değerleri diyabet grubunda azalırken, *Origanum majorana* uygulaması bu değerlerde anlamlı bir artış meydana getirdi.

Sonuç: *Origanum majorana*'nın serumda ve dokularda oluşan oksidan hasarı önleyerek diyabette gelişebilecek nefropatiye karşı koruyucu etki göstereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diyabet, karaciğer, böbrek, Origanum majorana, nefropati

Effects of Origanum Majorana on Experimental Diabetic Nephropathy in Rats

Student's Name: Alican Çakar

Supervisor : Prof. Dr. Hatice Kübra Elçioğlu

Department: Pharmacology

2. SUMMARY

Aim: Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by decreased insulin synthesis or increased blood sugar due to insulin resistance. In this study, we aimed to investigate the protective role of Origanum majorana on biochemical parameters of rats that induced by streptozotocin (STZ).

Materials and Methods: Male Sprague-Dawley (SD) rats weighing 300-400 g were used. Rats were divided into 3 groups as control, diabetes and diabetes + *origanum majorana*. Citrate buffer was used i.p. in the control group. Diabetes was induced by STZ at a dose of 60 mg/kg i.p. After 48 hours, rats with blood glucose values higher than 200 mg / dL were considered diabetic. Diabetic rats were divided into two groups. While the first group was not treated, the second group received 200 mg/kg Origanum extract for 6 weeks.

Results: In this study, Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT) and Creatinine values were measured in serum. Malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels were measured in kidney and liver tissues. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) values were also evaluated in renal tissue. It was found that AST, ALT and Creatinine values increased in diabetes and decreased significantly in treatment group. MDA levels were increased and GSH values were decreased in diabetes. Origanum majorana treatment decreased lipid peroxidation and resulted in a significant increase in GSH levels. The increase in VEGF values in the diabetes group decreased in the treatment group.

Conclusion: Our findings show that *Origanum majorana* treatment has protective effect against nephropathy in diabetes by preventing oxidative damage.

Keywords: Diabetes mellitus, liver, kidney, Origanum majorana, nephropathy

3. GİRİŞ ve AMAÇ

3.1. Amaç ve Kapsam

Diabetes mellitus insülin sentezinde azalma veya insülin direnci nedeniyle kan şekerinde artma ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, 2010'da 285 milyon insan olan prevalansının 2030'da yaklaşık %50 oranında artış gözlenerek 439 milyona yükseleceği tahmin edilmiştir. Hiperglisemi, NADPH oksidaz aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu indüklemektedir. Bu bağlamda serbest oksijen radikallerinin oluşumunun artması oksidan hasarı tetikleyerek; kardiyomiyopati, gastroenteropati, retinopati, nefropati, nöropati ve erektil disfonksiyon gibi önemli diyabetik komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Diyabetik nefropati (DN) bu komplikasyonların içinde diyabette en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardandır. Esas olarak bazal membran kalınlaşması, mezengial hücrelerin proliferasyonu, proteinüri ve hücre dışı matriks (ECM) artışı ile kendini göstermektedir ve kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen nedeni olduğu ileri sürülmüştür. ABD'de terminal böbrek yetmezliği vakalarının %30'dan fazlasının diyabetik nefropatiden kaynaklanması, diyabet hastalığını önemli bir halk sağlığı sorunu yapmaktadır. Bu nedenle, DN ile ilişkili farklı mekanizmaların açıklanması kronik böbrek yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisi açısından kritik önem taşımaktadır. 2009'da Birleşik Devletler'de tüm son dönem böbrek hastalığı (SDBH) vakalarının % 44'ünün sebebinin diyabetik nefropati olduğu rapor edilmiştir. Her iki diyabet tipi de, SDBH'ye yol açan nefropati insidansının yüksek olması nedeniyle sağlık bakım maliyeti ve mortaliteyi arttırmakta ve diyalizin ve de böbrek transplantasyonunun majör nedenini oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati ile ilişkili bazı faktörler, genetik yatkınlığın etkisi, yüksek glukoz, polyol yolağının aktivasyonu, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, ROS, protein kinaz C yolağının aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinde (İGÜ) artışı ve glomerüler hiperfiltrasyonu kapsamaktadır.

Yurdumuzda kekik adı altında özellikle baharat olarak kullanılan bitkilerin büyük bir kısmı Origanum türleridir. Origanum türlerinin geniş bir kullanılış yelpazesi vardır: sekretolitik, bronkospazmolitik ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle soğuk algınlığı öksürüklerinde; düz kaslar üzerine gevşetici etkileri ile midevi, ağrı

kesici, karminatif olarak; uçucu yağları antiseptik, cilt üzerinde kızartıcı, yakıcı olarak; son yıllarda antioksidan olarak da kullanılmaktadır.

Diyabetik nefropati gelişimine olan yatkınlığın hassas belirteçleri bilinmemektedir ve renal yetmezliğe, progresyona yol açan patojenik moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, diyabetik nefropatiye aracılık eden yeni patojenik faktörlerin ve hedeflenebilen sinyal iletim yolaklarının tanımlanması yeni tedavilerin geliştirilmesi ve hastalık sonuçlarının iyileştirilmesi için kritik önem taşımaktadır. Bizde çalışmamızda hiperglisemi sonucu artan serbest oksijen radikallerinin böbrek ve karaciğer dokusundaki zararlı etkilerine bağlı olarak gelişen hasarda, endemik olarak yetişen *Origanum majorana* ekstrelerinin koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Diabetes Mellitus

4.1.1. Tanımı

Diabetes mellitus insülin üretimi ya da etkisinin tümüyle ya da kısmi eksikliği nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize heterojen bir bozukluklar bütünüdür (Alam ve ark.,2014). Diyabete bağlı ortaya çıkan kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organların uzun süreli hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği ile ilişkilidir (American Diabetes Association, 2014).

4.1.2. Prevalansı

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun Diyabet Atlası'nın 8. Baskısına göre 424,9 milyon diyabetli yetişkine (20-79 yaş) ek olarak, bozulmuş glukoz toleransı olan 352,1 milyon yetişkin bulunmaktadır. 2017 yılında dünya çapında diyabetli birey (18-99 yaş) sayısı 451 milyon iken, 2045 yılında bu sayının 629 milyon olacağı düşünülmektedir.

Cinsiyete göre diyabet dağılımına bakıldığında, yetişkin kadınlar için prevalans %8,4 (203,9 milyon), erkekler için ise %9,1 (221,0 milyon) olarak hesaplanmıştır. Kadınlardaki diyabet prevalansının %9,7'ye, erkeklerdeki diyabet prevalansının %10,0'a yükseleceği beklenmektedir.

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hasta verilerine göre, yüksek gelirli ülkelerdeki diyabetli hastaların %87 - %91'inin Tip 2, %7 - %12' sinin Tip 1 diyabetli olduğu ve %1 - %3'ünün diğer diyabet tiplerine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Çoğu yüksek gelirli ülkelerde, diyabetli çocuk ve ergenlerin çoğunluğunu Tip 1 diyabetin oluşturduğu göze çarpmaktadır.

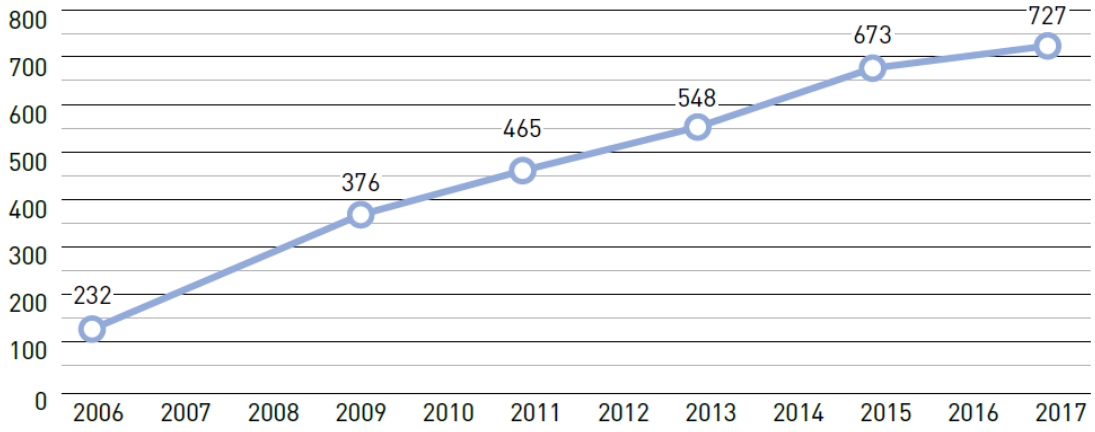
Bu atlastaki diyabetli yetişkin hasta sayısının en yüksek olduğu ilk 10 ülke/bölge verileri incelendiğinde, Türkiye'nin bu sıralamada yer almadığı ve ilk üçte Çin, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri'nin bulunduğu görülmektedir. 2045 yılına dair öngörüler incelendiğinde ise, Türkiye'nin de diyabetli hasta sayısının en yüksek

olduğu ilk 10 ülke arasına gireceği öngörülmektedir (International Diabetes Federation, 2017).

Türkiye'de 2013 yılında sonuçları yayınlanan 20 yaş ve üzeri 26 499 yetişkinin dahil edildiği TURDEP-II çalışmasına göre, diyabet prevalansı %16,5 olarak tespit edilmiştir ve bu oran Türkiye'deki 6,5 milyon yetişkinin diyabetli olduğunu ifade etmektedir. Ayrıca diyabetin görülme sıklığı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. TURDEP-I çalışması (1997-1998) sonuçları ile karşılaştırıldığında, 12 yılda diyabet prevalansının %90, bozulmuş glukoz toleransının %106 oranında arttığı belirlenmiştir (Satman I ve ark.,2013).

4.1.3. Ekonomik yükü

Diyabetle ilişkili komplikasyonlardan dolayı düşen yaşam kalitesi ve erken ölüm ile karakterize olan insan yükünün yanında, diyabet aynı zamanda ülkeler, sağlık sistemleri ve her şeyin ötesinde diyabetli bireyler ve onların aileleri için önemli bir ekonomik etki de yaratmaktadır. 2006 yılında Dünya genelinde yetişkin diyabet hastaları tarafından yapılan sağlık harcamaları 232 milyar ABD doları olarak hesaplanmıştır, bu miktar 2017 yılında 727 milyar ABD dolarına yükselmiştir.



Şekil 1. Diyabetli yetişkinler tarafından yapılan toplam sağlık harcamaları (International Diabetes Federation, 2017).

Maliyeti azaltmak ve optimize bakım sağlamak için süregelen toplum sağlığı stratejilerine ihtiyaç vardır (American Diabetes Association, 2019).

4.1.4. Tanısı ve sınıflandırması

Diyabet 4 etiyolojik kategoride sınıflandırılabilir (American Diabetes Association, 2014);

1. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan β-hücre yıkımı vardır)
    a. İmmün aracılı
    b. İdiyopatik
2. Tip 2 Diyabet (baskın olarak insülin direnci ile beraber seyreden insülin eksikliğinden, baskın olarak salgısal bir bozukluk ile beraber seyreden insülin direncine kadar çeşitlenebilir)
3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri
    a. β-hücre fonsiyonunlarının genetik defekti
        i. MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 α)
        ii. MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 α)
        iii. MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
        iv. MODY'nin diğer çok nadir görülen formları (örn. MODY 4: Kromozom 13, insülin promotör faktör-1; MODY 6: Kromozom 2, *NeuroD1*; MODY 7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz)
        v. Geçici neonatal diyabet (ağırlıklı olarak 6q24'deki ZAC/HYAMI damgalama defekti)
        vi. Kalıcı neonatal diyabet (ağırlıklı olarak β-hücresinin K_{ATP} kanalının Kir6.2 alt ünitesini kodlayan KCNJ11 geni)
        vii. Mitokondriyal DNA
        viii. Diğerleri
    b. İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar
        i. Tip A insülin direnci
        ii. Leprekonizm
        iii. Rabson-Mendenhall sendromu
        iv. Lipoatrofik diyabet
        v. Diğerleri

c. Ekzokrin pankreas hastalıkları
    i. Pankreatit
    ii. Travma / Pankreatektomi
    iii. Neoplazi
    iv. Kistik fibroz
    v. Hemokromatoz
    vi. Fibrokalkulöz Pankreatopati
    vii. Diğerleri
d. Endokrinopatiler
    i. Akromegali
    ii. Cushing sendromu
    iii. Glukagonoma
    iv. Feokromositoma
    v. Hipertiroidi
    vi. Somatostatinoma
    vii. Aldosteronoma
    viii. Diğerleri
e. İlaç veya kimyasal kaynaklı
    i. Vacor
    ii. Pentamidin
    iii. Nikotinik asit
    iv. Glukokortikoidler
    v. Tiroid hormonu
    vi. Diazoksit
    vii. β-adrenerjik agonistler
    viii. Tiyazidler
    ix. Dilantin
    x. γ-interferon
    xi. Diğerleri
f. Enfeksiyonlar
    i. Konjenital kızamıkçık
    ii. Sitomegalovirüs

iii. Diğerleri

g. İmmün aracılı diyabetin nadir görülen formları
   i. "Stiff-man" sendromu
   ii. Anti-insülin reseptör antikorları
   iii. Diğerleri

h. Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
   i. Down sendromu
   ii. Klinefelter sendromu
   iii. Turner sendromu
   iv. Wolfram sendromu
   v. Friedreich ataksisi
   vi. Huntington hastalığı
   vii. Laurence-Moon-Biedl sendromu
   viii. Miyotonik distrofi
   ix. Porfiria
   x. Prader-Willi sendromu
   xi. Diğerleri

4. Gestasyonel diyabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formu)

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1.'de görülmektedir.

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*) (American Diabetes Association,2019; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

	Aşikar DM	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG + BGT**	**DM Riski Yüksek**
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG(**)	≥200 mg/dl	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) Hiperglisemi ya da hiperglisemik kriz semptomları olan hastalarda. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir (NGSP sertifikalı ve DCTT analizine göre standardize edilmiş).

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance).

Genel olarak APG, 75 g'lık OGTT süresince 2. saat PG ve A1C yöntemleri tanı koymak için eşit oranda uygundur. Ancak bu testlerin aynı bireylerde diyabeti kesin olarak tespit etmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (American Diabetes Association,2019). Başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde eşik

değerin üstünde ise diyabet tanısı konulmalıdır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen APG düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha duyarlı ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek gerektirmesi ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

Bazı A1C ölçüm yöntemlerinde hemoglobin varyantları (hemoglobinopatiler) nedeniyle A1C ile PG sonuçları arasında uyumsuzluk görülebilir. Bu durumda diyabet tanısı için karşılıklı etkileşim yapmayan bir A1C ölçüm yöntemi kullanılmalı ya da APG tanı kriteri dikkate alınmalıdır. Ayrıca eritrosit yaşam döngüsünü artıran orak hücreli anemi, gebelik (özellikle II. ve III. trimesterler), hemodiyaliz, yakın zamanda kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi gibi durumlar söz konusu ise yalnızca PG glukoz sonuçlarına göre diyabet tanısı konulmalıdır.

Prediyabet, glukoz seviyeleri diyabet için belirlenen kriterleri karşılamayan ancak normalin üzerinde seyreden bireyler için kullanılan bir terimdir. Prediyabetli hastalar BAG varlığı ve/veya BGT varlığı ve/veya A1C'nin %5.7–6.4 (39–47 mmol/mol) değerlerinde olması ile tanımlanır (bkz. Tablo 2.) (American Diabetes Association,2019).

Tablo 2. Prediyabetin tanı kriterleri

APG'nin 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ile 125 mg/dL (6.9 mmol/L) arasında olması (BAG)
ya da
75g'lık OGTT boyunca 2. saatteki PG'nin 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ile 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında olması (BGT)
ya da
A1C'nin %5.7–6.4 (39–47 mmol/mol) değerlerinde olması.

Gestasyonel diyabetin tanısı için iki farklı strateji benimsenmiştir, bu stratejiler Tablo 3.'te özetlenmiştir (American Diabetes Association,2019; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

Tablo 3. Gestasyonel diyabet için tarama ve tanı kriterleri

		APG	**1.saat PG**	**2.saat PG**	**3.saat PG**
Tek aşamalı test	75 g'lık OGTT uygulaması(*)	≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)	≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)	≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)	
İki aşamalı test	1. aşama: 50 g'lık GYT (**)		≥ 130 mg/dL ya da ≥ 135 mg/dL ya da ≥ 140 mg/dL		
	2. aşama: 100 g'lık OGTT uygulaması(***)	≥ 95 mg/dL (5.3 mmol/L)	≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)	≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L)	≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)

* Daha önceden diyabet tanısı konulmamış kadınlarda gebeliğin 24-28. haftalarında, hasta açken ve 1 ve 2. saatlerde plazma glukoz değerlerinin ölçümü. OGTT en az 8 saatlik açlık sonrası sabah yapılmalıdır. APG, 1.saat PG ve 2.saat PG değerlerinden birinin belirtilen eşik değerinden fazla olması tanı için yeterlidir.

** Daha önceden diyabet tanısı konulmamış kadınlarda gebeliğin 24-28. haftalarında, 1. saatte plazma glukoz değerlerinin ölçümü. Test tokken yapılır. Yüklemeden bir saat sonra ölçülen PG değeri ≥ 130 mg/dL, ≥ 135 mg/dL ya da ≥ 140mg/dL (sırasıyla 7.2 mmol/L, 7.5 mmol/L, or 7.8 mmol/L) ise 100 g'lık OGTT ile devam edilir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) ağırlıklı olarak kullanılan bu üç eşik değerinin kullanımını önermektedir. TEMD'de eşik değeri ≥ 140 mg/dL olarak belirlenmiştir.

*** Test açken yapılır. APG, 1.saat PG, 2.saat PG ve 3.saat PG değerlerinden en az ikisinin belirtilen eşik değerinden fazla olması tanı için gereklidir.

4.1.5. Patofizyolojisi

4.1.5.1. Tip 1 diabetes mellitus

İnsülin bağımlı diabetes mellitus (IBDM) olarak da anılan tip 1 diyabet pankreastaki β-hücrelerinden insülin salınımının eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tüm diyabet hastalarının yaklaşık %10'unda tip 1 diyabet gözlenmektedir. Tüm yaş gruplarında gözlense de hastaların çoğuna 4-5 yaş ya da gençlik ve erken yetişkinlik döneminde tanı konulmaktadır.

Tablo 4. Tip 1 diyabetli hastaların klinik özellikleri (Guyton ve Hall, 2006).

Başlangıç yaşı	Genellikle 20 yaş altında
Vücut kütlesi	Düşük-normal
Plazma insülin seviyesi	Düşük ya da hiç yok
Plazma glukagon seviyesi	Yüksek (baskılanabilir)
Plazma glukoz seviyesi	Artmış
İnsülin duyarlılığı	Normal
Tedavi	İnsülin

Tip 1 diyabet pankreastaki adacık hücre proteinlerine karşı oluşan bir otoimmün reaksiyon sonucu gelişir. Bilinen 3 tip otoantikor vardır:

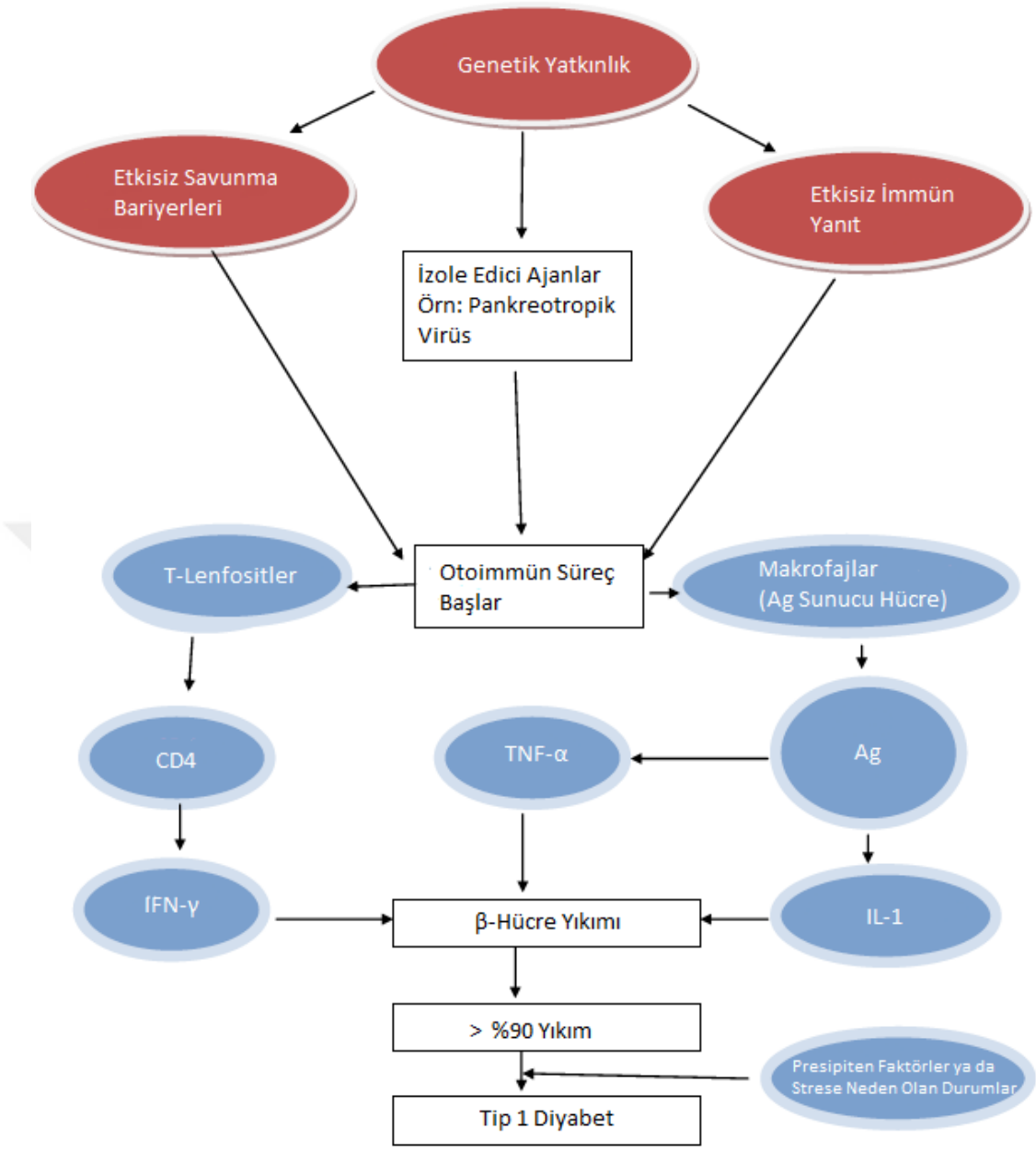
i. Adacık hücresi sitoplazmik antikorları (ICCA) : Tip 1 diyabetli hastaların %90'ında bulunan primer antikorlardır. Adacık hücresi stoplazmik

proteinlerine karşı salınırlar. ICCA'nın varlığı, IBDM'nin gelecekte gelişimi için oldukça yüksek kesinlikte bir göstergedir.

ii. Adacık hücresi yüzey antikorları (ICSA): Adacık hücresi yüzey antijenlerine karşı gelişen bu otoantikorlar tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %80'inde tanımlanmıştır.

iii. Adacık hücrelerindeki spesifik antijen antikorları: Yeni tanı konmuş IBDM'li hastaların yaklaşık %80'inde glutamik asit dekarboksilaza (GAD) karşı antikorlar tanımlanmıştır. Bu GAD antikorları tip 1 diyabetli hastalarda zamanla azalmaktadır. GAD antikorlarının varlığı yüksek riskli popülasyonlarda IBDM'nin gelecekti gelişimi için güçlü bir göstergedir. IBDM'li hastalarda ve IBDM gelişimi riski olan akrabalarında insülin otoantikorları (IAA) tanımlanmıştır. Bu IAA'ın tip 1 diyabetli hastalarda insülin tedavisinin başlangıcından önce bile olduğu tespit edilmiştir. IAA, IBDM'li küçük çocukların yaklaşık %40'ında tanımlanmıştır.

IBDM insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin selektif yıkımı ile ilişkili kronik otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 diyabetin tüm hayvan modellerinde, adacık antijeni spesifik CD4+ T hücre aktivasyonunun diyabet gelişimi için mutlak bir ön şart olduğu gösterilmiştir. Ayrıca CD+4 T hücrelerinin insülitisi indüklemek için yeterli olduğu CD8+ T hücrelerinin ise oluşan hasarın şiddetini arttırdığı tespit edilmiştir (Ozougwu ve ark., 2013).



Şekil 2. Tip 1 diyabetin patogenezi (Ozougwu ve ark., 2013).

4.1.5.2. Tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diyabet (T2DM) birçok patofizyolojik bozukluklar ile seyreden kompleks bir metabolik ve kardiyovasküler bozukluktur (DeFronzo ve ark., 2013). T2DM tüm diyabet vakalarının en az %90'ında gözlenen diyabetin en baskın formudur. T2DM bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci ile ilişkili genetik faktörler ve

obezite, aşırı yeme, egzersiz eksikliği, stres ve yaşlanma gibi çevresel faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanan heterojen bir bozukluktur (Ozougwu ve ark., 2013). T2DM ağırlıklı olarak küçük etki büyüklüğüne sahip birçok ortak varyantın hastalık riskinde rol oynadığı polijenik bir hastalıktır. Bir ebeveynin T2DM olması durumunda bireydeki T2DM gözlenme riski yaklaşık %40'tır. Eğer hastalığa sahip olan ebeveyn anne ise bu risk oranı artmaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) T2DM, glukoz seviyeleri ya da insülin seviyeleri ile ilişkili 130'dan fazla genetik varyant tanımlanmıştır. Fakat bu varyantlar hastalığın geçişinin %15'inden daha azını açıklamaktadır. T2DM varyantlarının çoğu kodlama yapmayan genomik bölgelerdedir. Bu varyantlar (KCNQ1 gibi) güçlü ebeveyn kökenli etkiler gösterir. KCNQ1 taşıyan annelerin çocuklarının fonksiyonel β-hücresi kitlesinde azalma ile doğmaları ve bu nedenle insülin direncine maruz kaldıklarında insülin sekresyonunu daha az oranda azaltabilmeleri olasıdır. (Skyler ve ark., 2017).

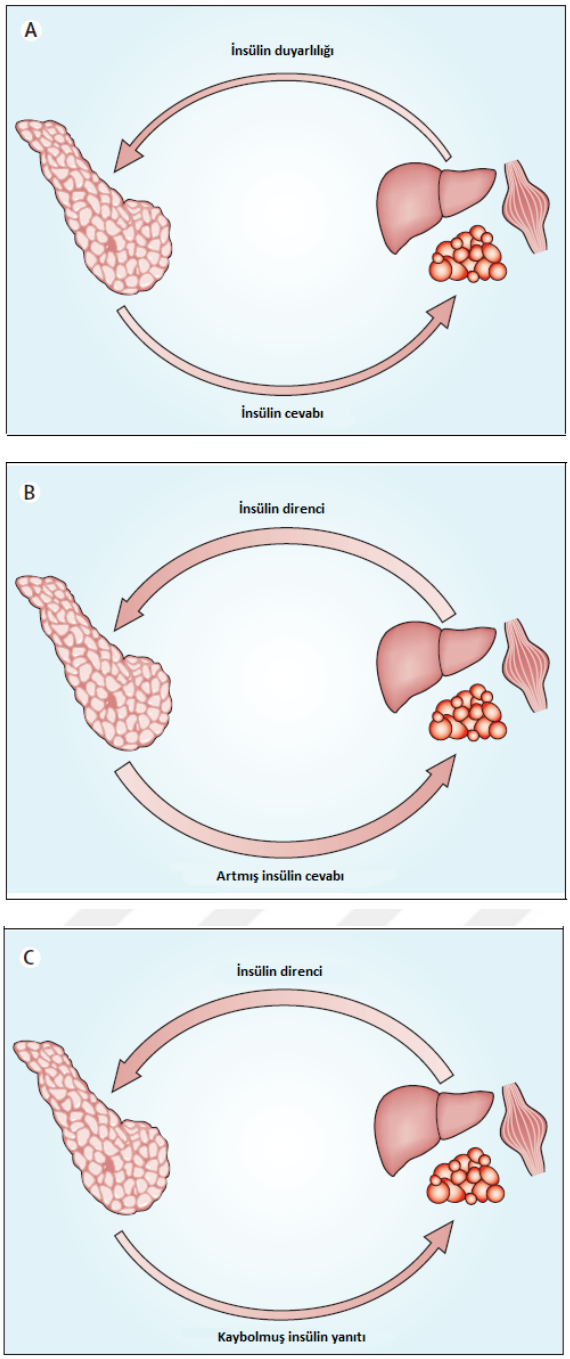
Kas ve karaciğerdeki insülin direnci ve β hücresi yetersizliği ana defektlerdir. β-hücresi yetersizliği T2DM'nin doğal seyrinde daha erken evrelerde gelişmektedir ve daha önceleri bilinenin aksine daha şiddetli olduğu ortaya çıkmıştır. BGT'nin üst sınırındaki diyabetli hastalarda insülin direnci en üst seviyelerdedir ve β-hücreler fonksiyonlarının %80'i kaybedilmiştir (DeFronzo ve ark., 2013).

İnsülin, Langerhans'ın pankreatik adacıklarının β-hücreleri tarafından salgılanan bir peptid hormondur ve hücresel glikoz alımını kolaylaştırarak, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını düzenleyerek ve mitojenik etkileri ile hücre bölünmesi ve büyümesini teşvik ederek normal kan glukoz seviyelerini korumaktadır.

İnsülin direnci, normal veya artmış insülin seviyesinin azalmış bir biyolojik yanıta neden olması olarak tanımlanır. Bu, insülin aracılı glukoz imhasına karşı bozulmuş hassasiyeti ifade eder.

Kompansatuvar hiperinsülinemi, kas ve adipoz dokuda periferal insülin direnci varlığında normal kan glukoz seviyelerini korumak için pankreatik β-hücreleri sekresyonunun artması durumunda oluşur.

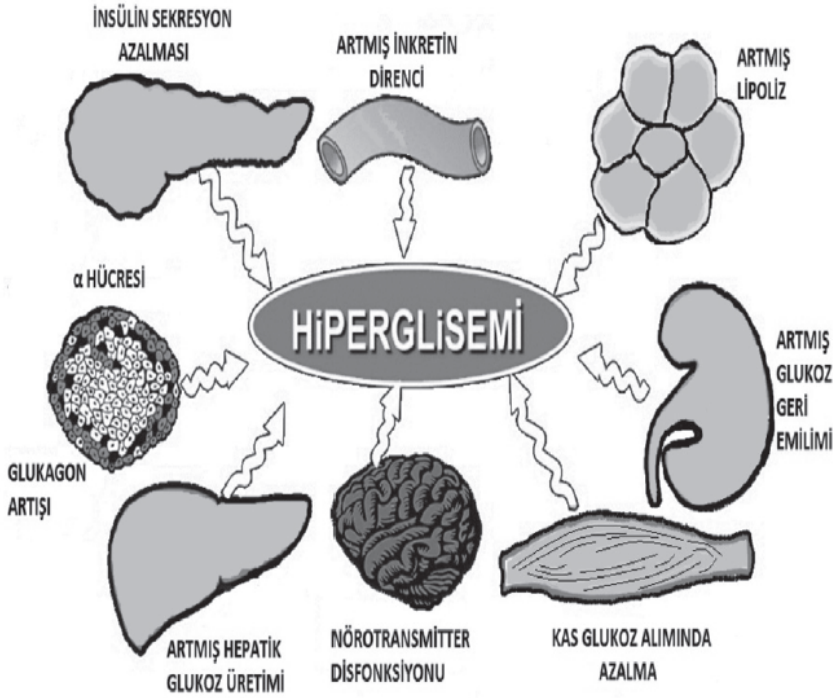
β-hücrelerinin yeterli hiperinsülinemi ile baskın insülin direncini kompanse edememesindeki ilerleyici yetersizliği diyabetin klinik başlangıcının ve bozulmuş glukoz toleransının habercisidir. Glukoz seviyeleri arttıkça β-hücre fonksiyonu daha da kötüleşir ve glukoza duyarlılık kaybolur, hiperglisemi artar (Wilcox, 2005).



Şekil 3. Adacık β-hücreleri ve insülin duyarlı dokular arasındaki geri besleme döngüsü; (A) İnsülin karaciğerde glukoz üretimini baskılar; kas ve yağ dokusunda glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinin alımını tetikler. Normal glukoz homeostazını korumak için salgılanan insülin miktarı insülin duyarlılığına göre belirlenir. Bu geri besleme döngüsü muhtemelen nöronal ve hümoral mekanizmalar ile düzenlenir fakat asıl mediyatörler halen bilinmemektedir. (B) İnsüline duyarlı dokularda insülin direnci geliştiğinde, β-hücrelerine normal glukoz toleransını korumak için insülin çıkışını arttırma geri bildirimi gelir. (C) β-hücreleri insülin direnci varlığında insülin çıkışını arttırma hususunda yetersiz olduklarında artmış glukoz konsantrasyonları gözlenir, bu başlarda bozulmuş glukoz toleransı olarak belirir, β-hücre fonksiyonundaki bozukluk ilerledikçe glisemide daha fazla artış gözlenir ve en nihayetinde diyabet gelişir (Kahn ve ark., 2014).

Karaciğer ve kas dokusundaki insülin direnci T2DM'te erken dönemde gözlense de aşikar diyabet progresif β-hücre yetersizliğinin yokluğunda gelişmemektedir (DeFronzo ve ark., 2013). T2DM'de β-hücrelerinin sayısında azalma tanımlanmıştır. Bu hücre kaybı multifaktöriyeldir ve oksidatif stres ile endoplazmik retikulum stresi nedeniyle β-hücre apoptozuna yol açan glukolipotoksisiteyi ve amiloid birikimini kapsamaktadır. Bu kayıp yeni β-hücrelerinin üretilmesiyle dengelenememektedir, çünkü insan pankreası 30 yaşından sonra bu hücreleri yenileme kapasitesine sahip değildir (Kahn ve ark., 2014).

T2DM'li hastalarda glukoz intoleransının gelişiminde β-hücreleri, kas ve karaciğere (triumvirate) ek olarak adipositler (artmış lipoliz), gastrointestinal yol (inkretin eksikliği/direnci), α-hücreleri (hiperglukagonemi), böbrek (artmış glukoz reabsorbsiyonu) ve beyinin (insülin direnci ve nörotransmitter regülasyonunun bozulması) de önemli rolleri bulunmaktadır. Bu sekiz faktör "ominous octet" oluşturmaktadır.

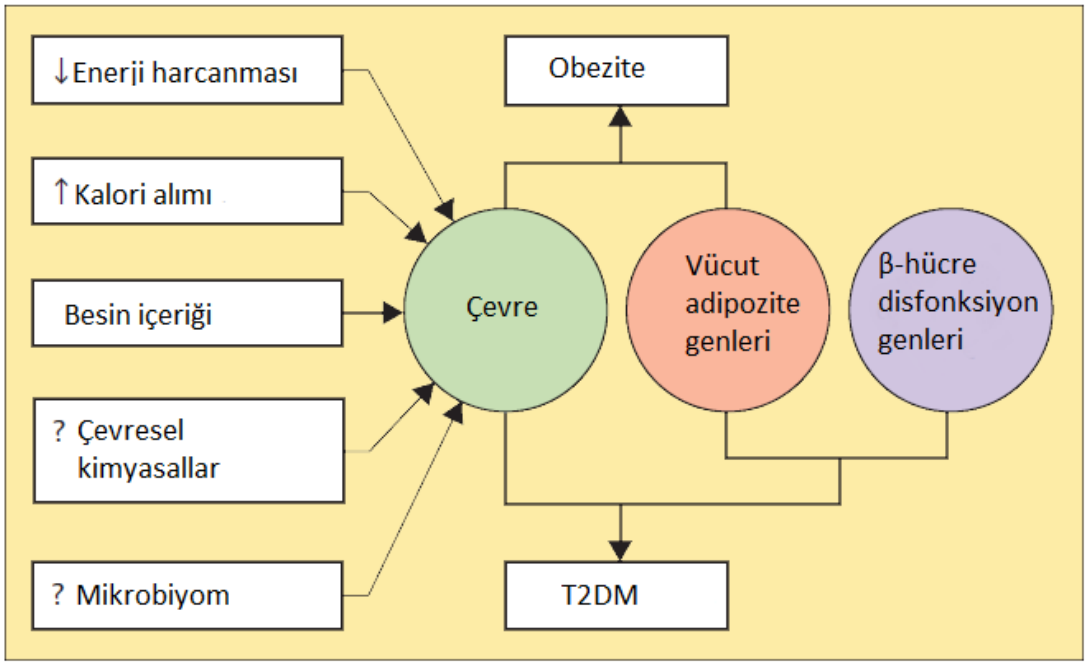


Şekil 4. Ominous octet: T2DM gelişimine yol açan 8 patofizyolojik defekt (Şenyiğit ve Kanat, 2017).

Triumvirate dışındaki diğer beş patofizyolojik bozukluk aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

1. İnsülinin antilipolitik etkisine karşı gelişen adiposit direnci plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunda artışa ve karaciğer/kas ve β-hücrelerindeki toksik lipit metabolitlerinin intrasellüler seviyelerindeki artışa neden olmaktadır. Bu da insülin direnci ve β-hücre yetersizliği/apoptozuna yol açmaktadır.
2. Bozulmuş GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) sekresyonundan kaynaklanan inkretin etkisinin azalması fakat daha da önemlisi GLP-1 ve GIP'nin (glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid) stimülatör etkisine karşı gelişen şiddetli β-hücre direnci.
3. α-hücreleri tarafından glukagon sekresyonunun ve glukagona karşı hepatik duyarlılığın artması sonucu insülinin etkisiyle bazal HGP'de (hepatik glukoz üretimi) artış ve bozulmuş HGP baskılanması.
4. Artmış plazma glukoz seviyelerinin dengelenmesi için artmış renal glukoz reabsorbsiyonu.
5. İnsülinin anorektik etkisine karşı gelişen santral sinir sistemi direnci ve artmış nörosinaptik hormon sekresyonu sonucunda iştah regülasyonun bozulması, kilo alımı ve kas/karaciğerde insülin direnci (DeFronzo ve ark., 2013).

Yaşlanma, obezite, enerji tüketiminin azalması, alkol kullanımı, sigara vb. T2DM'in patogenezinde bağımsız risk faktörleridir. Egzersiz yapılmaması nedeniyle gözlenen obezite (özellikle viseral yağ obezitesi) kas kütlesindeki azalma ile beraber seyretmektedir ve insülin direncini tetiklemektedir. Tüketilen enerji kaynaklarındaki değişiklikler özellikle yağ alımın artması, nişasta alımının azalması, basit şekerlerin tüketiminin artması ve lifli besin tüketiminin azalması obezite gelişimine katkı sağlamaktadır ve glukoz toleransında bozulmaya yol açmaktadır. Hafif şiddetteki obezite (vücut kitle indeksi < 25) dahi viseral yağ kütlesinde artış ile beraber seyrettiğinde diyabet gelişimi riskini 4-5 kat arttırmaktadır (Ozougwu ve ark., 2013).



Şekil 5. Obezite ve T2DM gelişiminde genlerin ve çevrenin rolü (Kahn ve ark., 2014).

Çevresel faktörler ile vücut adipozitesini etkileyen genlerin etkilişimi, obezite ve ilişkili insülin direncinin gelişimine yol açmaktadır. Bununla beraber, yalnızca anormal β-hücre fonksiyonu genleri vücut adipozitesini etkileyen genler ile beraber gözlendiğinde çevresel faktörler ile etkileşerek T2DM'nin gelişimine neden olmaktadırlar (Kahn ve ark., 2014).

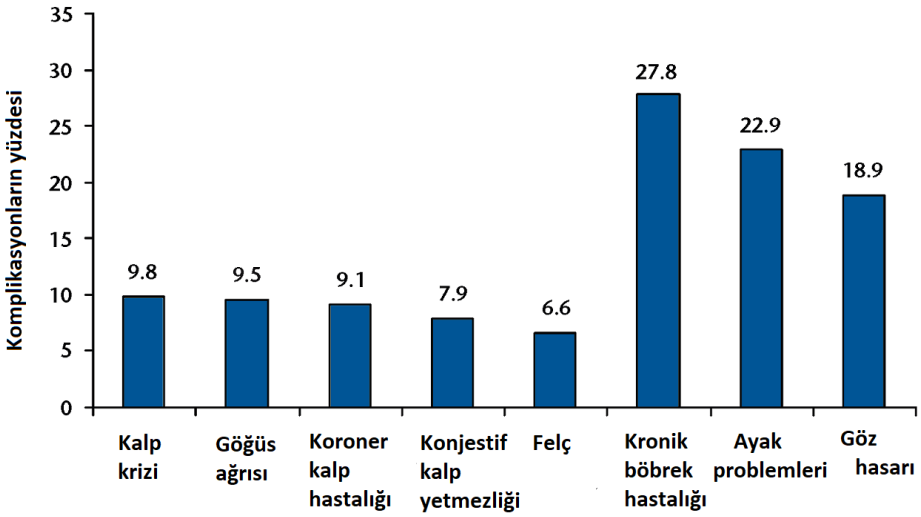
Tablo 5. Tip 2 diyabetli hastaların klinik özellikleri (Guyton ve Hall, 2006).

Başlangıç yaşı	Genellikle 30 yaş üzerinde
Vücut kütlesi	Obez
Plazma insülin seviyesi	Başlangıçta normal-yüksek
Plazma glukagon seviyesi	Yüksek (baskılanmaya dirençli)
Plazma glukoz seviyesi	Artmış
İnsulin duyarlılığı	Azalmış
Tedavi	Kilo verme, Tiyazolidinediyonlar, Metformin, Sülfonilüreler, İnsülin

4.1.6. Diabetes mellitusun komplikasyonları

Diyabet, vücutta birçok farklı organ sistemini etkilemektedir ve zamanla ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, nöropati, körlük ve alt ekstremite amputasyonu dahil olmak üzere diyabetle ilişkili komplikasyonlar, diyabetli insanlar arasında artmış morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir ve sağlık sistemi üzerinde ağır ekonomik yüke neden olmaktadır.

T2DM'li hastalar arasında en sık gözlenen diyabet komplikasyonunun prevalansını göstermektedir (Deshpande ve ark., 2008).



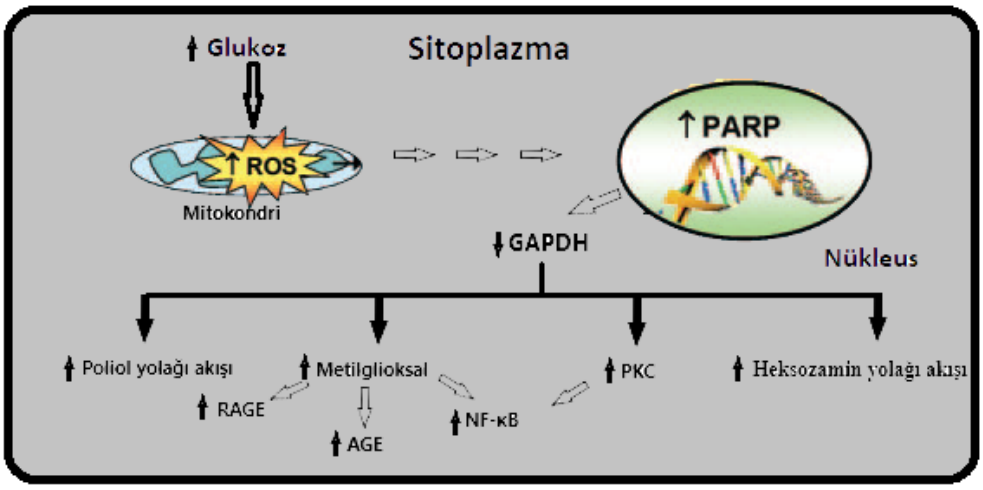
Şekil 6. Diyabetli hastalarda gözlenen diyabet ile ilişkili komplikasyonların prevalansı. Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi (NHANES) (Deshpande ve ark., 2008).

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Akut komplikasyonlar hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), hiperglisemik diyabetik koma, nöbet veya bilinç kaybı ve enfeksiyonları içerir. Kronik mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopati iken kronik makrovasküler komplikasyonlar anjina veya miyokard enfarktüsüne yol açan koroner arter hastalığı (KAH), felce sebep olan periferik arter

hastalığı (PAH), diyabetik ensefalopati ve diyabetik ayaktır (International Diabetes Federation, 2017).

Diyabetik komplikasyonların kökende multifaktöriyel oldukları düşünülse de, özellikle diyabette kronik hiperglisemi ve artmış oksidatif stres nedeniyle şiddetlenen biyokimyasal ileri glikasyon sürecinin bu bozukluklarda merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (Goh ve Cooper, 2008).

Hiperglisemi beş ana mekanizma ile doku hasarına neden olur: (1) Glukoz ve diğer şekerlerin poliol yolağı vasıtasıyla akışının artması, (2) İGÜ'lerin (ileri glikasyon son ürünleri) hücre içi oluşumunun artması, (3) İGÜ'ler ve aktifleştirici ligandlarının reseptörlerinin ekpresyonunda artış, (4) PKC (protein kinaz C) izoformlarının aktivasyonu, (5) heksozamin yolağının aşırı aktivitesi. Birçok kanıt bu beş mekanizmanın tek bir akış yukarı olay ile aktive edildiğini göstermektedir: reaktif oksijen türlerinin (ROS) mitokondrideki aşırı üretimi. Diyabetik mikrovaskülaritede, bu durum intrasellüler hipergliseminin bir sonucudur (Giacco ve ark., 2010).



Şekil 7. Hipergliseminin neden olduğu hücresel hasarın birleştirici mekanizmasının elemanlarının şematik gösterimi (Giacco ve ark., 2010).

4.1.6.1. Diyabetik nefropati

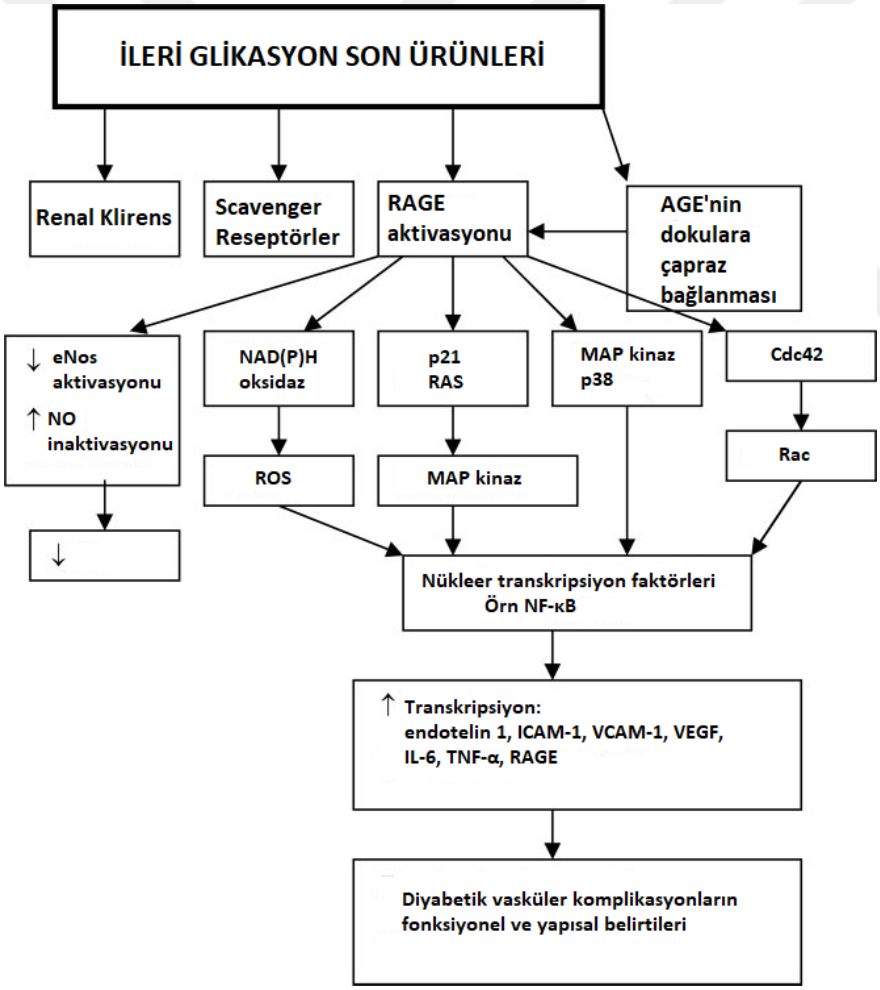
Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en temel sebeplerinden biridir (Tripathi ve Srivastava, 2006). Diyabetik nefropati idrar yolu enfeksiyonu ya da proteinüriye neden olan diğer hastalıkların gözlenmediği hastalarda kalıcı proteinüri (24 saatlik idrarda 500 mg'dan daha fazla protein ya da 300 mg'dan daha fazla albümin) varlığı olarak tanımlanmaktadır. T1DM hastalarda klinik nefropatinin gelişimi görece geç gözlenen bir olaydır bununla beraber T2DM'li hastalarda diyabetik proteinüri tanı aşamasında gözlenebilir (Deshpande ve ark., 2008). Erken dönemlerde aşikar hastalıktan önce başlangıç aşamasındaki nefropati (ya da mikroalbüminüri) olarak bilinen bir faz gözlenmektedir. Bu aşamada idrarda eser miktarda protein bulunmaktadır. Mikroalbüminüri belli bir zaman sürecinde toplanan idrarda 24 saatte 20-300 mg ya da dakikada 20-200 μg albümin atılımı olarak tanımlanmaktadır ve özellikle T1DM'de aşikar diyabetik nefropati için yüksek oranda öngörücüdür (Donnelly ve ark., 2000).

T2DM'li hastalarda diyabetik nefropatinin insidansı hastalığın ilk 10-15 yılı boyunca düşüktür. Yaklaşık 18. yılında hızlıca yükselerek maksimuma ulaşmaktadır ve sonra azalmaktadır. 2002'de SDBH'li 153 730 insanda diyabet nedeniyle böbrek transplantı gerçekleştirilmiştir ya da kronik diyaliz tedavisi uygulanmıştır (Deshpande ve ark., 2008). 54 ülkeden toplanan veriler SDBH'li vakaların %80'inden fazlasının diyabet, hipertansiyon ya da her ikisinin kombinasyonundan kaynaklandığını göstermektedir. SDBH prevalansı, diyabetli hastalarda diyabet olmayan insanlara göre kıyaslandığında 10 kata kadar daha fazladır (International Diabetes Federation, 2017).

İleri glikasyon son ürünleri, poliol yolağı, heksozamin yolağı, PKC yolağı, büyüme faktörleri, sitokinler ve serbest radikaller gibi diyabetik nefropatide önemli bir rol oynadığı rapor edilen farklı yolaklar vardır (Aghadavod ve ark., 2016).

İGÜ'ler proteinler, lipidler ya da nükleik asitler üzerindeki amin kalıntıları ile indirgen şekerler arasındaki enzimatik olmayan bir reaksiyon aracılığıyla oluşan kompleks bir bileşenler grubudur. İnsanlarda kimyasal olarak en iyi karakterize edilmiş İGÜ'lerin bazıları pentozidin ve N(karboksimetil)lizin'dir (CML). Pentozidin gibi bazı İGÜ'ler intrinsik floresan özelliği taşımaktadır, buna bağlı olarak doku ve plazma floresanı İGÜ birikiminin belirteci olarak kullanılabilir. CML gibi diğer

İGÜ'ler floresan özellik taşımamaktadır ve ELISA gibi yöntemler ile tespit edilebilir. İGÜ'ler glukozdan türevlenen dikarbonil prekürsörlerinden oluştukları için sıklıkla hücre içinde birikmektedirler. Bu hücre içi İGÜ'lerin hücre içi sinyal yolaklarının aktivasyonu için tetikleyici olarak ve hücre içi proteinlerin fonksiyonlarını modifiye edici olarak önemli roller oynamaktadırlar. Diyabette İGÜ birikimi kronik hiperglisemiden kaynaklanabilir ve beraberinde böbrek fonksiyonunun bozulmasına neden olabilirler. Çünkü böbrek İGÜ atılımının sağlandığı en önemli bölgedir. İGÜ ile modifiye edilmiş proteinler enzimatik yıkıma karşı daha dirençli olabilirler ve bunun ileri safhalarda dokularda lokal İGÜ birikimine yol açması olasıdır (Goh ve Cooper, 2008).



Şekil 8. İGÜ'lerin etkileri. Cdc42, Hücre bölünme döngüsü 42 proteini; eNOS, endotelyal nitrik oksit sentaz; ICAM-1, hücreler arası adezyon molekülü-1; MAP, mitojenle aktifleştirilen protein; NAD(P)H nikotinamid dinükleotit fosfat; NO, nitrik oksit; ROS, reaktif oksijen türleri (Goh ve Cooper, 2008).

Hayvan çalışmalarında, diyabetik nefropatide İGÜ'lerin ve RİGÜ'nün patojenik bir rolü olduğu açıkça gösterilmiştir. Diyabetik hayvanlarda renal İGÜ'ler anlamlı oranda daha fazladır ve bu anormallikler diyabetik nefropatinin glomerular bazal membranda kalınlaşma, mezengial genişleme, glomeruloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis gibi çeşitli yapısal özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. (Goh ve Cooper, 2008).

Kullanılmayan glukoz miktarındaki artış poliol yolağını indüklemektedir, bu da İGÜ oluşumunu ve oksidatif stres faktörlerini arttırabilmektedir. Bu nedenle, hiperglisemi poliol yolağı akışını indükleyebilmektedir. Poliol yolağı iki enzim içermektedir: kofaktörü olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) yardımıyla glukozu sorbitole indükleyen aldoz redüktaz ve kofaktörü olan NAD+ yardımıyla sorbitolü fruktoza dönüştüren sorbitol dehidrojenaz (SDH). Bu enzimler NADPH/NADP oranını azaltmaktadır, NADH/NAD oranını arttırmaktadır. Bu nedenle hem oksidatif strese hem de PKC'nin aktivasyonuna yol açabilmektedirler. Bulgulara bakıldığında NADPH ROS dengesi için önemli olan glutatyon redüktazın bir kofaktörüdür. Diğer taraftan sorbitol hücre membranları arasında kolaylıkla difüze olamamaktadır ve mikrovasküler hücrelerde ozmotik hasarı indüklemektedir. Genel olarak poliol yolağı vasıtasıyla glukoz metabolizmasının artışının PKC aktivasyonu, NADPH'nin indirgenmesini ve ROS'nin amplifikasyonunu indüklediği düşünülmektedir (Aghadavod ve ark., 2016).

Hiperglisemi hem enzimatik hem de enzimatik olmayan süreçler aracılığıyla oksidatif stresi arttırabilmektedir. Glikolitik yolak ve TCA siklusu ile gerçekleşen glikoz metabolizması mitokondride oksidatif fosforilasyon aracılığıyla ATP sentezini başlatan indirgenmiş ekivalan üretmektedir. Mitokondriyal oksidasyonun ara ürünleri artmış glukoz seviyeleriyle beraber oluşumlarının arttığı süperoksit anyon gibi serbest radikalleri kapsamaktadır. Glukoz oksidasyonu hücreler, proteinler ve mitokondriyal DNA'ya hasar veren serbest radikalleri de üretmektedir. Artmış oksidatif stres nitrik oksit seviyelerini düşürmektedir, hücresel proteinlere hasar vermektedir ve endotelyumun bariyer özelliğini baskılarken lökosit adhezyonunu da tetiklemektedir. Diyabetli hastalarda GSH, C vitamini ve E vitamini gibi antioksidanların düzeylerinin azaldığı ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein, kolesterol gibi bazı oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir.

Bu nedenle hiperglisemi ile indüklenen komplikasyonların önlenmesinde iki tedavi yaklaşımı söz konusu olabilmektedir. Birincisi reaktif oksijen türleri ya da İGÜ'ler gibi spesifik glukotoksinlerin nötralizasyonu; ikincisi glukoz ve glukotoksinlerin etkilerini göstermeleri için kullandıkları ortak bir sinyal yolağının aktivitesinin tanımlanması ve normalize edilmesidir (Tripathi ve Srivastava, 2006).

Diaçilgliserol (DAG) ve PKC permeablite, vazodilatör salınımı, endoteliyal aktivasyon ve büyüme faktörü sinyali dahil olmak üzere birçok vasküler fonksiyonu regüle edebilen kritik hücre içi sinyal moleküllerididir. PKC ailesi en az onbir izoformdan oluşmaktadır. Bunların dokuzu ikincil haberci bir lipid olan DAG tarafından aktive edilmektedir. İntrasellüler hiperglisemi mikrovasküler hücrelerde ve diyabetik hayvanların retina ve böbrek glomerüllerinde DAG'ın miktarını arttırmaktadır. DAG'ın artmış *de novo* sentezi PKC β izoformlarının aktivasyonuna yol açmaktadır, bu da retinal ve böbrek akış anormalliklerine neden olmaktadır. Artmış glukoz nedeniyle PKC'nin aktivasyonu ayrıca düz kas hücrelerinde permeabilite arttıcı faktörün (VEGF) ekspresyonunu tetiklemektedir. (Tripathi ve Srivastava, 2006). Bulgular PKC izoformlarının artmış aktivitesinin, İGÜ'ler ve bunların hücre yüzeyi reseptörleri arasındaki etkileşimlerden de kaynaklanabileceğini ortaya koymaktadır (Giacco ve ark., 2010). Diyabetik hayvanlarda PKC β'ya spesifik bir inhibitör ile tedavi retina ve böbrek glomerüllerinde PKC aktivitesini anlamlı oranda azalmıştır (Tripathi ve Srivastava, 2006).

Aşırı intrasellüler glukoz üridin difosfat-N-asetilglukozamin gerektiren reaksiyonlar için heksozaminin glukozamin-6-fosfata ve diğer susbstratlara aktivasyonunu indükleyebilmektedir. Bulgulara bakıldığında, glutamin-fruktoz-6-fosfat amidotransferaz (GFAT) bu yolağın hız limitleyici enzimidir. Glukoz ve anjiyotensin II'nin yüksek olması mezengial hücrelerde GFAT promötörünü aktive etmektedir. Heksozamin yolağı vasıtasıyla glukoz metabolizmasında artış mezengial hücrelerde GFAT geninin aşırı ekspresyonunu indükleyebilmektedir. Bu da hem TGF-β hem de fibronektin ekspresyonunu arttırmaktadır. Aşırı ekspresyonun tetiklendiği mekanizma kesin olarak bilinmediği halde, mekanizmanın transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerini modifiye edebilen artmış N-asetilglukozamin aracılığıyla gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Ayrıca N-asetilglukozamin diyabetik

nefropati gelişimi ile ilişkili PKC ve tüm faktörlerin aktivasyonuna yol açabilmektedir (Aghadavod ve ark., 2016).

Hiperglisemi, böbrek hasarı gelişimini yansıtan çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve vazoaktif ajanların üretilmesi için yerleşik ve yerleşik olmayan renal hücreleri uyarmaktadır. Diyabetik nefropatinin gelişiminde rol oynayan büyüme faktörleri VEGF, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), bağ doku büyüme faktörü (CTGF) ve insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF) (Aghadavod ve ark., 2016).

VEGF diyabetik nefropatide önemli bir patofizyolojik rol oyanayan vazopermeabilite ve anjiyogenezin etkili bir tetikleyicisidir. VEGF'nin serum düzeyleri albüminüri ve diyabetik nefropati evresindeki artış ile ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarda VEGF'nin diyabetik nefropatideki hiperfiltrasyon ve albüminüri dahil olmak üzere hemodinamik değişikliklerin bazılarına katkı sağlayabileceği kanıtlanmıştır. VEGF'nin ekspresyonu yüksek glukoz düzeyi, endotelin-1, İGÜ'ler, anjiyotensin II ve TGF-β ile düzenlenmektedir. Ayrıca VEGF podosit fonksiyonunu etkileyebilmektedir ve glomerüllere makrofaj akışında rol oynamaktadır (Aghadavod ve ark., 2016).

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) hepatositlere karşı saldırının belirteçleridir ve karaciğer bozukluklarının tanısı, izlenmesi ve tedavisinde yardımcıdırlar. Çünkü karaciğerdeki inflamatuvar aktiviteyi yansıtmaktadırlar (Sette ve Lopes, 201). Yapılan çalışmalarda özellikle serum ALT, AST, alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) gibi karaciğer enzimlerinin düzeylerindeki dengesizliğin T2DM'de sıklıkla gözlendiği not edilmiştir. Doğrusu, karaciğer enzimlerinin serum konsantrasyonlarının glisemik durum ve/veya insülin direnci ile yüksek oranda ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bora ve ark., 2016). 2016 yılında yapılan bir çalışmada, diyabetik hastaların karaciğerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabetli hastalarda anlamlı oranda daha yüksek ALT ve AST değerleri tespit edilmiştir. T2DM'li hastalarda yapılmış klinik çalışmaları derleyen bir raporda, serum ALT ve AST değerlerini normal üst sınırdan 1-2,5 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (Adiga ve Malawadi 2016).

Serum kreatinin, kreatinin bir matabolitidir ve neredeyse tamamı iskelet kasında konumlanmaktadır. Plazma kreatinin konsantrasyonu oldukça stabildir ve iskelet kası

kütlesinin doğrudan belirtecidir. Düşük serum kreatinin düzeyleri artmış T2DM riskiyle ilişkilidir. İskelet kası insülinin majör hedef dokularından biridir ve düşük hacimli iskelet kası insülin için hedef bölgenin azalması anlamına gelebilmektedir ve bu da insülin direncinde artışa yol açabilmektedir. Bu durum en nihayetinde T2DM gelişimine yol açmaktadır ve T2DM patogenezi ile düşük serum kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkiyi kısmen açıklamaktadır (Dabla, 2010).

4.1.7. Diabetes mellitusun tedavisi

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) her bir hastanın tercihlerine, ihtiyaçlarına ve değerlerine saygılı ve yanıt veren, ayrıca hastanın değerlerinin tüm klinik kararlara rehberlik ettiği bakım olarak tanımlanan hasta odaklı bakımın önemini vurgulamaktadır (American Diabetes Association, 2019). Tedavi hedefi bireyden bireye değişir. Bazı bireyler için hedef kan glukoz kontrolünü sağlamak iken bir başkası için kan lipid profili kontrolünü sağlamak bir başkası için ise vücut ağırlığının kontrolünü sağlamak olabilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

Önerilen A1C, kan basıncı ve LDL kolesterol düzeylerinin sağlandığı diyabetli hasta oranı geçtiğimiz yıllarda artsa da, hastaların %33-49'u glisemi, kan basıncı ya da kolesterolün kontrol altına alınması gibi genel hedeflere hala ulaşamamıştır ve yalnızca %14'ü sigarayı bırakarak bu üç ölçüt için belirlenen hedeflere ulaşmıştır.
Diyabet bireyler ve toplum için önemli oranda finansal yüke neden olmaktadır. 2017'de tanı konulmuş diyabet için hesaplanan tahmini yıllık maliyet 237 milyar doları direkt tıbbi maliyet ve 90 milyar doları azalmış üretkenlikten kaynaklanmak üzere toplamda 327 milyar dolardır. Maliyetin azaltılması ve optimize tedavi sunulması için devam eden popülasyon sağlığı stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (American Diabetes Association, 2019).

4.1.7.1. Tıbbi beslenme tedavisi

Beslenme tedavisi, prediyabetin, diyabetin ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde, tedavinin vazgeçilmez bileşenidir. Beslenme tanısına ve bireysel tedavi hedeflerine yönelik ulaşılabilir ve uygulanabilir hedefler ve spesifik davranışlar diyetisyen ve diyabetli birey tarafından birlikte belirlenir. Tedavinin en önemli bölümünü oluşturan beslenme müdahalesi bireyin beslenme davranışını değiştirmesine odaklıdır. Bireye uygun öğün planlama yöntemi (beslenme piramidi, tabak modeli, değişim listeleri, KH sayımı) belirlenir. Sunulan öneriler prediyabetli veya diyabetlinin, bireysel gereksinimlerine, beslenme alışkanlıklarına, yaşam tarzına, gerekli değişiklikleri yapabilme yeteneğine ve değişime istekli olmasına uygun olmalıdır. Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde %5 civarındaki kilo kaybı bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle, diyabet riski olan kilolu veya obez bireylere kilo kaybı önerilir. Tip 1 diyabetin önlenmesi ile ilişkili herhangi bir beslenme önerisi yoktur. Kohort çalışmalarında anne sütü ile beslenen çocuklarda tip 1 diyabet insidensinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisi bireyin beslenme ve fiziksel aktivite tarzına entegre edilmelidir. Tip 2 diyabetli bireylerin, glisemi, dislipidemi ve KB değerlerinde iyileşme sağlaması için yaşam tarzlarında enerji, doymuş ve trans yağlar, kolesterol ve sodyum alımını azaltmalarını ve fiziksel aktivitelerini artırmalarını hedefleyen uygulamalar desteklenmelidir. Diyabet ve kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde protein alımı 0.8-1.0 g/kg vücut ağırlığı olacak şekilde azaltılır. Kronik böbrek yetersizliğinin geç dönemlerinde 0.8 g/kg protein alınması renal fonksiyonları (UAE ve GFR'yi) iyileştirebilir.

4.1.7.2. Egzersiz ve fiziksel aktivite

Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm diyabetli hastalara önerilir. Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler. Diyabette fiziksel aktivite/egzersizin kan glukoz regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipidemi, kilo kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olur ve yaşam kalitesini artırır.

4.1.7.3. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar üç ana grupta toplanabilir; insülin, oral antidiyabetikler ve α-glukozidaz inhibitörleri (AGİ).

4.1.7.3.1. İnsülin tedavisi

1922'de Banting ve Best tarafından insülinin keşfi diyabetin tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. İnsülin ister Tip 1 ister Tip 2 diyabetli olsun hastaların beklenen yaşam süresinde belirgin bir artış sağlamaktadır. Bununla beraber insülin tedavisi diyet, egzersiz ve oral anti-diyabetikler yeterli oranda denenmesine rağmen başarısız olunan hastalar için düşünülmelidir. İnsülin tedavisi Tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen birçok metabolik anormalliği iyileştirebilmektedir ya da düzeltebilmektedir. İnsülin uygulaması hepatik glukoz üretimini baskılayarak, yemek sonrası glukoz kullanımını arttırarak ve genelde insülin direnci gözlenen hastalarda rastlanan anormal lipoprotein bileşimini düzelterek glukoz konsantrasyonlarını anlamlı oranda düşürmektedir. İnsülin tedavisi ayrıca insülin duyarlılığını ve beta hücrelerinin salgılatıcı fonksiyonlarını iyileştirmek için hiperglisemiyi azaltarak glukoz toksisitesinin etkilerini azaltabilmektedir ya da elimine etmektedir. Ketozis baskılamaktadır ve diyabetik komplikasyonların daha geç oluşmasını ya da duraklatmaktadır (Deshpande ve ark., 2008).

4.1.7.3.2. Oral antidiyabetikler

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılır. Ülkemizde başlıca aşağıdaki dört grup OAD kullanılmaktadır;

a. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar,
b. İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar,
c. İnsülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar,
d. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ; glukoretikler; gliflozinler).

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan bir dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ile bir safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise glukoz düşürücü olarak hafif-orta derecede etkinliği olan ilaçlar olup ülkemizde diyabet

tedavisi için onaylı değildirler (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

Tablo 6. Anti-hiperglisemik ilaçlar ve etki mekanizmaları (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

İlaç Grubu	**İlaç Sınıfı**	**Mevcut İlaçlar**	**Etki Şekli**
İnsülin salgılatıcılar	Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)	Glipizid Glipizid kontrollü salınımlı form Gliklazid modifiye salınımlı form Glibenklamid Glimepirid Glibornurid Glikuidon	β hücrelerinde ATP'ye duyarlı K^+ kanallarını uzun süreli kapatarak insülin sekresyonunu arttırır (Tripathi ve Srivastava, 2006).
	Glinid grubu (Meglitinidler, GLN)	Repaglinid Nateglinid	β hücrelerinde ATP'ye duyarlı K^+ kanallarını kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu arttırır.
İnsülin duyarlılaştırıcılar	Biguanidler	Metformin Metformin uzun salınımlı	Karaciğer düzeyinde hepatik glukoz üretimini baskılar.
	Tiazolidindion (TZD, glitazon)	Pioglitazon Rosiglitazon	Yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etki gösterirler.
İnsülinomimetik ilaçlar	Amilin analogları	Pramlintid	Endojen insülin sekresyonunu arttırarak etkili olmaktadırlar (Çubuk ve İnce, 2015).
	İnkretin mimetik ilaçlar	Eksenatid Eksenatid X Liraglutid Liksisenatid Albuglutid Dulaglutid Semaglutid	glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A: Glucagon like peptid-1 receptor agonists) inkretin hormonları taklit ederek ve inkretin etkisini artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) ise inkretinlerin degredasyonunu inhibe

			ederek etki gösterirler
	Inkretin artırıcı (DPP4-İ)	Sitagliptin Vildagliptin Saksagliptin Linagliptin Alogliptin	endojen inkretinler olan (GLP-1 ve GIP)'in yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirir; insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltır
Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri		Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	Renal proksimal tubuluslarda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekspresyonunu artırır.

4.1.7.3.3. α-glukozidaz inhibitörleri

α-glukozidaz enzimi besinler içindeki polisakkaridleri glukoz, früktoz ve diğer monosakkaridlere hidroliz eder. Böylece bağırsaktan emilimini sağlar. Akarboz ve miglitol bu enzime bağlanarak karbonhidratların bağlanmasını engeller. Emilemeyen karbonhidratlar vücuttan dışkı ile atılır. Yemekten önce bir miktar sıvı ile yutulmalı ve yemek sırasında ilk lokma ile çiğnenmelidir. En sık görülen yan tesirleri flatulanstır (karında gaza bağlı şişkinlik). (Elçioğlu, 2015; Kayaalp 2012).

4.1.8. Diyabetik hayvan modelleri

Diabetes mellitusun oluşum mekanizmalarını ortaya çıkarmak ve anti-diyabetik ilaçları test etmek amacıyla birçok hayvan modeli geliştirilmiştir. Deneysel diyabetik hayvan modelleri diyabet hastalığının fizyopatolojisini anlamamızı sağlamakla kalmaz aynı zamanda yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine de yardımcı olmaktadır (Çiçek ve ark., 2018). Günümüze dek tanımlanmış birçok hayvan diyabet

modeli bulunmakla beraber, bu modellerden hiçbiri insan diyabetine tam olarak eşdeğer tutulamaz (İrer ve Alper, 2004).

4.1.8.1. T1DM modelleri

Tip 1 diyabet modellerini spontan tip 1 diyabet modelleri, kimyasal olarak oluşturulan, virüslerle oluşturulan modeller ve transgenik tip 1 diyabet modelleri olmak üzere 4 grupta inceleyebiliriz (İrer ve Alper, 2004).

4.1.8.1.1. Spontan T1DM modelleri

Esas olarak spontan diyabetin beş hayvan modeli otoimmün diyabetin incelenmesi için tercih edilir: NOD (obez olmayan diyabetik) faresi, diyabete eğilimli BB (Bio-Breeding) sıçanı, LETL (Long Evans Tokushima Lean) sıçanı, KDP (Komedo Diabetes Prone) sıçanı ve LEW-iddm sıçanı.

NOD faresi, otoimmün diyabet çalışmalarında araştırmacılar tarafından en çok tercih edilen hayvan modelidir. NOD farelerinde insülit, 4-5 haftalıkken (insanlara göre çok daha erken) başlatılır ve insan insülitinden birçok farklılığa sahiptir, çünkü adacık çevresini çevreleyen lenfositlerle başlar ve alışılmamış sayıda lökosit (esas olarak $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreleri) tarafından tüm adacığın infiltrasyonu ile devam eder (Chatzigeorgiou ve ark., 2009). Doğum sonrası 12-30. haftalarda diyabet oluşmaktadır. İnsandaki tip 1 diyabetin aksine ketoasidoz nispeten orta seviyede olup, etkilenen hayvanlar insülin uygulaması yapılmadan haftalarca hayatta kalabilmektedir (Çiçek ve ark., 2018). Hipoinsülinemi, hiperglisemi, glikozüri ve insülin bağımlılığı ile BB sıçan diyabetine benzeyen bir diyabet modelidir (İrer ve Alper, 2004).

Otoimmün diyabet çalışmalarında en yaygın olarak kullanılan sıçan modeli olan diyabete eğilimli BB sıçanı, 1970'lerde Kanada'daki bir Wistar sıçan kolonisinden (Bio-Breeding Laboratories'de) geliştirilmiştir. NOD faresi gibi, BB sıçanında da adacık otoantikorları ve ayrıca GAD antikorları ile karakterize edilen T-hücreye bağımlı otoimmün diyabet gelişmektedir. Bununla birlikte, NOD faresinin aksine,

insülit olgusu, insanlarla birçok benzerliğe sahiptir. Hastalığın klinik başlangıcından 2-3 hafta önce başlar, prosedürde baskın olan peri-insülit ve Th1-lenfositlerle başlamaz. Yaklaşık 8-16 haftalıkken, BB sıçanı hiperglisemik hale gelmektedir ve insülinopeni, poliüri ve polidipsi hali hazırda gelişmiştir. NOD faresinden farklı olarak, BB sıçanında ketoasidoz insanlarda olduğu gibi insülinle tedavi edilmezse öldürücüdür (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

LETL Sıçanı, ilk keşfedilen, doğuştan beta hücrelerinde otoimmün yıkım gelişen sıçan modeli olup hızlı ve kesin diyabet % 20 oranında gelişmektedir. Hem erkeklerde hem de dişilerde % 70-80 oranında diyabet görülmektedir (Çiçek ve ark., 2018). Sonunda hastalığı çok iyi bir oranda (hem erkek hem de dişilerde % 70-80) geliştiren LETL sıçanlarının alt tabakası KDP (Komedo diyabete eğilimli) sıçanıdır. LEW.1AR1 / Ztm-iddm sıçanı, konjenik LEW.1AR1 sıçanından spontan bir mutasyon yoluyla ortaya çıkan ve tüm sıçan modelleri gibi RT1 B/Du sınıf II allelini ekprese eden yeni bir modeldir.

Yukarıda belirtilen hayvan modelleri dışından tip 1 diyabette nadiren kullanılan diğer hayvan modelleri ise şunlardır; Yeni Zelanda beyaz tavşanı, Keeshond köpeği, Çin hamsteri, Macaca nigra maymunu, Arap babunu (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

4.1.8.1.2. Kimyasal olarak oluşturulan T1DM modelleri

Streptozotosin (STZ), Streptomyces achromogenes mantarından fermantasyonla ortaya çıkan sentetik nitrozüre glukopirazon ürünlerinden elde edilmektedir (Çiçek ve ark., 2018). β-hücresi toksisite yeteneğine sahip olan STZ veya diğer diyabetojenik ajanlar (örneğin Alloksan) büyük bir dozda veya birkaç gün boyunca tekrarlanan düşük dozlarda uygulandığında kimyasal olarak indüklenen T1DM modellerini üretmek için kullanılmıştır (Chatzigeorgiou ve ark., 2009). STZ uygulamasıyla pankreasın β-hücrelerinde selektif toksitite olmasının nedeni STZ'nin yapısında bulunan glukoz parçası aracılığıyla β-hücrelerinin membranında bulunan GLUT2'lerden hücre içine girmesidir. Ayrıca hepatosit ve renal tübül hücrelerinin de GLUT2 proteinini eksprese edebildiği, bu yüzden bu hücrelerin de STZ'ye duyarlı olduğu belirtilmektedir. Bu durum STZ ile oluşturulan deneysel hayvan modellerinde

neden karaciğer ve böbrek hasarı olabileceğini açıklamaktadır (Çiçek ve ark., 2018). Sıçanlarda 50-100 mg/kg dozunda I.V. veya I.P. uygulanabilir. Rodentlerde yaş ilerledikçe etkinliği azalmaktadır (İrer ve Alper, 2004).

Alloksan, STZ'den sonra DM oluşturmak için en yaygın kullanılan kimyasal ajandır (Çiçek ve ark., 2018). Toksik etkisi özellikle pankreas β-hücrelerine özgüdür. Glukozla uyarılan insülin salınımını inhibe eder, yüksek dozları ise β-hücre nekrozu yapar (İrer ve Alper, 2004). Deney hayvanlarında diyabetojenik etkiye sahip diğer maddeler; vacor, dithizone, 8-hidroksikinolin vb.'dir (Rees ve Alcolado, 2005).

4.1.8.1.3. Virüslerle oluşturulan T1DM modelleri

Bugüne kadar insanlarda ve hayvanlarda diyabet gelişimi ile ilişkili birçok farklı virus bildirilmiştir. Virüslerden en çok üzerinde çalışılmış olanı EMC (ensefalomiyokardit) virüsünün M varyantıdır Farelere bu virüsün enjeksiyonu sonrası yaklaşık %40'ında pakreatik insülinitis gelişir ve ardından hastalık, hiperglisemi, glukoz tolerans bozukluğu veya ketoasidoz ve ölmm ile sonuçlanabilir Hayvanlarda diyabete neden olduğu düşünülen diğer virüsler; Kilham Rat Virus (KRV), Coxsachie B, Rubella, Reovirus, Sitomegalovirüs (CMV) ve Venezuelan Equine Ensefalit virüsleridir (İrer ve Alper, 2004).

4.1.8.1.4. Transgenik T1DM modelleri

Transgenik fare, fertilize fare yumurtasının pronükleusuna yabancı bir DNA'nın aşılanması ile oluşturulur. Ekzojen genin ekspresyonunun regülasyonu için, bu genler seseçilmiş bir endojen genin "promoter"ine bağlanır. Transgenik modeller, transgenik genlerin β-hücrelerinde eksprese edilmesi yoluyla bu moleküllere ait diyabetojenik özellikleri belirlemede kullanılmaktadır (İrer ve Alper, 2004).

4.1.8.2. T2DM modelleri

Genetik etkinin, çevresel faktörlerin ve komplikasyonların çeşitliliği nedeniyle, T2DM çoklu klinik ve patofizyolojik koşullarda kendini gösterebilir ve hastalar her bireydeki hastalığın sonunda eşsiz bir patofizyolojik fenomen oluşturacak şekilde çeşitlenir. Benzer şekilde, T2DM'nin hayvan modelleri sadece insanlarda yaygın olan fenotiplerin birkaçını gösterebilir, ancak her durumda modellerde onları hastalığa

yatkınlaştıran genetik ve çevresel faktörler kontrol edilebilir. Bununla birlikte, obezite T2DM'ye yatkınlık sağlayan başlıca çevresel faktör olduğundan (obez bireylerin 2/3'ünde diyabet gelişmediği halde), bir hayvan modelinde diyabet geliştirmek için ilk olarak obezite geliştirme kabiliyeti, bir model seçmenin en önemli kriterlerinden biridir.

T1DM'de olduğu gibi, kemirgenler insan T2DM'yi taklit eden en kapsamlı kullanılan hayvanlardır. Kemirgenleri hastalık modelleri olarak kullanmanın genel avantajları dışında (örneğin küçük boyutlu, kolay temin edilebilir ve ekonomik olmaları, aynı anda birçok hayvanı kullanabilme imkanı sağlamaları), özellikle diyabetik kemirgenler kategorisi, monojenik veya poligenik bir zemine dayanan insan T2DM'ye benzer şekilde kendiliğinden diyabet gelişen çeşitli modeller içerir. (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

4.1.8.2.1. Spontan T2DM'nin obez kemirgen modelleri

ob/ob fare, db/db fare and Zucker fa/fa sıçan monogenik arka plana sahip T2DM modellerinin en karakteristik örnekleridir. Bu diyabetik modeller leptin genindeki (ob/ob) veya leptin reseptörlerindeki (db/db ve fa/fa) mutasyonlar sonucu obezite geliştirmekte ve bu durum diyabetin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ob/ob (şu anda Lepob olarak adlandırılmaktadır) genotipi, C57BL/6J farede gözlemlenmiştir ve bu model, hiperfaji ve düşük enerji harcaması ile karakterizedir ve bu nedenle yaklaşık 4 haftalıkken obez olmaktadır. Bununla birlikte, ob/ob genotipi C57BL / KS faresinde eksprese edildiğinde diyabet çok şiddetli ve ölümcül olmaktadır.

Öte yandan, db/db fare ayrıca hiperfajik, obez (yaklaşık 4 haftalıkken), hiperinsülinemik (yaklaşık 2 haftalıkken) ve insüline dirençli hale gelir, ancak daha sonra β-hücre yetmezliği nedeniyle hiperglisemi geliştirir (4-8 hafta) ve 8-10 aydan uzun yaşamazlar.

Zucker (fa/fa) obez sıçan, db/db fareyle aynı patofizyolojik özellikleri geliştirmektedir ve temel olarak hiperlipidemi ve hipertansiyonum eşlik ettiği insan obezitesi modeli olarak kullanılmaktadırlar.

Bununla birlikte, hiperglisemi için fa/fa sıçanının seçici şekilde beslenmesi sonucu, Zucker diyabetik şişman (ZDF) sıçanı doğmaktadır. Bu modellerde doğumdan yaklaşık 8 hafta sonra β-hücrelerinin artan apoptozuna bağlı olarak sadece erkeklerde şiddetli diyabet gelişmektedir ve fa/fa sıçanında olduğu gibi insülin direnci kompanse edilememektedir ve bu modeller 14 haftalıkken insülinopenik hale gelmektedir.

Öte yandan, polijenik arka plana sahip obezite ile indüklenen diyabet modelleri ise KK (Kuo Kondo) faresi, NZO (Yeni Zellanda obez) faresi, OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima şişman) faresi ve NSY (Nagoya Shibata Yasuda) faresidir (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

Karakteristik olarak KK fareleri, insülin direnci, kompensatuvar hiperinsülinemi ve adacık hücresi hiperplazisi ile ilişkili olarak yetişkinlik döneminde obez olmaktadırlar. En nihayetinde, hafif hiperglisemi başlamaktadır. Gıda alımı, diyabetik fenotipin şiddetinin belirlenmesinde önemlidir ve enerji alımının kısıtlanması, bu farelerde görülen obeziteyi ve hiperglisemiyi azaltmaktadır (Rees ve Alcolado, 2005).

Yeni Zelanda obez (NZO) faresi, ilk 2 ayda hızlı bir şekilde kilo alan polijenik obezite modelidir ama diyabet sıklıkları alt türlerinde değişkenlik göstermektedir. Glikoz ve insülin özellikleri, KK farenin özelliklerine neredeyse benzer olsa da, NZO faresinde erken yaşlardan itibaren hepatik insülin direnci gelişmektedir ve muhtemelen hiperfajiye yol açan hiperleptinemi ve aynı anda leptin direnci gözlenmektedir (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

OLETF sıçanı, glukoz intoleransı için seçici bir şekilde yetiştirilmiş Long-Evans sıçanlarının farklı soyundan üretilmiş bir koloniden kökenlenmektedir. Sıçanlar hafif derecede obezdir, NSY farelerinde olduğu gibi yetişkin erkeklerde diyabet gelişimi olasılığı dişilerden daha fazladır (Rees ve Alcolado, 2005). Hayvanlar yüksek insülin, trigliserit ve kolesterol düzeyleri, yaş ile beraber artan hiperglisemi ve polifaji ile karakterizedir (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

NSY fareleri, aynı zamanda NOD farelerinin ebeveynleri olan Jc1: ICR farelerinden kökenlenmektedir, fakat glukoz intoleransı için aynı soydan

çiftleştirilmiştir (Chatzigeorgiou ve ark., 2009). NSY farelerinde yaşa bağımlı bir şekilde spontan diyabet gelişmektedir. Ana özellikleri hafif insülin direncine karşı gelişen bozulmuş insülin sekresyonudur. Obezite, bu hayvanların önemli bir özelliği değildir ve belirgin bir cinsiyet farkı gözlenmektedir. Hemen hemen tüm erkeklerde hiperglisemi gelişirken, dişilerin üçte birinden daha azı etkilenmektedir (Rees ve Alcolado, 2005).

4.1.8.2.2. Spontan T2DM'nin obez olmayan kemirgen modelleri

Klinik deneyimler, T2DM'nin obezite yokluğunda da gelişebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, obez olmayan modellerin geliştirilmesi hastalığın bu durumunu incelemek için esastır.

GK (Goto-Kakizaki) sıçanları, pek çok nesilde hafif glukoz intoleransı olan Wistar sıçanlarının selektif şekilde aynı soydan çiftleştirme yoluyla geliştirilen polijenik obez olmayan bir T2DM modelidir. Bu model, yenidoğan GK sıçanlarının azalmış adacık kütlesi (muhtemelen anormal apoptoz ile ilişkili doğum öncesi bozulmuş β-hücre proliferasyonu nedeniyle) nedeniyle insülin direnci, normolipidemi ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir.

Obez olmayan mutant C57BL/6 (Akita) faresi, Akita'daki (Japonya) C57BL/6 kolonisinden kökenlenmektedir ve insan preproinsulin geninin faredeki homoloğu olan INS2 geninde gelişen spontan bir mutasyona sahiptir. Bu model polidipsi, poliüri, progresif hipoinsülinemi ve en nihayetinde 3-4 haftalıkken gelişen hiperglisemi ile karakterizedir (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

4.1.8.2.3. Kimyasal ve cerrahi yolla oluşturulan T2DM hayvan modelleri

Her ne kadar alloksan ve streptozotosin gibi diabetojenik ajanlar temel olarak T1DM indüksiyonunda kullanılsalar da, hayvanlarda T2DM benzeri diyabet gelişimi için de kullanılmaktadırlar. Sıçanlarda NAD uygulamasından 15 dakika sonra yapılan STZ uygulaması, %75-80 oranında plazma insülin düzeylerinde değişikliğe

yol açmadan hafif ve stabil hiperglisemi gözlenen bir T2DM modeli gelişimine yol açmaktadır.

Ayrıca, yenidoğan sıçanlarda veya doğumdan hemen sonra (her ajan için farklı doz ve zaman protokolünü takiben) STZ veya alloksan enjeksiyonu, hayvanların yetişkin çağında T2DM olmasını sağlamaktadır.

Bununla birlikte, bu hayvanlarda diyabet gelişimine β-hücre kütlesinde ve dolayısıyla insülin sekresyonunda bir azalma eşlik etmektedir. Bu nedenle STZ uygulamasının genetik olarak insülin dirençli bir arka planla (örn. ZFR modelinde) veya yüksek yağlı diyet/yüksek fruktoz içeren diyet ile kombinasyonu, normal kan insülin düzeyleri ile beraber aşikar hiperglisemi gelişimine neden olmaktadır. Dolayısıyla bu modeller T2DM çalışmaları için daha uygun kabul edilmektedir.

Ek olarak, T2DM'nin indüklenmesi için pankreasın kısmen çıkarılması (%90'a kadar) birçok hayvanda (sıçanlar, köpekler, domuzlar, tavşanlar) uygulanmıştır. Bununla birlikte, bu modellerin çoğunda vücut ağırlığında veya kan insülin seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmaksızın orta derecede hiperglisemi gelişmektedir. Bu nedenle, günümüzde T2DM geliştirmek için pankreatektomi protokolleri genellikle diabetojenik maddelerle birlikte uygulanmaktadır. Ayrıca, insan ve birçok hayvan modelinde gözlenen pankreasın rejenerasyon yeteneği nedeniyle, cerrahi yolla indüklenen bu diyabetik modeller genellikle transplantasyon veya rejenerasyon faktörleri çalışmaları için de kullanılmaktadır (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

4.2. *Origanum majorana*

Origanum majorana L. (majorana), Güney Avrupa ve Akdeniz'e özgü otsu ve çok yıllık bir bitkidir. Yemeklere tat vermek için kullanılan bitkiler yüzlerce yıldır büyütülmüş, kullanılmıştır ve çeşitli yiyeceklerin lezzetlerini arttırma ve tamamlama yetenekleri nedeniyle gittikçe popüler hale gelmektedir. Geleneksel olarak, astım, hazımsızlık, baş ağrısı ve romatizmaya karşı halk ilacı olarak kullanılır. Lamiaceae familyasının bitkileri arasında biberiye daha kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır ve ekstreleri pazarlanan ilk doğal antioksidanlardır. Aynı aileye ait olan Majorana,

güçlü bir antioksidan olarak birçok araştırma grubunun ilgisini çekmiştir (Gutierrez, 2012). *Origanum majorana* ve uçucu yağının antimikrobiyal, antiviral ve insektisidal etkileri vardır. Tedavide, kozmetikte ve aromaterapide dahilen ve haricen kullanılmak üzere sunulmuş birçok *Origanum majorana* uçucu yağı ve uçucu yağı taşıyan preparat bulunmaktadır (Demirezer, 2017).

Fitokimyasal çalışmalar, majorana bitkisinin polifenol içerdiğini göstermektedir. Bu polifenollerin yanı sıra orta derecede antioksidanlar olan arbutin, 6-O-4-hidroksibenzoil arbutin ve 2-hidroksi-3-(3,4-dihidroksifenil) propiyonik asit de içerdiği görülmüştür (Gutierrez, 2012). Türkiye'de iki farklı lokaliteden toplanan *Origanum majorana* örneğinden elde edilen uçucu yağların ana bileşenlerinin karvakrol olduğu gösterilmiştir (Demirezer, 2017).

Birçok araştırmacı, alkollü ve sulu ekstraktlarının radikal temizleyici ve protein glikasyonu önleyici aktivitelere sahip olduğunu bildirmüştir (Shahreza, 2017). Son kanıtlar, dikarbonil gruplarının İGÜ'lere değişimini, metilglisokal türevlerinin üretilmesini ve ayrıca TGF ve proinflamatuar sitokinlerin de dahil olduğu diyabetik nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan patojenik mediatörlerin ekspresyonunu önleyerek aracılık ettiği antiglikasyon etkisini rapor etmiştir (Shahreza ve ark.,2016). *Origanum majorana* uçucu yağının 100, 250,500, 750 ve 1000 ppm konsantrasyonlarında Butillendirilmiş hidroksitoluen (BHT) ile benzer, α-tokoferolden ise daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu (%58-75 inhibisyon) bildirilmiştir. Amiloit β protein'in (Aβ) neden olduğu nörotoksisite üzerinde *Origanum majorana*'dan izole edilen ursolik asitin etkisi PC12 hücreleri kullanılarak araştırılmıştır. İzole ursolik asit ve vitamin E'nin, reaktif oksijen türlerinin toksisitesinden PC12 hücrelerini koruduğu gösterilmiştir. Ursolik asit, 10 ve 100 μM konsantrasyonlarda, reaktif oksijen türlerinin düzeylerini %13-20 oranında ($p<0.05$) azaltmıştır.

Origanum majorana'da bulunduğu gösterilen ve kuvvetli antioksidan bileşikler olan rozmarinik asit ve litospermik asit B'nin DPPH (2,2-difenil-pikrilhidrazil) radikal süpürücü etkisi, sırasıyla %58.32 ve %16.11 olarak bulunmuştur.

10 hafta boyunca her gün, erkek sıçanlara etanolün p.o. yoldan verilmesinden sonra, *Origanum majorana* uçucu yağının 0.16 mL/kg dozda, etkileri epididimal spermatozoal analiz, serum testesteron düzeyi, testis, karaciğer ve beynin ağırlığı ve

histopatolojisi üzerinden araştırılmıştır. Uçucu yağın etanolle birlikte verilmesinin, erkek fertilitesi, karaciğer ve beyin dokusu üzerinde etanolün zararlı etkilerini azalttığı ($p \leq 0.05$) belirlenmiştir. *Origanum majorana* tozu, ekstresi ve uçucu yağının etkisi, potasyum bromat ile oksidatif stres oluşturulan Sprague Dawley sıçanlarda incelenmiş, elde edilen sonuçlar, sıçanlarda $KBrO_3$ uygulamasına karşı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nutrisyonel değerlerde ($p<0.05$), kan Hb'de ($p<0.001$) artış ve serum karaciğer ve böbrek biyomarkırlarında ($p<0.001$), serum malondialdehitte ($p<0.001$) ve kan nitrit oksit değerlerinde ($p<0.001$) azalma gözlenmiştir.

Origanum majorana topraküstü kısımlarının metanollü ekstresinin hepatoprotektif etkisi Karbon tetraklorür (CCl_4) kaynaklı hepatoksisite oluşturulan Wistar sıçanlarda incelenmiştir. Hepatoprotektif etki, SGPT, SGOT, ALP, bilirubin ve serum total protein düzeyleri gibi biyokimyasal parametrelerle ve çıkarılan karaciğerlerin histopatolojik çalışmaları ile değerlendirilmiştir. *Origanum majorana* metanollü ekstresi uygulaması ve silimarin, CCl_4 ile artan SGOT, SGPT, ALP, bilirubin ve total bilirubin düzeylerini düşürmüştür ($p<0.05$). Karaciğerin histopatolojik profilini iyileştirmiştir (Demirezer, 2017).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Bitki Materyali ve Ekstrelerinin Hazırlanması

Diyabette gelişen doku hasarında koruyucu etkilerini araştırdığımız endemik *Origanum majorana*'nın toprak üstü kısımları toz edilerek hassas terazide 15 gr tartılıp oda ısısında MeOH (metil alkol) ile maserasyona bırakıldı, işlem çözücü renksiz oluncaya kadar devam edildi. Çözücüsü rotary evaporatörde 50°C'yi aşmayan ısıda uçurulup, geride kalan uçmayan çözücü hot plate üzerinde uçana kadar kurutuldu. Tüm bu işlemler Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Famasötik Botanik A.B.D. öğretim üyelerinden Prof. Dr. Leyla Bitiş ve Dr. Turgut Taşkın tarafından yapıldı. Elde edilen ekstreler analizlerde kullanılmak üzere buzdolabında +4°C'de muhafaza edildi.

Bitki ekstreleri deney süresince hayvanlara her gün tartılarak ve saf suda çözülerek ağırlıklarına göre gereken miktarda anestezi uygulamaksızın metal gavaj yardımıyla oral yolla verildi.

5.2. Deney Hayvanları

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden (DEHAMER) alınan 300-400 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley (SD) sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar %50 nem, 12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde ve sabit bir sıcaklıkta (25±2°C) tutuldu ve standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile ad libitum olarak beslenmeleri sağlandı. Çalışma Marmara Üniversitesi Hayvan Bakımı ve Kullanım Komitesi tarafından onaylandı (Etik no: 021.2016.mar). Gerekli tüm önlemler çalışmaya başlamadan önce alınarak çalışma sırasında parametrelere olumsuz etki edebilecek faktörler en aza indirildi.

5.2.1. Streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulması

STZ ile diyabet modeli oluşturulan sıçanlara 60 mg/kg (0,1 M sitrat tamponunda çözüldü, pH 4,5'a ayarlandı) dozda streptozotosin (STZ) i.p. uygulanarak diyabet indüklendi (Taleb-Senouci ve ark., 2009). STZ injeksiyonundan 48 saat sonra kuyruk kesme metoduyla kan örnekleri alınarak açlık kan glukozu glukometre ile ölçüldü ve

açlık kan glukoz değeri 200 mg/dL (11.1 mmol/L)'den yüksek olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilip deneye alındı (Firdaus ve ark., 2010).

5.2.2. Deney grupları

Çalışmamızda kullanılan sıçanların deneye başlandığı sırada ve deney sonunda vücut ağırlıkları tartıldı. Origanum ekstresi verilecek olan sıçanlara ekstre 200 mg/kg olacak şekilde suda çözülerek i.p. olarak uygulandı. 18 adet sıçan 3 gruba ayrıldı;

- Kontrol grubu (Kontrol), n=6: Bu gruptaki hayvanlara 6 hafta süreyle günlük olarak 10 ml/kg sitrat tamponu i.p. yolla uygulandı.
- Diyabet Grubu (Diyabet), n=6: STZ uygulamasından 48 saat sonra kan glukoz değeri 200 mg/dl'nin üzerinde olan bu sıçanlara 6 hafta süreyle günlük olarak 10 ml/kg serum fizyolojik i.p. yolla uygulandı.
- Diyabet + *Origanum Majorana* Grubu (Tedavi), n=6: STZ uygulamasından 48 saat sonra kan glukoz değeri 200 mg/dl nin üzerinde olan bu sıçanlara günde 200 mg/kg Origanum ekstresi 6 hafta süre ile p.o. yolla uygulandı.

5.3. Dokuların Hazırlanışı ve Deney Protokolü

6. haftanın sonunda glukometre yardımı ile kan glukoz değerleri ölçüldü. 6 hafta sonunda hayvanlar hafif eter anestezisi altında kalpten kan örnekleri alındıktan sonra dekapite edilerek, böbrek ve karaciğer dokuları çıkarıldı. Doku örneklerinin bir kısmında oksidan hasarı incelemek amacıyla malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) tayini yapıldı. MDA tayini Buege yöntemiyle, GSH tayini Ellman yöntemiyle yapıldı. Ayrıca böbrek hasarını incelemek amacıyla böbrekte elisa kiti ile VEGF ölçümü yapıldı. Serum örneklerinde ise böbrek fonksiyonlarını ölçmek için kreatinin, karaciğer fonksiyonlarınu ölçmek için de ALT ve AST ölçümü yapıldı.

5.4. Biyokimyasal Analizler

Hafif eter anestezisi altında kalpten alınan kan örneklerinden ve dekapite edildikten sonra böbrek ve karaciğer dokularından biyokimyasal analizler yapılmıştır.

5.4.1. Serumda yapılacak biyokimyasal analizler

Karaciğer doku hasarını belirlemek için ELISA (Enzim Bağlı İmmünosobent Tahlil) kitleri ile Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri ölçümü yapıldı.

Böbrek aktivitesini belirlemek için ELISA kiti ile kreatinin ölçümü yapıldı.

5.4.1.1. Serumda ELISA testi yapılışı

ELISA'da hedef parametrelerin optik yoğunluklarının belirlenmesi ile ölçüm yapılır. Kitte bakılması istenen parametrelere spesifik biotin-konjuge poliklonal antikorlarla kaplı plaka bulunmaktadır. Bakılması istenen parametrenin bu antikorla bağlanması esasına dayanmaktadır.

Kit içeriği;

i) Standart çözelti (0,5 ml) 240 U/L
ii) Önceden kaplanmış ELISA plaka (12*8 küvet)
iii) Standart dilüsyon (3 ml)
iv) Streptavidin-HRP (yabanturpu peroksidazı) (6 ml)
v) Durdurma çözeltisi (6 ml)
vi) Substrat çözeltisi A (6 ml)
vii) Substrat çözeltisi B (6 ml)
viii) 30x konsantre yıkama çözeltisi (20 ml)
ix) Biyotinlenmiş sıçana karşı antikor (1 ml)
x) Plaka kapatıcı (2 adet)

Kitte olmayan gerekli materyaller; 37°C±0.5°C inkübatör, emici kağıt, hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet uçları, steril tüpler, deiyonize ve distile su, 450 nm'yi okuyabilen mikroplate okuyucu.

4 derecede muhafaza edilmiş olan kitler çalışmanın yapılacağı zaman oda sıcaklığında 10-20 dk bekletildi. Her örnek için steril yeni pipet ucu kullanıldı. Substrat solüsyon B ile ışığa hassas olmasından dolayı karanlık ortamda çalışıldı.

5.4.1.1.1. Standart çözeltilerin, substratların ve örneklerin hazırlanması

Ünitesi 240 U/L olan standart solüsyonu dilüsyon çözeltisi ile bir önceki standardın yarısını alarak sırasıyla 240, 120, 60, 30, 15, 7,5 U/L olacak şekilde dilüsyon yapılarak 6 adet yeni standart solüsyonu elde edildi.

Çalışmaya başlamadan önce 10-20 dk oda sıcaklığında bekletilen serum örnekleri 3000 RPM'de santrifüjlenerek süpernatantı alındı. Tablo 7'de görüldüğü gibi örnekler ve standartlar çalışmanın daha sağlıklı olması adına ikili biçimde kuyulara eklendi.

Tablo 7. Standart ve örneklerin kuyulara eklenmesi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Kör	S4	K1	K5	D1	D5	T1	T5				
B	Kör	S4	K1	K5	D1	D5	T1	T5				
C	S1	S5	K2	K6	D2	D6	T2	T6				
D	S1	S5	K2	K6	D2	D6	T2	T6				
E	S2	S6	K3		D3		T3					
F	S2	S6	K3		D3		T3					
G	S3		K4		D4		T4					
H	S3		K4		D4		T4					

İnkübasyon öncesinde örnek kuyularına 40 µl örnek, 10 µl antikor ve 50 µl streptavidin eklendi, kör kuyularına herhangi bir şey eklenmezken standart kuyularına 50 µl standart solüysonu ve 50 µl streptavidin eklendi. Hafifçe çalkalamadan sonra 37 santigrat derecede 60 dakika inkübe edildi.

5.4.1.1.2. Yıkama işlemi

30 kat seyreltilen konstantre yıkama solüsyonu inkübasyon sonrası her küvete 0,35 ml eklendi ve 1-2 bekletildi. Sonrasında küvet silkelenerek yıkama solüsyonu döküldü ve ters çevirerek geri kalan solüsyon havlu kağıda boşaltıldı. Bu işlem 5 kez tekrar edildi.

5.4.1.1.3. Substratların eklenmesi

Yıkama işleminden sonra tüm kuyulara 50 µl substrat solüsyon A ve karanlık ortamda substrat solüsyon B eklendi. Hafifçe çalkaladıktan sonra 37 santigrat derecede 10 dakika inkübe edildi.

5.4.1.1.4. Durdurma ve okuma işlemi

İnkübasyondan sonra tüm kuyulara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Kuyulardaki maviden sarıya olan renk dönüşümünden hemen sonra ELISA okuyucu (Epoch Biotek) ile 450 nm'de ölçüm yapıldı. Elde edilen absorbans değerleri ile absorbans-konsantrasyon grafiği çizildi. Grafikten madde miktarları belirlendi.

5.4.2. Dokuda yapılacak Biyokimyasal Analizler

Karaciğer ve böbrek dokularında oksidan hasarı incelemek amacıyla malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) tayini yapıldı, ayrıca böbrek hasarını incelemek amacıyla böbrekte elisa kiti ile VEGF ölçümü yapıldı.

MDA tayini Buege yöntemiyle yapıldı. Dekapitasyondan hemen sonra çıkarılan dokular serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra filtre kağıdı ile kurutuldu ve tartıldı. IKA Ultra-Turrax T25 homojenizatöründe buz üstünde 150 mM KCL çözeltisiyle %10'luk homojenatı hazırlandı. % 0,375 g TBA (Tiyobarbiturik asit) ve %15'lik TCA (Trikloroasetik asit) içeren TBA çözeltisi, 0,25N HCl (Hidroklorik asit) ile hazırlandı. 1,1,3,3 tetraetoksipropan'ın 10 mM'lık stok çözeltisinden farklı seyreltmeler yapılarak standart çözelti hazırlandı. Kör tüpüne 0,5 ml 150 mM KCl (Potasyum klorür), standart tüpüne 0,5 ml standart çözeltisi ve numune tüplerine de 0,5 ml doku homojenatı eklendi. Daha sonra tüplere 1 ml % 0,375 TBA çözeltisi eklendi ve 15 dakika su banyosuna bırakıldıktan sonra tüpler oda sıcaklığında soğutuldu. Soğutulan tüpler 10 dakika 3000 devir/dakika santrifüj (Hettich K2S

Soğutmalı Santrifüj) edildi. Üst faz alınarak oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 532 nm'de okudu.

GSH tayini Ellman yöntemiyle yapıldı. Dekapitasyondan hemen sonra çıkarılan dokular serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra filtre kağıdı ile kurutuldu ve tartıldı. IKA Ultra-Turrax T25 homojenizatöründe buz üstünde 150 mM KCL çözeltisiyle %10'luk homojenatı hazırlandı. 10 mM DTNB (Ditiyo nitro benzen, Ellman) çözeltisi hazırlamak için 39,63 mg DTNB %1'lik sodyum sitrat ile 10 ml'ye tamamlandı. %20'lik TCA hazırlandı. 50 mg glutatyon distile suda çözüldü ve 5 ml'ye tamamlanarak standart glutatyon çözeltisi hazırlandı. 0,4 ml %10'luk homojenat ile 0,2 ml %20'lik TCA karıştırıldı ve 15 dakika boyunca 3000devir/dakika santrifüj edilerek üst faz alındı. Kör tüpüne 0,2 ml 150 mM KCl, standart tüpüne 0,2 ml standart çözeltisi ve numune tüplerine de 0,2 ml hazırlanan üst faz eklendi. Daha sonra tüplere 1 ml 0,3 M sodyum hidrojen fosfat (Na2HPO4) ve 0,005 ml Ellman çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı. 5 dakika bekletildikten sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 412 nm'de okundu.

Böbrek dokusunda yapılan ELISA testinde dokular fosfat tampon tuz çözeltisinde (pH: 7,4) homojenize edilmiştir.

5.5. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Streptozotosin (STZ); Santa Cruz Biotechnology, Inc (Dallas,TX, USA)'dan, ELISA kitleri BT Labs'dan (Bioassay Technology Laboratory, Korain Botech Co., Ltd (Shanghai, China) temin edilmiştir.

Marmara Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yararlanılan demirbaşlar;

i) Hettich K2S Soğutmalı Santrifüj
ii) Heraeus Biofuge Pcio Ependes Santrifüj
iii) BioTek Epoch Elisa Reader
iv) ADAM PW124 Hassas Terazi
v) IKA Ultra-Turrax T25 Homojenizatör
vi) Bayer 7170635 Glukometre
vii) Bosch -20 buzdolabı

5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın verileri ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Testlerde anlamlılık P <0.05 olarak kabul edildi. Değerler, Graphpad prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego; CA; USA) bilgisayar istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve takiben post testi olarak Tukey ve Bonferroni testleri kullanılarak hesaplandı.

6. BULGULAR

6.1. *Origanum majorana*'nın Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

Çalışmada 300-400 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılıp ad libitum olarak beslenmeleri sağlandı. Kontrol grubunda 28. günün sonunda belirgin kilo artışı gözlemlenirken, diyabet ve tedavi grubunda kilo kaybı gözlemlendi. *Origanum majorana* verilen diyabetik sıçanlarda, kilo kaybının diyabet grubuna göre korunduğu görülmektedir ($p<0.0001$) (Tablo 8).

Tablo 8. *Origanum majorana*'nın vücut ağırlığı üzerine etkisi

Vücut ağırlığı (g)					
Gruplar	0. gün	3. gün	7.gün	14. gün	28. gün
Kontrol	334,83±12,497	356,33±12,149	371,33±13,149	389,00±11,643	409,33±10,120
Diyabet	368,33±19,149	307,5±23,573	278,00±23,149	252,00±20,125	224±16,834
Tedavi	394,33±19,149	382,667±17,713 (****)	371,33±17,149 (****)	360,667±16,90 (****)	349±16,197 (****)

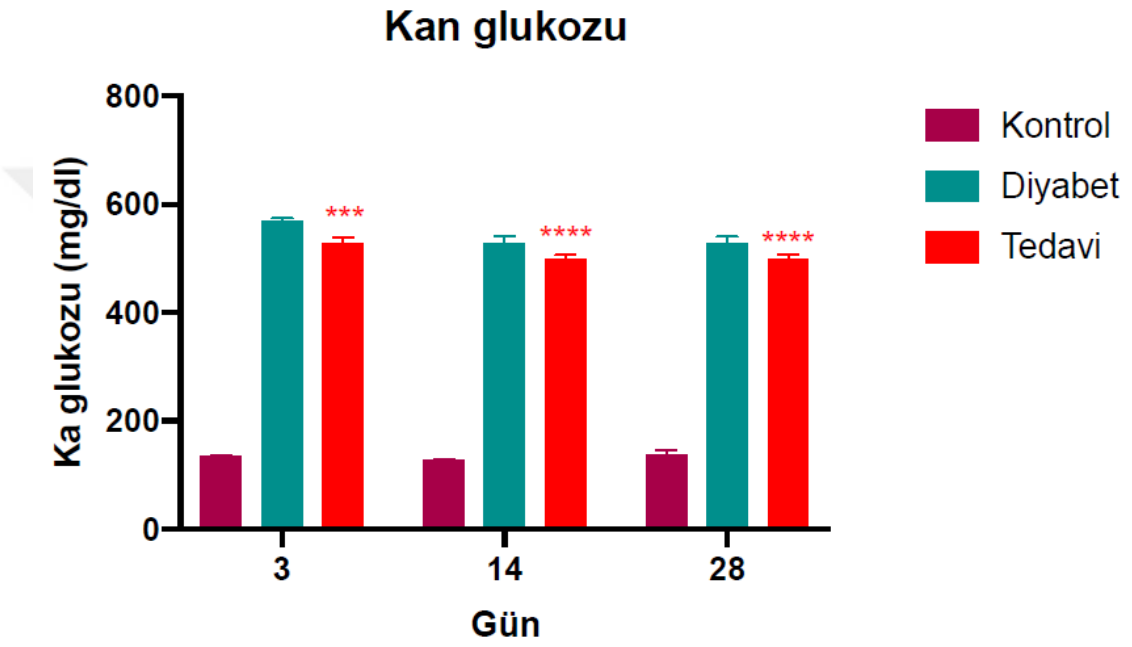
Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. **** $p<0.0001$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.2. *Origanum majorana*'nın Kan Glukoz Seviyeleri Üzerine Etkisi

Diyabetik sıçanlarda kan glukoz düzeyi 3. günden itibaren 500 mg/dl üzerinde seyretmiştir ve 28. gün sonunda % 6'lık bir düşüş göstermiştir (bkz. Tablo 9.). Kan glukoz seviyelerinde, diyabet grubuna kıyasla tedavi gurubunda deney boyunca %7'lik anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (3. gün $p<0.001$, 14. gün $p<0.0001$, 28. gün $p<0.0001$).

Tablo 9. *Origanum majorana*'nın kan glukoz seviyeleri üzerine etkisi

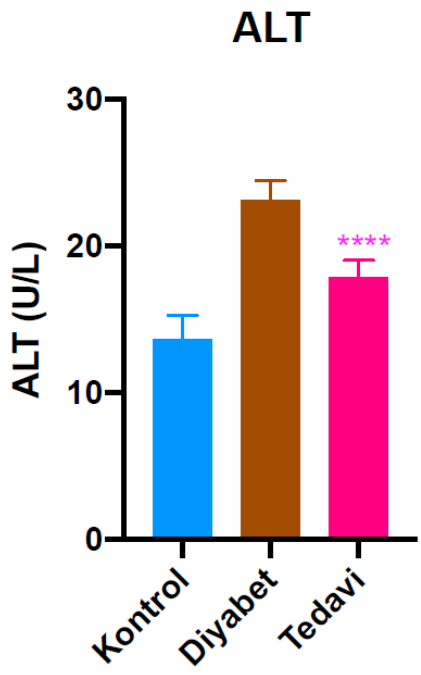
Kan glukoz seviyeleri (mg/dL)			
Gruplar	3. gün	14. gün	28. gün
Kontrol	135±1,095	127,5±1,643	138,5±7,120
Diyabet	568±6,573	527,5±12,125	535,5±12,834
Tedavi	527,667±10,713 (***)	498,667±8,90 (****)	491,0±8,197 (****)



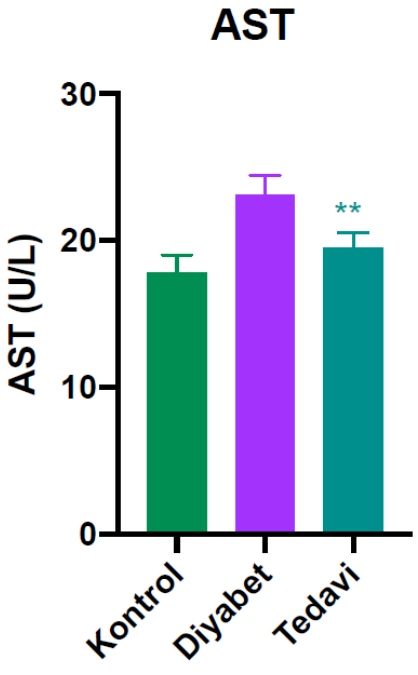
Şekil 9. *Origanum majorana*'nın kan glukoz seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. **** $p<0.0001$, *** $p<0.001$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.3. *Origanum majorana*'nın Serum ALT ve AST Seviyeleri Üzerine Etkisi

ALT ve AST hepatositlere karşı saldırının belirteçleridir ve karaciğer bozukluklarının tanısı ve izlenmesinde yardımcıdırlar, karaciğerdeki inflamatuvar aktiviteyi yansıtırlar. ALT ve AST düzeylerinde diyabet grubundaki sıçanlarda bir artış gözlemlenirken tedavi grubunda diyabet grubuna oranla ciddi bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.0001$).



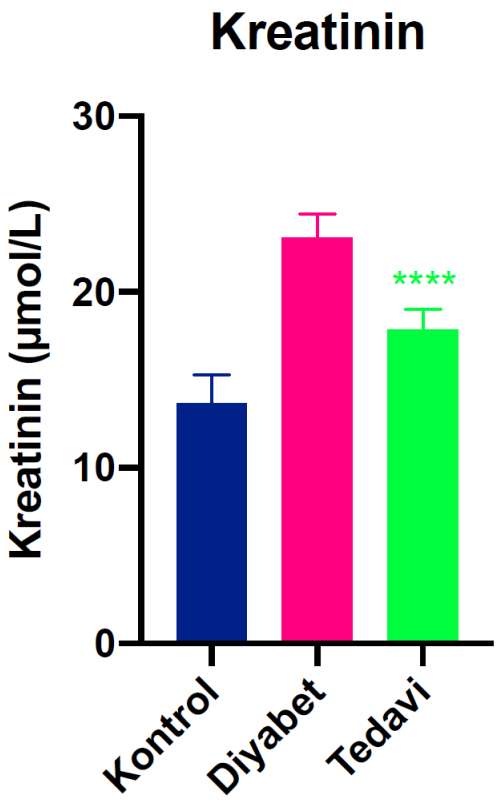
Şekil 10. *Origanum majorana*'nın serum ALT seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. **** $p<0.0001$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.



Şekil 10. *Origanum majorana*'nın serum AST seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ** $p<0.01$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.4. *Origanum majorana*'nın Serum Kreatinin Seviyeleri Üzerine Etkisi

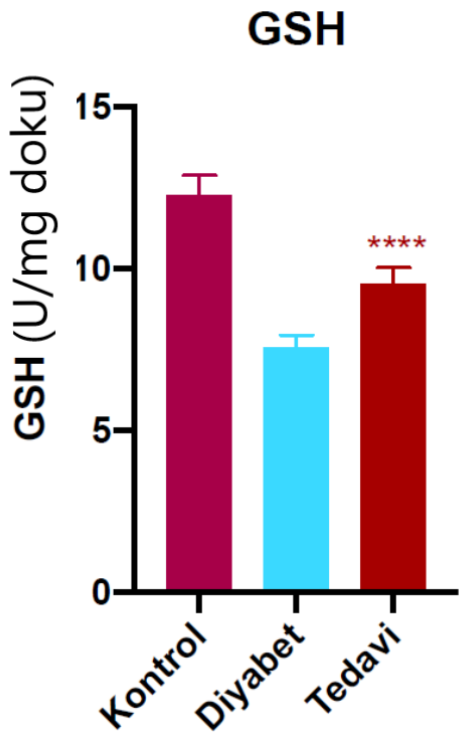
Serum kreatinin, kreatininin bir metabolitidir ve kreatininin neredeyse tamamı iskelet kasında konumlanmaktadır. Plazma kreatinin konsantrasyonu oldukça stabildir, yüksek kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonlarındaki problemlerin göstergesidir. Kretainin düzeylerinde diyabet grubundaki sıçanlarda artış görülmüş, tedavi grubunda diyabet grubuna oranla ciddi bir azalma bulunmuştur ($p<0.0001$).



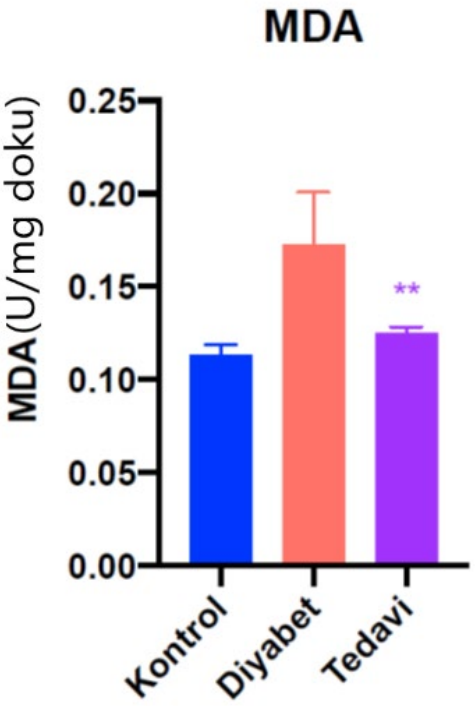
Şekil 11. *Origanum majorana*'nın serum Kreatinin seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Tukey testi kullanılarak yapıldı. **** $p<0.0001$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.5. *Origanum majorana*'nın GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkisi

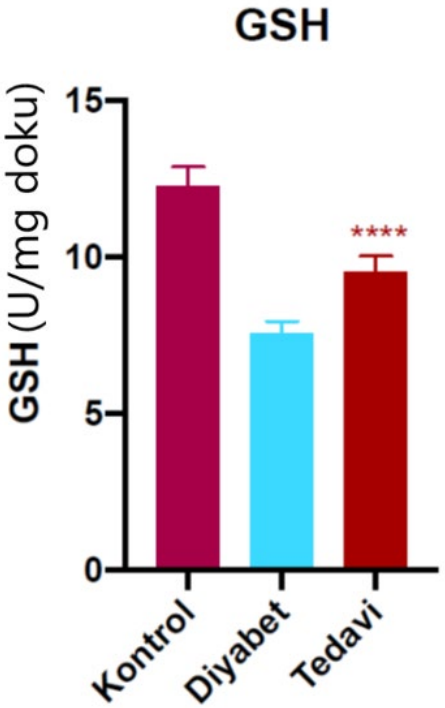
Oksidan hasar GSH ve MDA tayinleriyle ölçülebilmektedir. Bu bağlamda hem karaciğer hem de böbrekte GSH ve MDA düzeyleri incelenmiştir. Karaciğerde ve böbrekte yapılan GSH ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla tedavi grubunda anlamlı oranda artış gözlenmiştir ($p<0.0001$). MDA ölçümlerinde ise yine karaciğer ve böbrek dokusunda diyabet grubuna kıyasla tedavi grubunda anlamlı oranda düşüş görülmüştür ($p<0.01$).



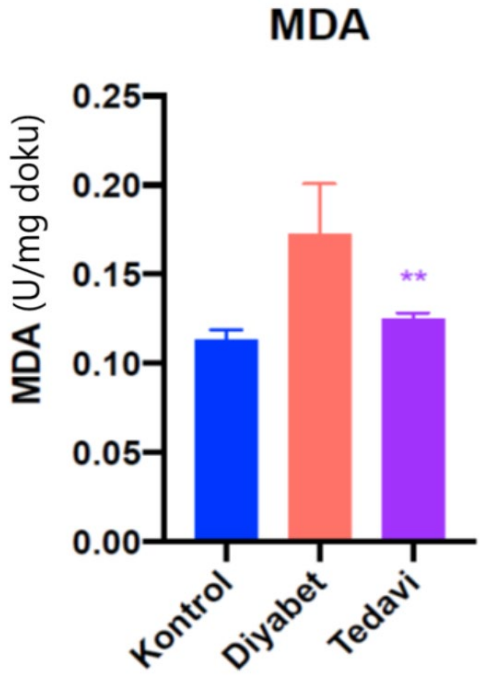
Şekil 12. *Origanum majorana*'nın karaciğer dokusundaki GSH seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Tukey testi kullanılarak yapıldı. **** $p<0.0001$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.



Şekil 13. *Origanum majorana*'nın karaciğer dokusundaki MDA seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Tukey testi kullanılarak yapıldı. ** $p<0.01$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.



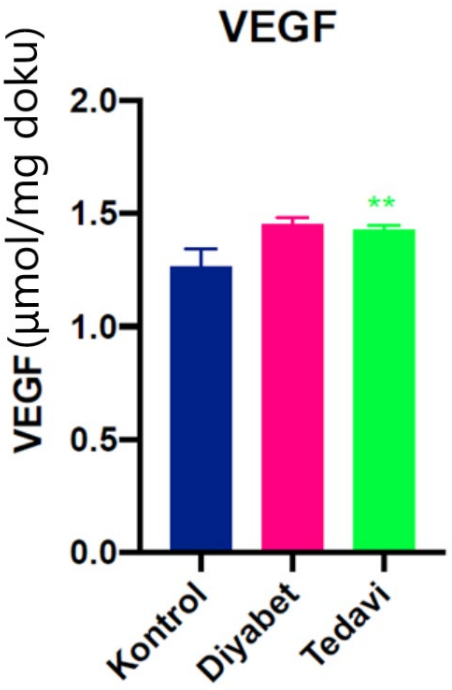
Şekil 14. *Origanum majorana*'nın böbrek dokusundaki GSH seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Tukey testi kullanılarak yapıldı. **** $p<0.0001$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.



Şekil 15. *Origanum majorana*'nın böbrek dokusundaki MDA seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Tukey testi kullanılarak yapıldı. ** $p<0.01$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.6. *Origanum majorana*'nın VEGF Seviyeleri Üzerine Etkisi

VEGF, diyabetik nefropatinin gelişiminde rol oynayan büyüme faktörlerinden biridir. Hiperglisemi sonucu artmış VEGF ekpresyonu gözlenmektedir. Böbrekte yapılan VEGF ölçümlerinde diyabet grubunda ortalama değer artarken tedavi grubunda anlamlı ölçüde bu değerin düştüğü gözlemlenmiştir ($p<0.01$).



Şekil 16. *Origanum majorana*'nın böbrek dokusundaki VEGF seviyeleri üzerine etkisi. Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi (n=6), Data analizi, tek yönlü ANOVA ve Tukey testi kullanılarak yapıldı. ** $p<0.01$ diyabet grubuna göre kıyaslandı.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitusta hiperglisemiye bağlı olarak biyokimyasal bozukluklar gelişmektedir ve diyabete bağlı oksidatif stres hastalığın semptomlarında ve ilerlemesinde rol oynayabilmektedir. Hücrelerdeki ve dokulardaki oksidatif stres, artan reaktif oksijen türlerinin oluşumundan ve/veya antioksidan savunma potansiyelindeki azalmadan kaynaklanır. Diyabetteki serbest radikallerin oluşumunu açıklamak için çeşitli hipotezler ortaya konulmuştur. Bunlar glikozun otooksidasyon süreçlerini, proteinlerin enzimatik olmayan ve ilerleyici glikasyonunu, ilerleyen dönemde artmış glikoz türevi ileri glikasyon son ürünlerinin (İGÜ'ler) oluşumunu ve poliyol yolağı ile artmış glikoz akışını içermektedir (Rajasekaran ve ark., 2005)

Hiperglisemi sonucu serbest oksijen radikallerinin oluşumunun artması oksidan hasarı tetikleyerek; kardiyomiyopati, gastroenteropati, retinopati, nefropati, nöropati ve erektil disfonksiyon gibi önemli diyabetik komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Diyabetik nefropati (DN) bu komplikasyonların içinde diyabette en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardandır. Diyabetik nefropati, klinik olarak, hiperglisemi ile seyreden progresif böbrek yetmezliği gelişimi olarak tanımlanır. Bu hastalık birçok ülkede son dönem böbrek yetmezliğinin ana tek nedenidir (Tesch ve Allen, 2007). Hiperglisemi genel olarak, çeşitli metabolik yolakların aktivasyonu ve bozukluğundan kaynaklanan böbrek hasarının temel başlatıcısı olarak kabul edilmiştir. Bazı çalışmalar, İGÜ'lerin diyabetik vasküler hasarın gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, SDBH'lı diyabetik hastalarda böbreklerde böbrek hastalığı olmayan diyabetik hastaların neredeyse iki katı kadar İGÜ oluştuğu tespit edilmiştir (Aghadavod ve ark., 2016).

Diyabetik hayvan modelleri ile oluşturulan diyabete bağlı önemli komplikasyonlardan biri olan böbrek hasarı, bu hastalıktan sorumlu moleküler mekanizmaları tanımlamak ve yeni preklinik terapötik stratejilerin gelişimi için önemlidir. STZ, pankreas β-hücrelerinin dejenerasyonu ve nekrozunu etkileyerek çeşitli hayvanlarda tip 1 diyabetin uyarılması için yaygın olarak kullanılmaktadır (Anwara ve Meki, 2003). Bu çalışmada, STZ ile indüklenen deneysel diyabet oluşturulan sıçanların böbreklerinde ve karaciğerlerinde meydana gelen hasar üzerine

antioksidan etkisi olduğu bilinen *Origanum majarona*'nın koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Origanum türlerinin geniş bir kullanılış yelpazesi vardır: sekretolitik, bronkospazmolitik ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle soğuk algınlığı öksürüklerinde; düz kaslar üzerine gevşetici etkileri ile midevi, ağrı kesici, karminatif olarak; uçucu yağları antiseptik, cilt üzerinde kızartıcı, yakıcı olarak; son yıllarda antioksidan olarak da kullanılmaktadır. Lamiaceae familyasının bir türü olan O. majoranadan farklı olarak aynı familyadaki biberiye ekstreleri pazarlanan ilk doğal antioksidanlardandır. Majorana, güçlü bir antioksidan olarak birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir (Gutierrez, 2012). *Origanum majorana* ve uçucu yağının antimikrobiyal, antiviral ve insektisidal etkileri de vardır. Tedavide, kozmetikte ve aromaterapide dahilen ve haricen kullanılmak üzere sunulmuş birçok Origanum majorana uçucu yağı ve uçucu yağı taşıyan preparat bulunmaktadır (Demirezer, 2017).

Fitokimyasal çalışmalar, majorana bitkisinin polifenol içerdiğini göstermektedir. Bu polifenollerin yanı sıra orta derecede antioksidanlar olan arbutin, 6-O-4-hidroksibenzoil arbutin ve 2-hidroksi-3-(3,4-dihidroksifenil) propiyonik asit de içerdiği de görülmüştür (Gutierrez, 2012). Türkiye'de iki farklı lokaliteden toplanan *Origanum majorana* örneğinden elde edilen uçucu yağların ana bileşenlerinin karvakrol olduğu gösterilmiştir (Demirezer, 2017). Birçok araştırmacı, alkollü ve sulu ekstraktlarının radikal temizleyici ve protein glikasyonu önleyici aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Shahreza, 2017). Son yapılan çalışmalarda, dikarbonil gruplarının İGÜ'lere değişimini, metilglisokal türevlerinin üretilmesini ve ayrıca TGF (Dönüştürücü büyüme faktörü) ve proinflamatuar sitokinlerin de dahil olduğu diyabetik nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan patojenik mediatörlerin ekspresyonunu önleyerek aracılık ettiği antiglikasyon etkisini göstermiştir (Shahreza ve ark.,2016).

Origanum majarona bitkisinde de bol miktarda bulunan flavonoidler, birçok tıbbi bitkide ve insan sağlığına olumlu etkisi olan doğal ürünlerde aktif madde olarak kabul edilir. Bu doğal bileşikler, hipoglisemik etkisini ayrı ayrı veya sinerjik olarak gösterebilirler. Yapılan bir çalışmada, yine aynı familyaya ait olan *Origanum vulgare* yapraklarının sulu ektresinin STZ ile oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda insülin

sekresyonunu etkilemeden güçlü bir anti-hiperglisemik etki gösterdiği bulunmuştur (Lemhadri ve ark., 2004). Yapılan başka bir çalışmada, *Origanum majarona*'nın metanolik ekstratının ve uçucu yağının diyabetik farelerde açlık kan glikoz seviyesini 21 günün sonunda önemli ölçüde azalttıkları görülmüştür (Pimple ve ark., 2012). Çalışmamızda STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, deney süresince kan glikoz değerlerinde artış görülürken, vücut ağırlıklarında da anlamlı azalma gözlemlenmiştir. *Origanum majarona* ekstresinin tedavi amacıyla uygulanması sonucunda da yine kan glukoz değerlerinde düşme ve vücut ağırlıklarında da artma görülmüştür.

Çalışmamızda serumda Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Kreatinin değerleri ölçüldü. Böbrek ve karaciğer dokularında ise Malondialdehit (MDA) ve Glutatyon (GSH) değerlerine bakıldı. Ayrıca böbrek dokusunda Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) değerleri incelendi.

Origanum majorana'da bulunduğu gösterilen ve kuvvetli antioksidan bileşikler olan rozmarinik asit ve litospermik asit B'nin DPPH (2,2-difenil-pikrilhidrazil) radikal süpürücü etkisi, sırasıyla %58.32 ve %16.11 olarak bulunmuştur. Origanum majorana topraküstü kısımlarının metanollü ekstresinin hepatoprotektif etkisi karbon tetraklorür (CCl_4) kaynaklı hepatoksisite oluşturulan Wistar sıçanlarda incelenmiştir. Hepatoprotektif etki, SGPT, SGOT, ALP, bilirubin ve serum total protein düzeyleri gibi biyokimyasal parametrelerle ve çıkarılan karaciğerlerin histopatolojik çalışmaları ile değerlendirilmiş ve SGOT, SGPT, ALP, bilirubin ve total bilirubin düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (Shati, 2011).

Karaciğer bir hedef organdır ve birçok endojen ve eksojen bileşiğin detoksifikasyonunda ve atılımında, toksik bileşiğin metabolizmasında ve biyotransformasyonunda önemli rol oynar. Bu nedenle, herhangi bir yaralanma veya fonksiyon bozukluğu sonucu hepatotoksisite oluşur. Karaciğer biyobelirteç enzimleri olan AST, ALT ve ALP genellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu/hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Prallethrin ile yapılan bir çalışmada, *Origanum majorana* özütünün verilmesi, sıçanlarda hepatik hasar ile artan ALT, AST ve ALP aktivitesini normal seviyelere düşürdüğü görülmüştür (Mossa ve ark., 2013). Kadmiyum (Cd) ile yapılan bir çalışmada, Cd'nin neden olduğu hepatik hasardan dolayı ALT, AST, ALP

ve GGT enzimlerinin seviyelerinde kontrol grubuna karşı anlamlı bir artış olurken, *Origanum majorana* verilen gruptaki sıçanlarda benzer şekilde bu seviyelerin düştüğü görülmüştür (Shati, 2011). Pimple ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabetik farelerde artmış olan AST ve ALT seviyelerinin *Origanum majorana*'nın metanolik ve sulu ekstrelerinin uygulanması ile yine aynı şekilde düzeldiği görülmüştür (Pimple ve ark., 2012). Bizim de çalışmamızda da bu sonuçlara paralel olarak AST ve ALT değerlerinin diyabet grubunda arttığı, *Origanum majorana* tedavisinde ise anlamlı olarak azaldığı bulundu.

Serumda artan kreatinin ve üre düzeyleri böbreğin bu ürünleri atamadığını ve böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir. Bu etkilerin, tübüler reabsorpsiyon, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızındaki eşikteki değişikliklerle ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir. Cd ile oluşturulan hepatotoksisite ve nefrotoksisite çalışmasında, Cd uygulanan grubun serumundaki üre ve kreatinin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede arttığı ve bu seviyelerin *Origanum majorana* uygulanan grupta anlamlı olarak azaldığı görüldü (Shati, 2011). CDDP (cisplatin) ve kurşun asetat ile oluşturulan nefrotoksisite modellerinde de *Origanum majorana* verilen grupların serum üre ve kreatinin seviyelerinin düştüğü bulunmuştur (Soliman ve ark., 2016; El-Ashmawy ve ark., 2005). Çalışmamızda aynı şekilde kreatinin değerlerinin diyabet grubunda arttığı, *Origanum majorana* tedavisinde ise anlamlı olarak azaldığı görüldü.

VEGF, diyabetik nefropatinin gelişiminde rol oynayan büyüme faktörlerinden biridir. Hiperglisemi sonucu artmış VEGF ekpresyonu gözlenmektedir. Bununla ilgili detaylı bir çalışma olmamakla birlikte yaptığımız çalışmada, böbrekte yapılan VEGF ölçümlerinde diyabet grubunda bu seviye artarken tedavi grubunda anlamlı ölçüde bu seviyenin düştüğü gözlemlenmiştir.

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu oksidatif stres ile ilişkilidir. Birçok çalışmada, ROS'un aşırı üretilmesinin oksidatif stresi daha da arttırabileceğini ve ROS'un kalp hastalığı, diyabet, karaciğer hasarı, kanser ve yaşlanma dahil olmak üzere bir dizi hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ROS ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon-transferaz (GST) gibi antioksidan enzimler arasındaki dengeyi korumak hayati açıdan önem taşımaktadır. Bazı çalışmalarda *Origanum majorana* ekstraktlarının ve yağının içerisindeki fenoller,

tanenler ve flavonoidler gibi fito-bileşenlerin serbest radikalleri süpürerek antihiperglisemik ve antihiperlipidemik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Pimple ve ark., 2012). Prallethrin ile yapılan çalışmada, Prallethrin uygulanan grubun karaciğerde MDA değerleri kontrol grubuna göre artarken, CAT, SOD ve GST aktivitelerinin kontrol grubuna göre azaldığı, bu seviyelerin *Origanum majorana* tedavisinde kontrol grubu değerlerine geri döndüğü gösterilmiştir. (Mossa ve ark., 2013). Cd ile yapılan hepatotoksisite ve nefrotoksisite çalışmasında, karaciğer ve böbrekte GSH düzeylerinin azaldığı ve lipid peroksidasyonunun önemli göstergesi olan LPO düzeylerinin de arttığı görülmüştür. *Origanum majorana* uygulanması sonucu, oksidatif stres ile azalan GSH'ın anlamlı şekilde arttığı, LPO değerlerini de düşürdüğü bulunmuştur (Shati, 2011). *Origanum majorana* ile serbest radikal süpürücüsü olan Troloks'un (E vitamini analoğu) karşılaştırıldığı bir çalışmada, *Origanum majoranın* Troloksa yakın antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (Mossa ve ark., 2010). Cisplatin ile yapılan başka bir nefrotoksisite çalışmasında, MDA ve NO değerlerinde renal doku içeriğinde anlamlı bir artış olmuştur. GSH, SOD ve CAT değerleri böbrek içeriğinde önemli ölçüde azalarak antioksidan savunma sistemi zayıflamıştır. *Origanum majorana* ile tedavi sonrası MDA ve NO seviyelerinin azaldığı GSH, SOD ve CAT değerlerinin ise arttığı bildirilmiştir (Soliman ve ark., 2016). Çalışmamızda da böbrek ve karaciğer dokularında yapılan analizler sonucu yapılan çalışmalara paralel olarak kontol grubuna kıyasla diyabet grubunda GSH değerleri azalırken, LPO'nun göstergesi olan MDA değerlerinin ise arttığı, buna karşılık *Origanum majorana* tedavisi ile de bu değerlerin anlamlı şekilde düzeldiği gözlemlenmiştir.

Bu sonuçları değerlendirdiğimizde, *Origanum majorana*'nın antioksidan etkisine bağlı olarak serbest radikalleri süpürerek diyabetin önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropatide tedaviye eklenebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca *Origanum majorananın* oksidatif hasara karşı koruma amaçlı verilen birçok yan etkili sentetik ilaca alternatif olarak gıda takviyelerinin ve geleneksel ilaçların yerine kullanılabileceği ve tedaviye eklenmesinin yararlı olabileceği kanısındayız.

8. KAYNAKLAR

Adiga US, Malawadi BN. Association of Diabetic Nephropathy and Liver Disorders. J Clin Diagn Res. 2016;10(10):BC05–BC07.

Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, Nasri P, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Factors in Diabetic Kidney Disease. IJKD. 2016;10(6):337-343.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(1):81-90.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2019;42(1):13-29.

Anwara MM, Meki ARMA. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. Comparative Biochemistry and Physiology Part A. 2003;135(4): 539-547.

Bora K, Borah M, Chutia H, Nath CK, Das D, Ruram AA. Presence of Concurrent Derangements of Liver Function Tests in Type 2 Diabetes and Their Relationship with Glycemic Status: A Retrospective Observational Study from Meghalaya. J Lab Physicians. 2016;8(1):30-35.

Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. In Vivo. 2009;23(2):245-58.

Çiçek Z, Koçaklı ZG, Akıllıoğlu K, Doğan A. Diyabetik Hayvan Modelleri ve Önemi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27(3):311-327.

Çubuk G, İnce S. Oral Antidiyabetik İlaçlar. Kocatepe Veteriner Dergisi. 2015;8(1):95-102.

Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. World J Diabetes. 2010;1(2):48-56.

DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(2):127-138.

Demirezer LÖ. FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri. 2017;3:821-830.

Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. Physical Therapy. 2008;88(11): 1254–1264.

Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. BMJ. 2000;320(7241):1062–1066.

El-Ashmawy IM, El-Nahas AF, Salama OM. Protective Effect of Volatile Oil, Alcoholic and Aqueous Extracts of Origanum majorana on Lead Acetate Toxicity inMice. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2005;97:238–243.

Firdaus M, Astawan M, Muchtadi D, Wresdiyati T, Waspadji S, Karyono SS. Prevention of endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by Sargassum echinocarpum extract. Med J Indones. 2010;19:32-5.

Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. Circulation Research. 2010;107(9):1058-1070.

Goh SY, Cooper ME. The Role of Advanced Glycation End Products in Progression and Complications of Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1143–1152.

Gutierrez RMP. Inhibition of advanced glycation end-product formation by origanum majorana L. in vitro and in streptozotocin-induced diabetic rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:598638.

Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006, p: 961-978.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2017;8th edition.
İrer SV, Alper G. Deneysel Diyabet Modelleri. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2004;2(3):127-136.

Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. The Lancet. 2014;383(9922):1068-1083.

Lemhadri A, Zeggwagh NA, Maghrani M, Jouad H, Eddouks M. Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of Origanum vulgare growing wild in Tafilalet region. Journal of Ethnopharmacology. 2004;92:251–256.

Mossa ATH, Refaie AA, Ramadan A, Bouajila J. Amelioration of Prallethrin-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Rat by the Administration of Origanum majorana Essential Oil. BioMed Research International. 2013;2013:859085.

Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Journal of Physiology and Pathophysiology. 2013;4(4):46-57.

Pimple BP, Kadam PV, Patil MJ. Comparative antihyperglycaemic and antihyperlipidemic effect of Origanum majorana extracts in NIDDM rats. Orient Pharm Exp Med. 2012;12:41–50.

Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. Pharmacological Reports. 2005;57:90-96.

Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. Diabetic medicine. 2005;22(4):359-370.

Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28:169-180.

Sette LHBC, Lopes EPA. The reduction of serum aminotransferase levels is proportional to the decline of the glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. Clinics. 2015;70(5):346-349.

Shahreza FD, Beladi-Mousavi SS, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and diabetic kidney disease; an updated review on the recent findings. Immunopathol Persa. 2016;2(1):e04.

Shahreza FD. Oxidative stress, free radicals, kidney disease and plant antioxidants. Immunopathol Persa. 2017;3(2):e11.

Shati AA. Effects of Origanum majorana L. on cadmium induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in albino rats. Saudi Med J. 2011;32(8):797-805.

Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow D, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JPH, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. 2017;66(2):241-255.

Soliman AM, Desouky S, Marzouk M, Sayed AA. Origanum majorana Attenuates Nephrotoxicity of Cisplatin Anticancer Drug through Ameliorating Oxidative Stress. Nutrients. 2016;8(5):264.

Şenyiğit A, Kanat M. Tip 2 diyabette fizyopatolojik tedavi yaklaşımı ve pioglitazonun yeri. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi. 2017;22(3):220-223.

Taleb-Senouci D, Ghomari H, Krouf D, Bouderbala S, Prost J, Lacaille-Dubois MA, Bouchenak M. Antioxidant effectof Ajuga iva aqueous extractinstreptozotocin-induced diabetic rats. Phytomedicine. 2009;16(6-7):623-631.

Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy (Methods in Renal Research). Nephrology. 2007; 12:261–266.

Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Med Sci Monit. 2006;12(7):130-147.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2018;10:15-35.

U Alam, O Asghar, S Azmi, RA Malik. Chapter 15 - General aspects of diabetes mellitus. Handbook of Clinical Neurology. 2014;126:211-222.

Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005;26(2):19-39.

9. EKLER

Ek-1: Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Karar Formu

MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	021.2016.mar	ÇALIŞMA: BİLİMSEL
	PROJE ADI	Sıçanlarda Deneysel Diyabetik Nefropatide Origanum Majorana'nın Etkileri	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Doç. Dr. H. Kübra ELÇİOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER	
	DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	TARİH: 01.02.2016 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.		

ÜYELER

Ünvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza
Prof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. İnci ALİCAN	Fizyoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul (Yürütücü Sekreter)	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Ha,..	
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Vet.Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Dilek KÖKTÜRK	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

Ek-2: Kongre sertifika katılımı ve poster sunumu



6. ULUSLARARASI
MULTİDİSİPLİNER
ÇALIŞMALARI KONGRESİ
6TH INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY STUDIES CONGRESS

multicongress

HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ

26-27 NİSAN / APRIL 2019

CERTIFICATE ATTENDANCE

We hereby certify that

Alican Çakar

has attended the 6th International Multidisciplinary Studies Congress on 26-28 April 2019, in Gaziantep, Turkey and presented his/her poster

"Sıçanlarda Deneysel Diyabetik Nefropatide Origanum Majorana'nın Etkileri"

Poster Sunumu: 6. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Kongresi Hasan Kalyoncu Üniversitesi Gaziantep/TÜRKİYE 26-27 Nisan 2019

Poster Presentation

Sıçanlarda Deneysel Diyabetik Nefropatide Origanum Majorana'nın Etkileri

Alican Çakar[1] , Oğuzhan Aydemir[1] * , Turgut Taşkın[1] , Leyla Bitiş[1] * , Levent Kabasakal[1], Hatice Kübra Elçioğlu[1]

[1]Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
*Corresponding author: aydemir.oguzhan@hotmail.com

Abstract

Diyabetes mellitus insülin sentezinde azalma veya insülin direnci nedeniyle kan şekerinde artma ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, 2010'da 285 milyon insan olan prevalansının 2030'da yaklaşık %50 oranında artış gözlenerek 439 milyona yükseleceği tahmin edilmiştir. 2009'da Birleşik Devletler'de tüm son evre böbrek hastalığı (ESRD) vakalarının % 44'ünün sebebinin diyabetik nefropati (DN) olduğu rapor edilmiştir. Her iki diyabet tipi de, ESRD'ye yol açan nefropati insidansının yüksek olması nedeniyle sağlık bakım maliyeti ve mortaliteyi arttırmakta ve diyalizin ve de böbrek transplantasyonunun majör nedenini oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati, dünya çapında son evre renal hastalığın majör nedenidir. Diyabetik nefropati hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %30'unu etkilemektedir. Diyabetik nefropati gelişimine olan yatkınlığın hassas belirteçleri bilinmemektedir ve renal yetmezliğe progresyona yol açan patojenik moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Yurdumuzda kekik adı altında özellikle baharat olarak kullanılan bitkilerin büyük bir kısmı Origanum türleridir. Vücut ağırlığının 50 mg/kg dozunda Origanum majorana ekstresi, diyabet başlangıcından sonraki 2 ay boyunca diyabetik sıçanlara oral yoldan uygulandı. Vücut ağırlığı değişimi ve serum glukoz düzeyi günlük olarak kaydedildi. Serum glukoz, insülin, total kolesterol, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyeleri gibi biyokimyasal parametreler ölçüldü. Diyabetik sıçanların oral Origanum majorana ekstresi uygulaması ile serum glukoz seviyesinde hafif bir düşüşe ve serum toplam kolesterol, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve sitokinseviyelerinde diyabetik kontrol farelerine kıyasla anlamlı değişim gözlenmiştir.

Keywords: Diabetes Mellitus, Oksidatif Stres, Origanum Majarona

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı		**Soyadı**	
Doğum Yeri		**Doğum Tarihi**	
Uyruğu		**Tel**	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Yüksek Lisans		
Lisans		
Lise		

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***

Yabancı Dil Sınav Notu #			

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**