TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA STREPTOZOTOSİN ILE OLUŞTURULAN DİABETES MELLİTUS'TA *ORİGANUM ONİTES'*İN ETKİLERİ

OĞUZHAN AYDEMİR

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. H. KÜBRA ELÇİOĞLU

2019-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA STREPTOZOTOSiN ILE OLUŞTURULAN DİABETES MELLITUS'TA *ORİGANUM ONİTES'*İN ETKİLERİ

OĞUZHAN AYDEMİR

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI ADI

DANIŞMAN
Prof. Dr. H. KÜBRA ELÇİOĞLU

2019-İSTANBUL

TEZ ONAY

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program türü : Doktora

Anabilim Dalı : Farmakoloji (Eczacılık)

Tez Sahibi : Oğuzhan AYDEMİR

Sınav Tarihi ve Saati : 08.11.2019, 10:00

Tez Başlığı : Sıçanlarda Streptozotosin ile Oluşturulan Diabetes Mellitus'ta Origanum Onites'in Etkileri

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	**İmza**
Danışman	Prof. Dr. Hatice Kübra ELÇİOĞLU (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. Levent KABASAKAL (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. Leyla BİTİŞ (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. Gülden Zehra OMURTAG (İstanbul Medipol Üniversitesi)	
Üye	Doç Dr. Çağla BOZKURT GÜZEL (İstanbul Üniversitesi)	

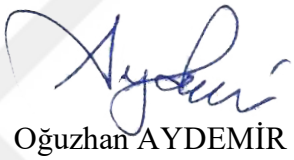
ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .....11.12.2019.....tarih ve .....28.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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.



Oğuzhan AYDEMİR

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,

Doktora eğitimim ve lisans eğitimim boyunca mesleki anlamda desteğini esirgemeyen ve pozitif yaklaşımıyla her zaman yanımızda olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent Kabasakal'a,

Doktora eğitimim ve lisans eğitimim boyunca mesleki gelişimimde büyük emek ve katkıları olan 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,

Lisans eğitimim ve doktora eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim ve doktora tezime bilimsel destek de veren Prof. Dr. Leyla BİTİŞ ve Dr. Öğr. Gör. Turgut TAŞKIN'a

Çalışmalarımın tüm safhalarında benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan kıymetli çalışma arkadaşım Alican ÇAKAR'a,

Doktora tez sürecim boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen Tolga SALMAN ve Oya SALMAN'a

Meslek hayatım boyunca desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen meslektaşlarım Ecz. Numan Yılmaz ve Ecz. Şükrü İdiguta'a

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan ve yaşamımın her alanında desteğini hissettiğim annem Gülderen AYDEMİR, babam Ali AYDEMİR, kardeşlerim Fatma Gül YILMAZ, Hilal Duygu AYDEMİR, Zeynep AYDEMİR ve ikizim Neslihan AYDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

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 9

4.1.3. Ekonomik yükü 13

4.1.4. Tanısı ve sınıflandırması 14

4.1.5. Patofizyolojisi 19

4.1.5.1. Tip 1 diabetes mellitus 19

4.1.5.2. Tip 2 Diabetes mellitus 27

4.1.6. Diabetes mellitusun komplikasyonları 42

4.1.7. Diabetes mellitusun tedavisi 48

4.1.7.1. Diyet kısıtlama tedavisi 49

4.1.7.2. Egzersiz ve fiziksel aktivite 49

4.1.7.3. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar 50

4.1.7.3.1. İnsülin tedavisi 50

4.1.7.3.2. Oral antidiyabetikler 50

4.1.7.3.3. α-glukozidaz inhibitörleri 50

4.1.8. Diyabet hayvan modelleri 53

4.1.8.1. T1DM modelleri 54

4.1.8.1.1. Spontan T1DM modelleri 54
4.1.8.1.2. Kimyasal olarak oluşturulan T1DM modelleri 55
4.1.8.1.3. Virüslerle oluşturulan T1DM modelleri 56
4.1.8.1.4. Transgenik T1DM modelleri 56
4.1.8.2. T2DM modelleri 57
4.1.8.2.1. Spontan T2DM'nin obez kemirgen modelleri 57
4.1.8.2.2. Spontan T2DM'nin obez olmayan kemirgen modelleri 59
4.1.8.2.3. Kimyasal ve cerrahi yolla oluşturulan T2DM hayvan modelleri 59
4.2. *Origanum onites* 60
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER 61
5.1. Bitki Materyali ve Ekstrelerinin Hazırlanması 61
5.2. Deney Hayvanları 61
5.2.1. Streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulması 61
5.2.2. Deney grupları 62
5.3. Dokuların Hazırlanışı ve Deney Protokolü 62
5.4. Biyokimyasal Analizler 62
5.4.1. Serumda yapılacak biyokimyasal analizler 62
5.4.1.1. Serumda ELISA testi yapılışı 63
5.4.1.1.1. Standart solüsyonların, substratların ve örneklerin hazırlanması 63
5.4.1.1.2. Yıkama işlemi 64
5.4.1.1.3. Substratların eklenmesi 65
5.4.1.1.4. Durdurma ve okuma işlemi 65
5.4.2. Dokuda yapılacak biyokimyasal analizler 65
5.5. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar 66
5.6. İstatistiksel Değerlendirme 66
6. BULGULAR 66
6.1. *Origanum onites*'in Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi 66
6.2. *Origanum onites*'in Kan Glukoz Seviyeleri Üzerine Etkisi 67
6.3. *Origanum onites*'in Serum ALT ve AST Seviyeleri Üzerine Etkisi 68
6.4. *Origanum onites*'in Serum Kreatinin Seviyeleri Üzerine Etkisi 70
6.5. *Origanum onites*'in GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkisi 71
6.6. *Origanum onites*'in serum IL-1ß Seviyeleri Üzerine Etkisi 75

6.7. *Origanum onites*'in serum IL-10 Seviyeleri Üzerine Etkisi 76
6.8. *Origanum onites*'in serum IL-6 Seviyeleri Üzerine Etkisi 77
6.9. *Origanum onites*'in serum IL-17 Seviyeleri Üzerine Etkisi 79
6.10. *Origanum onites*'in serum IL-4 Seviyeleri Üzerine Etkisi 80
6.11. *Origanum onites*'in serum IL-12 Seviyeleri Üzerine Etkisi 83
6.12. *Origanum onites*'in serum IFN γ Seviyeleri Üzerine Etkisi 84
7. TARTIŞMA VE SONUÇ 86
8. KAYNAKLAR 93
9. EKLER 98
9.1. Ek-1 98
9.2. Ek-2 99
10. ÖZGEÇMİŞ 101

IV. KISALTMALAR

A1C : Glikozillenmiş hemoglobin A1c

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AGİ : α-glukozidaz inhibitörleri

ALT : Alanin aminotransferaz

APG : Açlık plazma glukozu

AST : Aspartat aminotransferaz

BAG : Bozulmuş açlık glukozu

BB : Bio-Breeding

BGT : Bozulmuş glukoz toleransı

DKA : Diyabetik ketoasidoz

ELISA : Enzim bağlı immünosobent tahlil

GAD : Glutamik asit dekarboksilaz

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

ICCA : Adacık hücresi sitoplazmik antikorları

i.p. : İntraperitonal

İGÜ : İleri glikasyon son ürünleri

KAH : Koroner arter hastalığı

KDP : Komedo Diabeyete Yatkın

LETL : Long Evans Tokushima Lean

MDA : Malondialdehit

MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet

NOD : Obez olmayan diyabetik

OAD : Oral antidiyabetik ilaçlar

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PAH : Periferik arter hastalığı

PG : Plazma glukoz

PKC	:	Protein kinaz C
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
SD	:	Sprague-Dawley
SDS	:	Sodyum dodesil sülfat
STZ	:	Streptozotosin
T1DM	:	Tip 1 diyabet
T2DM	:	Tip 2 diyabet

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

VI. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Diyabetli yetişkinler tarafından yapılan toplam sağlık harcamaları

Şekil 2. Adacık β-hücreleri ve insülin duyarlı dokular arasındaki geri besleme döngüsü

Şekil 3. Ominous octet: T2DM gelişimine yol açan 8 patofizyolojik defekt

Şekil 4. Obezite ve T2DM gelişiminde genlerin ve çevrenin rolü

Şekil 5. Diyabetli hastalarda gözlenen diyabet ile ilişkili komplikasyonların prevalansı. Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi (NHANES)

Şekil 6. *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların vücut ağırlığı üzerine etkisi.

Şekil 7. *Origanum onites*'in kan glukoz seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 8. *Origanum onites*'in serum AST seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 9. *Origanum onites*'in serum ALT seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 10. *Origanum onites*'in serum Kreatinin seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 11. *Origanum onites*'in karaciğer dokusundaki MDA seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 12. *Origanum onites*'in karaciğer dokusundaki GSH seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 13. *Origanum onites*'in böbrek dokusundaki MDA seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 14. *Origanum onites*'in böbrek dokusundaki GSH seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 15. *Origanum onites*'in serum IL-1ß seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 16. *Origanum onites*'in serum IL-10 seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 17. *Origanum onites*'in serum IL-6 seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 18. *Origanum onites*'in serum IL-17 seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 19. *Origanum onites*'in serum IL-4 seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 20. *Origanum onites*'in serum IL-12 seviyeleri üzerine etkisi.

Şekil 21. *Origanum onites*'in serum IFN-γ seviyeleri üzerine etkisi.

Sıçanlarda Streptozotosin İle Oluşturulan Diabetes mellitus'ta *Origanum onites'*in Etkileri

Öğrencini Adı: Oğuzhan Aydemir

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 onites* 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 tedavi (diyabet+*Origanum onites)* olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Diyabet ve diyabet+*Origanum onites* grubundaki sıçanlara STZ 60 mg/kg dozda i.p. uygulanarak diyabet indüklendi. 48 saat sonra kan glukoz değerleri 200 mg/dL'den yüksek olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi. Diyabet+*Origanum onites* grubuna günde 50 mg/kg Origanum ekstresi 6 hafta süre ile i.p. yolla uygulandı.

Bulgular: Serumda AST, ALT, kreatinin ve sitokinlerin değerlerine ve böbrek ve karaciğer dokularında ise MDA ve GSH değerlerine bakıldı. AST, ALT, kreatinin ve MDA değerlerinin diyabet grubunda arttığı, tedavi grubunda ise anlamlı olarak azaldığı bulundu. GSH değerleri diyabet grubunda azalırken, Diyabet+*Origanum onites* grubunda bu değerlerde anlamlı bir artış meydana geldi. Inflamasyon göstergesi olan IL-1ß, IL-10, IL-4, IL-17, IL-12 ve IFN γ gibi sitokinlerin plazma seviyeleri incelendiğinde diyabet grubunda artış gözlenirken Diyabet+*O Onites* grubunuda anlamlı azalma görüldü.

Sonuç: Bulgularımızı değerlendirdiğimizde *Origanum onites'in* serum ve dokularda oluşan oksidan hasarı önleyerek diyabette gelişebilecek komplikasyonlara karşı koruyucu etki gösterdiğini düşünmekteyiz. Origanum onites'in diyabette koruyucu etkileri üzerine yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Oksidatif Stres, Karaciğer, *Origanum onites*

Effects of *Origanum onites* on Streptozotocin-Induced Diabetes mellitus in Rats

Student's Name: Oğuzhan Aydemir

Supervisor: Prof. Dr. Hatice Kübra Elçioğlu

Department: Pharmacology

2. SUMMARY

Objective: Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by decreased insulin synthesis and / or increased blood sugar due to insulin resistance. In this study, streptozotocin (STZ) diabetic rats were evaluated and it was aimed to investigate the protective effects of *Origanum onites* against possible changes in these parameters.

Materials and Methods: Male Sprague-Dawley rats weighing 300-400 were divided into three groups as control, diabetes and treatment (diabetes + *Origanum onites*). Diabetes was induced by administration of STZ 60 mg / kg dose i.p.. After 48 hours, rats with blood glucose values higher than 200 mg / dL were considered diabetic. Diabetes + *Origanum onites* 50 mg / kg Origanum extract per day for 6 weeks i.p. route.

Results: Serum AST, ALT, creatinine and inflammatory cytokine values were measured. MDA and GSH levels were measured in kidney and liver tissues. AST, ALT, creatinine, and MDA levels were found to be increased in the diabetes group and significantly decreased in the treatment group. While GSH values decreased in diabetes group, a significant increase occurred in Diabetes + *Origanum onites* group. When the plasma levels of cytokines examined, an increase was observed in the diabetes group and a significant decrease was observed in the Diabetes + O Onites group.

Conclusion: When we evaluate our findings, we think that *Origanum onites* has protective effect against complications that may occur in diabetes by preventing oxidant damage and inflammation. Further studies are needed on the protective effects of *Origanutesim onites* in diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, Oxidative Strees, Liver, *Origanum onites*

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet, dünya çapında yaklaşık 387 milyon kişiyi etkilemekte ve bu oranın neredeyse varolan salgın hastalıklarlarla eşdeğer olduğu görülmektedir. Önümüzdeki 20 yıl boyunca, prevalansının iki katına çıkacağı ve yarım milyardan fazla insanın etkileneceği tahmin edilmektedir. Hem maddi yük hem de insan sıkıntısı açısından diyabetin gerçek maliyeti değerlendirildiğinde günlük bakımdan çok hastalığın çoklu komplikasyonları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Tao ve ark., 2015).

Pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda ortaya çıkan insülin eksikliği veya insülin etkisine direnç ile sonuçlanan metabolik bozukluklar diyabet gelişiminde rol oynayan önemli patolojik süreçlerdir (Dinneen, 2010). Yetersiz insülin etkinliği, azalmış insülin sekresyonu ve /veya azalmış doku ve/veya organ cevabı insüline verilen yanıtta bozukluklara yol açarak hiperglisemi gelişimine neden olmaktadır. Diyabete bağlı ana klinik ve tanısal özellik olan kronik hiperglisemi özellikle sinir sistemi, kalp ve damar sistemi, üriner sistem ve gözler olmak üzere çeşitli organların uzun süreli hasarı sonucu fonksiyon kaybı ve organ yetmezliği ile ilişkili komplikasyonlara neden olmaktadır (Iminger-Finger I ve ark., 2017). Diyabette doku harabiyeti gelişmesi yaşam kalitesini ciddi olarak bozmakta, mortalite ve morbidite insidansını arttırmaktadır. Buna bağlı olarak gelişen mikrovasküler, makrovasküler ve nörolojik komplikasyonların her biri farklı faktörler için ortak olmasına rağmen, her birinin farklı bir gelişim mekanizması söz konusudur (Ando ve Fujita, 2009).

Diyabet tedavisi için insülin, oral antidiyabetikler (sülfonilüreler, biguanidler, tiazolidindionlar, inkretin mimetikler, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri ve sodyum bağımlı glukoz taşıyıcı-2 inhibitörleri) ve aldoz redüktaz inhibitörleri gibi güçlü antidiyabetik ilaçların geliştirilmesiyle birlikte hipergliseminin kontrol altına alınması ölüm oranlarını ve akut komplikasyonları önemli oranda azaltmıştır. Ancak diyabette görülen kronik komplikasyonlar mevcut ilaçlarla tamamen önlenemediği için ayrıca mevcut farmasötik tedavilerin toksik yan etkilerinin olması ve bazen uzun süreli kullanımların tolerans gelişimine yol açması pek çok yeni ilacın klinik araştırmalarının devam etmesine neden olurken bitkisel ilaçların da destek amacıyla kullanımının önemini ortaya çıkarmıştır.

Dünya çapında 5.000'den fazla şifalı bitki olmakla birlikte fitoterapi uzmanları bile bitkilerin tümünü tam olarak bilememektedir. Türkiye de yetişen bitki takson sayısı ise 12.000 civarındadır ve bu tür sayısı neredeyse Avrupa'dakine yakındır. Origanum türlerinin kullanımı Paleolitik çağa kadar uzanmaktadır (M.Ö. 50 - 70.000). İlk yazılı kaynaklar Hitit tabletlerinde (M.Ö. 1600 - 1200) bulunmuştur. Origanum türleri geleneksel tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Origanum L. (Lamiaceae) cinsi, çoğu Doğu Akdeniz bölgesi boyunca dağılan 43 tür ve 18 melezden oluşmaktadır. Türkiye'de yetişen Origanum türleri dünya pazarlarında son yıllarda büyük bir ticari önem kazanmıştır. Bu türler arasında, *Origanum onites* L., yüksek kalitesi nedeniyle özellikle tercih edilmektedir (Ozdemir ve ark., 2017).

Doğal antioksidanların hastalıkların önlenmesinde yararlı ajanlar olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma, bitki esansiyel yağlarındaki fenolik bileşiklerin serbest radikalleri temizleme kapasitelerinin bir sonucu olarak antioksidan aktivite gösterdiğini göstermiştir. Pek çok Origanum türünün, uçucu yağlarında yüksek miktarda fenolik içeriğe sahip olduğu gösterilmiştir. *Origanum onites*'in uçucu yağının ana bileşikleri, birçok bitki yağında olduğu gibi, karvakrol (% 71.22) ve timol (% 5.97) 'dir. Döngüsel bir monoterpen olan karvakrol (2-metil-5- (1-metiletil) fenol), kekik esansının bir bileşenidir (Altintas ve ark., 2013).

Diyabet komplikasyonlarının gelişmesinde oksidatif süreçlerin önemli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle, diyabetin ikincil komplikasyonlarına 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 dokulardaki zararlı etkilerine bağlı olarak gelişen hasarda, endemik olarak yetişen *Origanum onites* ekstrelerinin koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. DİABETES MELLİTUS

4.1.1. Tanımı

'Diyabet' terimi, idrarın böbreğe aşırı geçişini belirtmek için 'geçer' anlamına gelen eski Yunanca 'diabainen' kelimesinden 1600'lerde türetilmiştir. Neredeyse 200 yıl sonra Dobson idrarın tatlı tadının aşırı olduğunu göstermiştir ve bu durumu, fazla

miktarda tatlı olmayan idrarın (diabetes 'insipidus') üretilmesinden ayırmak için tus ('tatlı') (1776) ifadesini eklemiştir. Diyabetes mellitusun patogenezini ve idrar ve kandaki yüksek şeker miktarını aydınlatmak için 100 yıl daha gerekmiştir. 1889'da Minkowski ve von Mering, pankreatektomize edilmiş köpeklerin diyabet semptomları geliştirdiğini göstererek böylece diyabeti ilk kez belirli bir organla ilişkilendirmiştir (Moher, 2018).

1910'da, Sharpey-Schafer, diyabetli kişilerde üretilen bir maddedenin yetersiz olduğunu öne sürmüştür ve 1869'da Langerhans tarafından pankreas adacıkları keşfedildiğinde salgılanan madde 'insülin' olarak adlandırılmıştır. Bu nedenle, pankreas, insülin ve diyabet arasında bir bağlantı ortaya çıkmaya ve hastalığın modern anlayışının temeli oluşmaya başlamıştır. Ancak, sadece 1921'de, daha kesin bir tablo ortaya çıkmıştır: Banting, Best ve Macleod, pankreatektomize köpeklerde diyabetin, normal köpek pankreasından 'adacık ekstraksiyonunun intravenöz uygulamasından sonra tersine çevrilebileceğini göstermiştir. Daha sonra, Banting, Best ve Collip, bu maddeyi sığır pankreasından saflaştırdı ve ilk hasta, 1922'de başarıyla tedavi edilmiştir; bu kan glukozu seviyelerinde ve glikozüride bir düşüşe yol açmıştır (Zaccardi ve ark., 2016).

1920 ve 1930'larda diyabetin farklı şekillerinin bulunma olasılığı varsayılmaktaydı. 1926'da MacLean, “hepatik glikozüri” (gençlerde nadir görülen ve hafif glikozüri ve düşük üriner keton vücutlarının yoğunlaşması ile karakterize edilen) ile “gerçek diyabet” (genç bireyleri etkileyen bir durumda, önemli ketonüri ve insülin ile tedavi edilmedikçe ölümcül olan) diyabet tablosunu ortaya koymuştur. On yıl sonra, Himsworth, önceki araştırmalarını özetleyerek, “insüline duyarlı” ve “insüline duyarsız” diabetes mellitus arasında, 15 kat daha az şiddetli hiperglisemi ile karakterize daha sinsi bir diyabet tipini tespit etmiştir. 1950'lerde, radyoimmünoassay tekniği ile dolaşımdaki insülinin güvenilir bir şekilde ölçülmesi, 'insüline bağımlı' ve 'insüline bağımlı olmayan' diabetes mellitus ve iki patofizyolojik olarak belirgin hastalık paradigması arasında belirgin bir ayrım yapılmasına izin vermiştir. (Zaccardi ve ark., 2016)

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, 2011)

Diabetes mellitus hastalığının fizyopatalojisinde birden fazla patolojik süreç yer almaktadır. Bunlar, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda ortaya çıkan salgılanan insülin miktarında azalmadan salgılanan insülinin etkinliğinde azalma veya insüline verilen cevabın azalmasına kadar değişmektedir. Diyabetteki enerji metabolizmasındaki değişikliklerin temeli, insülinin hedef dokularda yetersiz etkisi göstermesinden kaynaklanmaktadır. İnsülin sekresyonunun bozulması ve insülin eylemindeki bozukluklar, aynı hastada sıklıkla birlikte bulunur ve genellikle tek başına hangisi olursa olsun, hipergliseminin primer nedeni olan anormallik belirsizdir (Ceriello, 2012).

Normal glukoz fizyolojisi, glikoz kullanımı ile endojen üretim veya diyet ile alınan glukoz arasındaki bir denge ile sağlanmaktadır. Karaciğer, glikojenoliz ve glukojenez yoluyla endojen glikoz üretiminin birincil kaynağıdır. Bir yemekten sonra, plazma glikoz seviyesi artar ve bu da glikoz kullanımını destekleyen plazma insülin sekresyonunda bir artışı teşvik etmektedir. Glikoz kullanımı glukoz üretimini aştığında postprandiyal dönemde (yemekten 2-4 saat sonra), normal bir plazma glikoz seviyesini korumak için eksojen glukoz dağıtımından endojen üretime geçiş gerekli olmaktadır. Karaciğer tarafından salgılanan glikozun yaklaşık %70-80'i, beyin, gastrointestinal sistem ve kırmızı kan hücreleri gibi insülin duyarsız dokular tarafından metabolize edilmektedir. Bu süre zarfında, azalan insülin sekresyonu, normal bir plazma glukoz konsantrasyonunun korunmasında esastır (Egan ve Dinneen, 2019).

Hiperglisemi üreten hormonlar (glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, kortizol) glukoza karşı düzenleme sistemini oluşturur ve glikoz üretimini desteklemektedir. Glukagon, glikojenolizi ve glukoneogenezi uyararak ve glikolizi inhibe ederek birincil rol oynamaktadır. Diabetes mellitus, yetersiz bir insülin tedariki ve / veya insüline yetersiz bir doku cevabından kaynaklanmaktadır. Bu, sonuçta ortaya çıkan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla dolaşımdaki glukoz seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Tip 1a diyabetleri, pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımına neden olmaktadır ve tam yokluğa veya minimum dolaşımdaki insülin seviyelerine neden olmaktadır. Tip 1b

diyabet, immün aracılı olmayan nadir görülen bir mutlak insülin eksikliği hastalığıdır. Tip 2 diyabette insülin reseptörlerinde ve reseptör sonrası hücre içi sinyal yollarındaki kusurlardan kaynaklanmaktadır (Acharjee ve ark., 2013).

Yemek, yediğimiz zaman sindirilir ve bağırsak sisteminden kan dolaşımına emilmektedir. Genellikle her beslenmede gerekenden daha fazla yiyecek tüketilmektedir. Bazıları hemen kullanılır ancak çoğu daha sonra kullanılmak üzere saklanmaktadır. Bu özellikle karbonhidratlar ve yağ için geçerlidir. Yağ, gelecekte enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere yağ hücrelerinde depolanmaktadır. Karbonhidratlar karaciğerde ve kas hücrelerinde glikojen olarak depolanmaktadır, ayrıca enerji kaynağı olarak ileride kullanılmak üzere özellikle de işlevi için tamamen glukoza bağlı olan beyinde depolanmakatadır. İnsülin, glikozun enerji kaynağı olarak kullanmak veya depolamak üzere hücrelere taşınması için gereklidir. Ayrıca, yağ hücreleri tarafından yağ asidi alımını ve depolanmasını ve tüm hücreler tarafından amino asit alımını kolaylaştırmaktadır. İnsülin eksikliği bu işlemlerin tersine çevrilmesine neden olur ve özünde açlığa eşdeğer bir durum yaratmaktadır (Hassanein ve ark., 2017).

İnsülin, kan glukoz seviyesinin etkisi altında pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilmektedir. İnsülin β hücreleri tarafından salgılanan bir protein hormondur ve hücre içi boşluğa bırakılmaktadır. Daha sonra kan dolaşımına geçer ve dolaşımdan vücut hücrelerine doğru ilerlemektedir. Hücresel seviyede, insülin hücre yüzeyinde insülin alıcısı adı verilen bir proteinle etkileşime girmektedir. Bu etkileşim, her biri farklı bir enzim tarafından katalize edilen ve sonuçta bir glikoz taşıyıcı (kas hücrelerinde GLUT4) olarak adlandırılan başka bir proteinin üretilmesine neden olan hücre içi reaksiyonların bir kaskadını uyarmaktadır. GLUT4, glukoz ve protein gibi daha büyük moleküler besinlerin girişini kolaylaştırmaktadır. Bu işlemdeki kilit enzimlerden biri, PPAR-γ'dır (peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-γ). Bu hücre çekirdeğinde birçok fonksiyona sahip bir enzimdir ancak burada glikoz taşıyıcı proteinini (GLUT 1-5) oluşturan haberci RNA'nın (ribonükleik asit) üretilmesine neden olmaktadır. Oral ajanlar rosiglitazon ve pioglitazon tarafından aktive edilen bu enzimdir. PPAR-γ'nın ayrıca vasküler dokunun yüksek kan glukoz seviyelerinin neden olduğu hasardan

korunmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu etki, kan şekeri kontrolü veya insülin direnci üzerindeki etkisine bağlı değildir (Skyler ve ark., 2017).

İnsülinin farklı hücrelerde çok sayıda işlevi vardır. Sadece besin bileşenlerinin hücrelere alımını değil aynı zamanda depolanmasını da kolaylaştırmaktadır. İnsülin, glikojen ve yağ yapan enzimleri uyarmaktadır ve glikojen ve yağları parçalayan enzimleri baskılamaktadır. Depolama maddelerinin bu şekilde dağılması normal bir işlemdir ve metabolik süreç için hayati öneme sahiptir. İnsülin yokluğunda işlem çok hızlı olmaktadır. Sistem üretilen metaboilitleri kullanamamaktadır ve katabolik bir durum yaratılmaktadır. Karaciğer ayrıca, proteinlerden ve daha az oranda yağ parçalanmasında üretilen gliserolden daha az miktarda yeni glukoz (glukojenez) üretebilmektedir. Karaciğer tarafından glukoz üretimi, insülin eksikliğinden veya insülin direncinden olsun, diyabetin hiperglisemisine neden olan en önemli işlemlerden birisidir (Forbes ve Cooper, 2013).

Belirgin hipergliseminin semptomları aşırı idrara çıkma, aşırı susama, kilo kaybı, bazen aşırı yemek yeme ve bulanık görmedir. Kontrolsüz diyabetin akut ve hayatı tehdit edici sonuçları, ketoasidozlu veya ketotik olmayan hipermetreler sendromlu hiperglisemidir (Iminger-Finger I ve ark., 2017).

Diyabetin ikincil komplikasyonları arasında görme kaybına yol açan retinopati; böbrek yetmezliğine yol açan nefropati; ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemi riski olan periferik nöropati; ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlar ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonom nöropati yer almaktadır. Diyabetli hastalarda artmış ateroskleroz riskinin, periferik arter ve serovasküler komplikasyonların görülme sıklığının arttığı gözlenmektedir. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizmasının anormallikleri diyabet hastalarında sıklıkla bulunmaktadır (Kerner ve ark., 2014).

4.1.2. Prevalansı

Diyabetin belirleyici özelliği, hipergliseminin varlığıdır. En yaygın diyabet formları, pankreas beta hücre tahribatına yol açan mutlak bir insülin eksikliğinin ortaya çıktığı tip1diyabet; ve insülin direncinin hiperglisemiye neden olabileceği tip 2 diyabettir. Obezite, tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür ve artmaktadır. 2014 itibariyle, Amerikalıların %9,3'ünün diyabetli olduğu bildirilmektedir (29,1 milyon kişi); Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet gelişimi için yaşam boyu risk %40

olarak rapor edilmiştir. Diyabet tanısı konanlara ek olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde 86,1 milyon yetişkinin diyabete yatkın olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetin komplikasyonları vücudun hemen hemen her dokusunu etkiler ve diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite, körlük, böbrek yetmezliği ve amputasyonların önde gelen nedenlerinden birisidir. (Schmidt, 2018)

Diyabet, dünya çapında yaklaşık 387 milyon kişiyi etkileyen salgın oranlarına ulaşmıştır. Önümüzdeki 20 yıl boyunca, prevalansının iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir ve yarım milyardan fazla insanın etkileneceği tahmin edilmektedir. Tahmini bölgesel diyabet prevalansı Afrika'da %5,1'den Kuzey Amerika ve Karayipler'de %11,4'e kadar değişmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan bireylerin %75'inden fazlası diyabet riski altındadır. Ayrıca, yaygınlıktaki artışın, gelişmekte olan bölgelerde daha fazla olduğu tahmin edilmektedir, bu ülkelerin çoğu batı yaşam tarzı alışkanlıklarını benimsemektedir (fiziksel hareket eksikliği). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) için iyi bilinen risk faktörleri aktivite eksikliği ve enerji yoğun diyettir (Tao ve ark., 2015).

Diyabetle ilişkili risk faktörlerinin, özellikle T2DM'nin tanımlanmasında çok ilerleme kaydedilmesine rağmen, sağlık ve sosyoekonomik etkisi, esas olarak ilişkili komplikasyonları nedeniyle artmaktadır. Diyabet (özellikle T2DM), koroner kalp hastalığı ve inme dahil olmak üzere çok çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, T2DM, kanser, zihinsel ve sinir sistemi bozuklukları, enfeksiyonlar ve karaciğer hastalığı da dahil olmak üzere çok çeşitli damar dışı hastalıklarla da ilişkilidir. Tip 1 diabetes mellitusun (T1DM; tüm diyabet vakalarının ∼%10'u) sosyoekonomik yükü hem vasküler hem de vasküler olmayan komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle, hiperglisemiye neden olan mekanizmaların daha iyi anlaşılması sürecin daha iyi yönetilmesine yardımcı olabilmektedir. Diabetes mellitusun patofizyolojisindeki ilk keşifler, esasen poliüri ile ilişkilidir ve tarihsel olarak ana (ve teşhis edici) karakteristiği olarak kabul edilmektedir (Halim ve Halim, 2019).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yayınladığı rapora göre glukoz toleransı bozulmuş 352,1 milyon yetişkin bulunmaktadır ve diyabet tanısı konulmuş yetişkin sayısı ise 424,9 milyondur. 2017 yılında dünya çapında diyabetli birey (18-99 yaş)

sayısı 451 milyon iken, 2045 yılında bu sayının 629 milyon olacağı düşünülmektedir (Forouhi ve Wareham, 2010).

Diyabet prevalansının dağılımı cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde 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 yükselmesi beklenmektedir (Heydari ve ark., 2010).

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalar sosyoekonomik durumlarına göre incelendiğinde, 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 (Kahn ve ark., 2014).

2012 ve 2013 yıllarındaki dünya nüfusu arasında diyabet, yılda 1,5-5,1 milyon insan ölüm oranına yol açarak 8'inci ölüm nedeni olmuştur. Diyabet, diyabet hastalarında en azından ölüm riskini ikiye katlamaktadır. Dünyada diyabet bakımı için gelecekteki ekonomik maliyet artacaktır. Yaklaşık 150 milyon insan Çin'de erken diyabet belirtileri göstermektedir. Hindistan'da yapılan bir tahmin, diyabetli yaklaşık 1 milyon insanın her yıl ölüm oranına sahip olabileceğini göstermektedir ve ortalama başlangıç yaşı 42,5'tir. (Tao ve ark., 2015)

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 (Forbes ve Cooper, 2013).

Türkiye'de 2013 yılında yapılan 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 (Laugesen ve ark., 2015).

Diyabet vakalarının etiyopatogenetik açıdan iki ana kategori olarak sınıflandırılmaktadır. İlk kategoride tip 1 diyabet bulunmaktadır ve bunun nedeni

insülin salgısının tamamen ortadan kalkmasıdır. Bu tip diyabeti geliştirme riski yüksek olan bireyler genellikle pankreasın insülin salgılayan langerhans adacıklarında oluşan otoimmün yıkım ile tanımlanabilmektedir. Diğer daha yaygın kategoride ise tip 2 diyabet yer almaktadır ve bunun nedeni insülin aktivitesine direnç ve yetersiz telafi edici salgı yanıtının bir kombinasyonudur. İkinci kategoride, çeşitli hedef dokularda patolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olmak için yeterli bir dereceye kadar hiperglisemi olduğu gözlenmektedir. Ancak bu hiperglisemi diyabet saptanmasını sağlayan klinik semptomlar olmadan, önce uzun bir süre mevcut olabilmektedir. Diyabet belirtilerinin gözlenmediği bu dönemde, aç kalma durumunda plazma glukozunu ölçerek veya oral glikoz yükü ile karbonhidrat metabolizmasında bir anormallik ortaya çıkararak hastalığın tanısını koymak mümkündür (Thomas ve Philipson, 2015).

Çeşitli genetik ve çevresel faktörler tarafından yönlendirilen birçok farklı yol, ilerleyen beta-hücresi kütlesi ve/veya fonksiyonu kaybıyla sonuçlanmaktadır (klinik olarak hiperglisemi olarak ortaya çıkmaktadır). Hiperglisemi ortaya çıktıktan sonra, tüm diyabet formları tüm bu komplikasyonların gelişme riski vardır. Aynı komplikasyonlar ilerleme oranları farklılık göstererek her iki diyabete tipinde de ortaya çıksa da ana problem beta-hücresi disfonksiyonu için birçok yolu karakterize etmek veya her yolu en iyi hedefleyen terapötik yaklaşımları tanımlamaktır (Virally ve ark., 2007).

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet, büyük ölçüde küçük etki büyüklüğüne sahip birçok ortak varyantın genel hastalık riskine katkıda bulunduğu poligenik hastalıklardır. Kardeş göreli risk olarak tanımlanan hastalık kalıtım derecesi (h2), tip 2 diyabet için 3 ve tip 1 diyabet için 15'tir. Yaşam boyu tip 2 diyabet gelişme riski; ebeveynlerden biri tip 2 diyabet varsa %40'tır ve eğer annenin hastalığı varsa daha yüksektir. Tip 1 diyabet riski, bir ebeveyn tip 1 diyabetli ise %5'tir ve eğer babada diyabet hastalığı varsa daha yüksektir (Ghosh ve ark., 2010).

Hastalıkların genetik temellerine rağmen, hem tip 1 hem de tip 2 diyabet prevalansı, çevresel faktörlerin her iki diyabet tipinde de anahtar rol oynadığını öne sürerek genetik çeşitliliği aşan bir oranda küresel olarak artmaktadır. Yaygın çevresel faktörler, diyet faktörleri, endokrin bozucular ve diğer çevresel kirleticiler ve bağırsak mikrobiyomu kompozisyonu dahil olmak üzere tip 1 ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Tip

2 diyabette iyi bilinen rollere ek olarak, obezite ve insülin direnci de tip 1 diyabetin hızlandırıcıları olabilmektedir. Tersine, olası çevresel tetikleyicilerle (örneğin diyet, enfeksiyon) ilişkili olan adacık otoimmünitesi, tip 2 diyabet tanısı konan bir grup insanda rol oynayabilmektedir (Thrower ve Bingley, 2010).

Tip 1 diyabet, beta hücrelerinin immün aracılı tahribatından kaynaklanırken ve tip 2 diyabet, esas olarak glukoza özgü insülin salgılayıcı kusurlarla ilişkilendirilirken, diyabet spektrumunda önemli bir örtüşme olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Örneğin, beta-hücresi kütlesi, tip 2 diyabetli kişilerde de azalmaktadır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette, hipergliseminin neden olduğu stres yanıtı, beta hücre apoptozisinde rol oynayabilmektedir. Hiperglisemiye bağlı beta hücreli fenotipte meydana gelen değişiklikler, diyabetin doğal öyküsü ve evrelemesi için önemli olan beta hücrelerinin farklılaşmasını yansıtıyor olabilmektedir. Açıkçası, yetersiz sayıda veya fonksiyonel beta hücrelerinin azalması, hipergliseminin ve diyabetin alt komplikasyonlarının merkezindedir. Beta-hücresinin durumunu anlamak, diyabetin alt tiplerini tanımlamanın anahtarıdır (Wang ve ark., 2015).

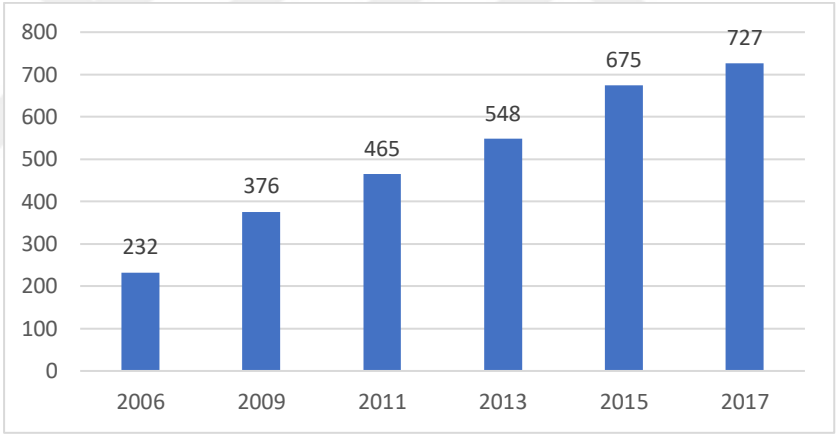
İnsülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), protein tirozin fosfataz IA-2 ve / veya çinko taşıyıcı 8'e karşı dolaşımdaki otoantikorlar, tip 1 diyabetin klinik tanısından önce tespit edilebilmektedir. Tekli otoantikor pozitifliği olan bireyler sıklıkla negatife dönerken, çoklu otoantikorlu kişilerde reversiyon nadirdir. Şu anda, otoantikor parlamalarını, reversiyonları ve tip 1 diyabetin ilerleyişini izlemek için yeterli biyobelirteçler ve görüntüleme teknikleri mevcut değildir. HLA risk genotipleri olan çocuklarda veya tip 1 diyabeti olan akrabaları olan iki veya daha fazla adacık otoantikorunun varlığı, 10 yıl içinde %75 oranında klinik diyabet gelişme riski ile ilişkilidir (Ceriello, 2012).

Adacık otoantikorlarının varlığı, beta hücreli antijenlere altta yatan bir bağışıklık B ve T hücresi tepkisini yansıtmaktadır. Otoimmünite, beta-hücrelerine yanıt vermektedir, beta-hücre kütlesi kaybı ile fonksiyon ve diyabetin klinik semptomlarının başlangıcından önceki bir sonraki belirgin aşamayı temsil eden glukoz intoleransının başlamasına yol açmaktadır. Tip 1 diyabette otoimmünitenin güçlü prognostik değerine rağmen, bunu önlemek veya tedavi etmek için başarılı bir strateji yoktur. HLA, iki veya daha fazla adacık otoantikorunun geliştirilmesi için güçlü duyarlılık sağlamaktadır. Çocuklarda beta hücreli otoimmünitenin primer önlenmesi

için, veriler yaşamın ilk 2 yılında kritik bir süre olabileceğini düşündürmektedir (Heydari ve ark., 2010).

4.1.3. Ekonomik Yükü

Diyabet komplikasyonları diyabetli bireylerin ve onların ailelerinin yaşam kalitelerini düşürmenin ve erken ölüm riskini artırmanın yanında ülkelerin sağlık sistemleri üzerine başta artmış iş yükü ve sağlık giderleri olmak üzere önemli ekonomik yükler getirmektedir. 2007 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 (Iminger-Finger ve ark., 2017). Maliyeti azaltmak ve optimize bakım sağlamak için süregelen toplum sağlığı stratejilerine ihtiyaç vardır (American Diabetes Association, 2019).



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

4.1.4. Tanısı ve Sınıflandırması

Diyabet fizyopatalojik olarak 4 farklı 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).

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 (IDDM) 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 (Egan ve Dinneen, 2019)

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

T1DM, β hücrelere spontan veya çevresel olarak tetiklenen bir otoimmün ataktan kaynaklanmaktadır ve bu da belirgin β hücre eksikliği ve fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Geleneksel olarak, T2DM'nin karaciğer, iskelet kası ve adipositler gibi kilit hedef organlardaki insülin direncinden kaynaklandığı görülmektedir. Son 5 yılda, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ve otopsi çalışmaları ile β hücre eksikliğinin yanı sıra β hücre disfonksiyonunun, T2DM'ye neden olmada insülin direnciyle uyum içinde önemli etiyolojik rolleri olduğu açıkça görülmüştür (Wang ve ark., 2015).

Önceden insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya genç yaşta başlayan diyabet terimlerini içeren ve diyabetli kişilerin yalnızca %5-10'unu oluşturan bu diyabet şekli, beta hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır. Pankreas beta-hücresinin immün yıkımının belirteçleri adacık hücresi otoantikorlarını, insüline otoantikorları, GAD'a otoantikorları (GAD65) ve tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2'ye otoantikorları içermektedir. Bu otoantikorların biri ve daha fazlası, başlangıçta açlık hiperglisemi tespit edildiğinde, bireylerin %85-90'ında

bulunmaktadır. Aynı zamanda, hastalık DQA ve DQB genleriyle bağlantısı olan güçlü HLA ilişkilerine sahiptir ve DRB genlerinden etkilenmektedir. Bu HLA-DR / DQ allelleri predispozan veya koruyucu olabilmektedir (Laugesen ve ark., 2015).

Bu diyabet formunda, beta-hücresi yıkım oranı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir; bazı bireylerde (çoğunlukla bebekler ve çocuklar) hızlıdır ve bazılarında (çoğunlukla yetişkinler) yıkım hızı düşüktür. Bazı hastalarda, özellikle çocuklar ve ergenler, hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz gözlemlenebilmektedir. Bazı kişilerde, enfeksiyon veya diğer stres varlığında hızla şiddetli hiperglisemi ve/veya ketoasidoza dönüşebilen mütevazı açlık hiperglisemisi görülmektedir. Bazı kişilerde, özellikle yetişkinler, ketoasidozu önlemek için yeterli artık hücre fonksiyonu korunabilmektedir; bu tür bireyler sonunda hayatta kalmak için insüline bağımlı hale gelmektedir ve ketoasidoz riski altındadır. Hastalığın bu son evresi, düşük veya saptanamayan plazma C-peptid seviyeleri ile tezahür ettiği gibi, insülin sekresyonu az veya hiç olmamaktadır. Bağışıklık aracılı diyabet genellikle çocuklukta ve ergenlikte görülmektedir, ancak yaşamın 8. ve 9. Yılları gibi her yaşta ortaya çıkabilmektedir (Thrower ve Bingley, 2010).

2001 ve 2009 yılları arasında, ABD'de tip 1 diyabetli gençlerin sayısında %21'lik bir artış olmuştur. Yaygınlığı, dünya genelinde yıllık %3 oranında artmaktadır. Tip 1 diyabet tanısı sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıksa da, tip 1 diyabet hastaları ile yaşayan insanların % 84'ü yetişkindir. Tip 1 diyabet erkekleri ve kadınları eşit olarak etkilemektedir ve tahmini yaşam süresini 13 yıl kadar azaltmaktadır. Tip 2 diyabet tanısı alan yetişkinlerin %5-15'i tahminen aslında yetişkinlerde tip 1 diyabet veya latent otoimmün diyabete (LADA) sahiptir. Tip 1 diyabet için insidans ve prevalans oranları dünya genelinde çarpıcı bir şekilde değişmektedir. Bazı istisnalar dışında, tip 1 diyabet insidansı ekvatorun kuzeyindeki coğrafi mesafe ile pozitif olarak ilişkilidir. Çoban mevsim, tip 1 diyabetin tanı ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Hem hastalığın başlangıcı hem de adacık otoimmünitesinin ortaya çıkması sonbahar ve kış aylarında ilkbahar ve yaz aylarında olduğundan daha yüksek görünmektedir (Ghosh ve ark., 2010).

Tarihsel olarak, T1DM'nin nozolojik bir varlık olarak tanımlanması, Ulusal Diyabet Veri Grubu'nun diyabeti iki ana alt tipe böldüğü 1979'a dayanmaktadır. Bununla birlikte, 1960'lar ve 1970'lerde, pankreas Langerhans adacıkları (insülit)

içindeki inflamasyonun keşfedilmesinden sonra insan lökosit antijeni (HLA) genleri ile bir ilişkinin tanımlanmasından sonra, 20 otoantikorun saptanmasıyla ilgili kapsamlı bir tablo ortaya çıkmıştır. HLA genleri, antijen sunumunda yer alan hücre yüzeyi proteinlerini ve kendi kendine toleranslarını kodladıkları için immün yanıtın düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu proteinlerin amino asit sekansındaki genetik olarak belirlenmiş varyasyonlar bu nedenle sunulan peptitlerin repertuarını değiştirebilir ve kendi kendine tolerans kaybına neden olabilmektedir. Bu gözlemler, HLA ve diğer otoimmün hastalıklar ve immünsüpresif tedavilerin T1DM hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkinliğinin kanıtı, 'insüline bağımlı' diyabetin Langerhans'ın pankreas adacıklarını içeren immün aracılı bir hastalık olduğu fikrini kuvvetle desteklemiştir (Cabrera ve ark., 2016).

Ayrıca, birçok kanıt hattı çevresel faktörlerin hem otoimmünitenin tetiklenmesinde hem de ardından tip 1 diyabetin ilerlemesinde genetik faktörlerle etkileşime girdiğini göstermektedir. Bu gen-çevre etkileşiminin desteklenmesi, en yüksek HLA haplotipleri olan bireylerin çoğunun tip 1 diyabet geliştirmemesi gerçeğidir. Tip 1 diyabet ile bağlantılı çevresel etmenler arasında enteroviral ve diğer enfeksiyonlar ve değişmiş bağırsak mikrobiyom kompozisyonu bulunmaktadır. Tahıl ve glüten gibi besinler de dahil olmak üzere gıdalara maruz kalmanın zamanlaması, beta hücreli oto-bağışıklığı etkileyebilmektedir. Düşük serum D vitamini konsantrasyonları tip 1 diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Perinatal risk faktörleri ve toksik nitrosamin bileşiklerinin dozları diyabetin oluşumunda rol oynamaktadır (Surampudi ve ark., 2009) .

T1DM, immün sistemin genetik bir hastalığıdır ve bu hastalıktan sorumlu genler, # 6 kromozomunun kısa kolunun DQ bandında (genetik belirteçlerde spesifik bir bandın tanımı) bulunmaktadır. Bu alandaki genler Ana Histo-Uyumluluk Sistemi olarak bilinmektedir ve immun sistemi kontrol etmektedir. Bunlar organ nakli için uygun olan genlerdir. Bu genlerin bazıları arızalandığında veya anormal olduğunda, bağışıklık sisteminin kendini tanıma yeteneğini zayıflatabilmektedir. Şimdiye kadar T1DM için keşfedilen birkaç gen, HLA-DQA1 ± 0301, HLA-DQA1 - 0302, HLA-DQ B-1 - 0602 ve HLA-DQW1 olarak adlandırılmaktadır. Bazı genler diyabete karşı korumaya devam etmektedir. Ancak genetik hikayenin tamamı değildir, çünkü bu genlere sahip olan herkes hastalığı geliştirmemektedir. Tek yumurta ikizlerinin sadece

yaklaşık %50'sinde hastalık görülmektedir. Bu nedenle, bağışıklık sistemini pankreas hücrelerine saldırtan ve onları yok eden, insanda yetersizlik ve diyabete neden olan bazı çevresel faktörler bulunmalıdır. Beta hücrelerinin yıkımını tetikleyen çevresel faktörler henüz tam olarak tanımlanmamıştır (Ghosh ve ark., 2010).

Bazı hastalarda coxsackie virüsleri gibi bazı virüsler tanımlanmıştır. Muhtemelen henüz tanımlanamayan başka çevresel tetikleyici faktörler vardır ve bu amaçla çalışmalar devam etmektedir. En az 3 T1DM formu vardır. Hastalığın en yaygın şekli, en erken çocukluk dönemindeki ya da erken ergenlik döneminde meydana gelen formdur. Hastalığın bu şekli yavaşça ortaya çıkar ve hücre kütlesi kişinin semptomları geliştirmesi için yeterince azalmadan birkaç yıl önce meydana gelen uyarıcı çevresel olayla birlikte ortaya çıkmaktadır.

Bu çocuklar genellikle tanı ve erken tedavi sonrası oldukça iyi bir kısmi remisyon dönemine sahiptir. Bu tip diyabetin seyri, diğerleri için olduğundan daha ılımlıdır. Bu çocuklar, hipotiroidizm, hipoadrenalizm, zararlı anemi, alopesi areata, vitiligo ve tiro-gastrik kompleksin diğer hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıkların sıklığına sahiptir. Hastalığın ikinci şekli genellikle genç yaşta ortaya çıkmaktadır ve bu yaş dönemi genellikle okul yaşı altındadır. Bu hastalık şekli yukarıda belirtilenlerden çok daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla bir önceki viral enfeksiyonla ilişkili olabilmektedir. Bu çocuklar genellikle β hücrelerinin tümünü veya neredeyse tümünü hızlı bir şekilde kaybetmektedir ve nadiren remisyon süresi yaşamaktadır. Genellikle başka otoimmün hastalıkları yoktur (Skyler ve ark., 2017).

Hastalığın üçüncü şekli ise gizli otoimmün diabetes mellitus olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın bu formu yetişkinlerde görülür ve yukarıda açıklanan hastalığın ilk formuna benzemektedir. Pankreas antikorları, bu hastalarda, yukarıda tarif edilen hastalık formunda oldukları için ancak erişkinliğin geç dönemlerine kadar ortaya çıkmayabilir. T1DM'nin bu formu T2DM'den, özellikle de gelecekteki T1DM'nin iyi bir belirleyicisi olan, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olarak adlandırılan pankreas antikorlarının varlığı ve kalıcılığı ile farklılaşmaktadır. Latent otoimmün diabetes mellitus bazen tip 1,5 diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Ağır bir şekilde insülin tüketen ve diyabetik ketoasidoz ile gelen T2DM hastalarına bazen Tip 1,5 diyabet hastaları da denilmektedir (Laugesen ve ark., 2015).

Bu T1DM'nin tüm formlarında, ortak payda, pankreas hücrelerinin immün sistemin T lenfositleri tarafından insülin üretimi kaybı nedeniyle zarar görmesi ve ölmesidir. Bu şekilde üretilen insülin eksikliği mutlak ve ömür boyudur. Mutlak insülin eksikliği sonrasında anabolik işlemler başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Glikoz hücrelere girememektedir ve kanda birikmektedir. Ortaya çıkan aşırı idrara çıkma (poliüri) nedeniyle aşırı susama ve bu su kaybını telafi etmek için aşırı su tüketme (polidipsi) ve hiperglisemi nenediyle hücrelerin enerjide yetersiz kalmasının ardından aşırı yemek yeme (polifagiya) görülmektedir. Polifajiye rağmen, hücre ölümü ve kaybı olmaktadır ve bu yüzden kilo kaybı görülmektedir. Sıvı ve gıda alımı artık kayıplara ayak uyduramadığında, dehidrasyon ve elektrolit eksikliği ortaya çıkmaktadır. Yağ kaybı, yağ hücrelerinde serbest yağ asitlerinin (FFA'lar) açığa çıkmasına neden olmaktadır. FFA'lar karaciğere gitmektedir ve aseton, asetoasetik asit ve betahidroksibuterik asit veya keton gövdeleri olarak değiştirilmektedir. Keton gövdelerinin oluşumu arttıkça, asidoz oluşumu da artmaktadır. Sonuçta, tedavi edilmezse koma ve ölümle sonuçlanan ketoasidoz ortaya çıkmaktadır (Taskinen ve Boren, 2015).

T1DM'li tüm kişilerde tedavi ömür boyu insülin ile yapılmalıdır. Diyabetik ketoasidozun (DKA) ilk tedavisi, uygun sıvılar ve elektrolit replasmanının yanı sıra, intravenöz (IV) düzenli insülin ile yapılmaktadır. DKA'dan sonra, mevcut çeşitli insülin rejimleri vardır ve her bireyin ihtiyaçlarına, yaşam ihtiyaçlarına ve tarzlarına göre tedavi yapılmalıdır. T1DM'nin, insülin üreten pankreas β-hücrelerinin imhası ile karakterize otoimmün bir hastalık olduğu artık iyi bilinmektedir. Diğer birçok bağışıklık aracılı hastalık gibi, T1DM başlangıç yaşı, otoimmün yanıtın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği açısından heterojenite göstermektedir (Ceriello, 2012).

T1DM'nin patofizyolojisini anlamadaki ilerleme, immünoloji alanındaki gelişmelerden ayrılamamaktadır. Otoimmün hastalıkların büyük çoğunluğu gibi, T1DM'nin birincil nedeni hala bilinmemektedir. T1DM, a- (salgılayan glukagon), (- (somatostatin) ve PP- (pankreatik polipeptit) hücreleri gibi diğer Langerhans hücrelerinde belirgin patolojik değişiklikler olmadan β hücrelerinin seçici, spesifik bir şekilde dahil edilmesi ile karakterize edilmektedir. Son zamanlarda tanı konan T1DM'de genellikle pankreasın üçte ikisinden fazlasında insülin kanıtı yoktur, yaklaşık beşte biri insülin gözlenebilir ve bazılarında tespit edilebilir değişiklikler

yoktur. Bu heterojenitenin nedeni bilinmemektedir, muhtemelen aynı hastalığın gerçek bir farklılığı (farklı patofizyolojik varlıklar) veya farklı evrelerin (veya ciddiyetin) temsilcisi ile ilişkili olmasındandır (Domingueti ve ark., 2016).

Hem humoral hem de hücresel bağışıklık, T1DM patogenezinde rol oynamaktadır. T lenfositler (timusta olgunlaşan ve hücre aracılı immünitede merkezi bir rol oynamaktadır), makrofajlar, B lenfositler ve plazma hücreleri gibi diğer immünolojik hücrelerin daha düşük konsantrasyonları olan adacık lezyonlarında baskındır. 1980'lerden itibaren otoantikorların hedefleri keşfedildi ve günümüzde klinik pratikte insülin, proinsülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD65), glukoz 6-fosfataz katalitik alt ünite ile ilgili protein (G6PC2, aynı zamanda IGRP olarak da bilinir), adacık hücresi antikoru (ICA) ve çinko taşıyıcı 8 (ZnT8A) birçok otoantijen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bireylerde (örneğin birinci derece akrabalar), otoantikorlar klinik tanı konmadan aylar ya da yıllarca önce de tespit edilebilmektedir (Laugesen ve ark., 2015).

T1DM'nin doğal tarihinin bir dönüm noktası açıklaması, 1986'da Eisenbarth tarafından 1970'lerde ve 1980'lerde yapılan keşiflerden sonra yayınlanmıştır. Daha sonraki bulgular, T1DM patogenezinde bağışıklığın rolünü daha ayrıntılı olarak açıklamaya yardımcı olmasına rağmen, bu önceki kavramlar uygulanabilir kalmaktadır. Önceden belirlenmiş bireylerde, erken yaşamda çevresel tetikleyici faktörler (enfeksiyonlar, beslenme, kimyasallar) kendi kendine hedeflenen bağışıklık kaskadlarını "aktive edebilmektedir". Ancak ilk olay hala belirsizdir. Dikkat çekici bir şekilde, saptanabilir oto-antikorların varlığı, T1DM'nin klinik gelişimi için yeterli değildir, çünkü serolojik pozitifliği olan bazı kişiler asla T1DM geliştirmeyebilirler. Bu gözlemler insülin eksikliğinin patogenezinde β hücre fonksiyonunun ve beta hücre kütlesinn öneminin altını çizmektedir (Acharjee ve ark., 2013).

İlk evrelerde β-hücrelerinin ve serolojik pozitifliğin progresif imhası, kan glikozundaki değişikliklerle ilişkili değildir, çünkü 'fonksiyonel' bir pankreas rezervi, öglisemiyi sürdürmek için yeterlidir. İlerleyen aşamalarda, β-hücre imhası, bunun sonucunda insülin üretimi kaybı ve kan glukoz konsantrasyonunda paralel bir artış meydana gelmektedir. Beta hücrelerinin çoğu tahrip olduğunda, diyabet gelişmektedir. Teşhisten sonra yapılan sıkı glisemik kontrolün, "normale yakın" glikozun sadece

diyabetik komplikasyon riskini azalttığı değil aynı zamanda kalan beta-hücre kütlesi / fonksiyonunu koruduğu da gösterildiği için çok önemlidir. (Zaccardi ve ark., 2016)

Tip 1 diabetes mellitusta çevresel faktörlerin rolünü saptamak için epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Aynı etnik gruptan fakat farklı coğrafi bölgelerde bulunan (örneğin, Finlandiya ve Estonya) insanlar üzerindeki çalışmalar farklı bir diyabet prevalansı göstermiştir. Estonya'da (Baltık bölgesi) tip 1 diyabet gelişme olasılığı Finlandiya'dakinin üçte biri kadardır. Diğer çevresel faktörler arasında, yaşamın erken döneminde antijenik maddelere maruz kalmanın da hastalık gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sığır serum albümini, beta-kazein ve glüten gibi bazı diyet içerikleri, tip 1 diabetes mellitus'un nedensel faktörleri olarak gösterilmektedir. İnek sütünün beta-kazein ve sığır serum albümini, beta hücreye spesifik glukoz taşıyıcı molekül GLUT-2'ye (Glukoz Taşıyıcı 2) spesifik olarak saldıran T lenfositlerin üretilmesi ile etki etmektedir. Çözünmemiş glüten, agresif T hücrelerinin oranını yükselten bağırsak mukozasının subklinik inflamasyonuna neden olmaktadır. Beta hücrelerin fonksiyonel durumu, tip 1 diabetes mellitusun patogenezinde de rol oynamaktadır ve yüksek glisemik indeksli gıda alımının insülin talebini arttırması ve beta hücresini, daha fazla insülin üretmeye zorlaması tahribatı hızlandırmaktadır (Moher, 2018).

Bu gözlem, gençlerde kilo alımının artmasının, tip 1 diabetes mellitus gelişimini hızlandırabileceğini belirten hızlandırıcı hipotezine ilham vermiştir. Strachan tarafından formüle edilen bir başka hipotez, otoimmünitenin temiz çevrede daha yaygın olduğunu ve erken çocukluk döneminde bulaşıcı hastalıklara maruz kalmanın tip 1 diabetes mellitus oluşumunu azaltabileceğini göstermektedir. Tip 1 diabetes mellitustan korunmanın, doğal immüniteden, özellikle de doğal katil T (NKT) hücrelerinin aktivasyonundan geldiği ileri sürülmüştür. Bu teori, NKT hücrelerinin, tip 1 diabetes mellitustan etkilenen insanlarda azaldığı gözleminden destek almaktadır (Acharjee ve ark., 2013).

Tip 1 diyabet pankreastaki adacık hücre proteinlerine karşı oluşan bir otoimmün reaksiyon sonucu gelişmektedir. 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 salınmatadırlar. ICCA'nın varlığı, IDDM'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 IDDM'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 IDDM'nin gelecekti gelişimi için güçlü bir göstergedir. IDDM'li hastalarda ve IDDM gelişimi riski olan akrabalarında insülin otoantikorları (IAA) tanımlanmıştır. Bu IAA'ın tip 1 diyabetli hastalarda insülin tedavisinin başlangıcından önce bile olduğu tespit edilmiştir. IAA, IDDM'li küçük çocukların yaklaşık %40'ında tanımlanmıştır.

IDDM 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).

4.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. DM'nin artan prevalansı, artan obezite oranlarına, yerleşik yaşam tarzlarına, yaşlanan popülasyonlara ve hastalığın sağ kalımındaki iyileşme oranlarına bağlıdır.

Tip 2 DM ayrıca büyük sağlık maliyetleri ile de ilişkilidir. 2009 yılında yayınlanan Bir Ekonomik Tsunami: Kanada'da Diyabetin Maliyeti başlıklı özel bir raporda, 2010'da tahmin edilen tip 2 diyabet maliyetinin 12,2 milyar dolar olduğu ve 2020'e kadar 4,7 milyar dolar artacağı tahmin edilmektedir.

ABD'de, diyabetle yaşayan yaklaşık 30 milyon insanın tahminen %95'inde tip 2 diyabet vardır. Ek olarak 86 milyonluk bir prediyabet var ve bunları tip 2 diyabet

gelişimi için yüksek risk altında tutmaktadır. Tip 2 diyabet demografik dernekleri arasında yaşlılık, ırk / etnik köken, erkek cinsiyeti ve sosyoekonomik durum vardır.

Tip 2 DM'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve temel olarak hiperglisemi, insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonundan oluşmaktadır. Karbonhidrat alımı ve ardından kana glikoz emilimi, pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını tetiklemektedir. İnsülin, GLUT-4 glikoz taşıyıcı vasıtasıyla hücrelere glikoz alımını uyarmaktadır. İnsülin direnci (IR), yüksek serum glukoz seviyelerine kronik maruziyetten sonra ortaya çıkabilmektedir. Tip 2 DM'nin gelişiminin, periferal hücrelerin beta adacık hücresi disfonksiyonu ve azalan insülin üretimi ile kombinasyon halinde insüline cevaben glikozu etkin bir şekilde alamaması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

İnsülin, hücresel glukoz alımını uyarmada, hepatik glukoneogenezi azaltmada ve yağ dokusu trigliserit sentezini, glukagon düzenini ve damar tonusunu arttırmada işlev görmektedir. İnsülinin bu önemli fonksiyonlarının tümü tip 2 DM'de bozulmuştur.

Diyabet, “bayramın ortasında açlık” olarak adlandırılır. IR, hiperglisemi “şölenin” “açlıktan” sorumlu olan kas hücrelerine bozulmuş glikoz taşınmasını ifade etmektedir. Ek olarak, hepatik glukoneogenezi uyaran ve hiperglisemiyi şiddetlendiren hücresel açlık geribildirim mekanizmaları ve yağ kaybı bulunmaktadır.

IR ayrıca serbest yağ asitlerinin ve enflamatuar sitokinlerin üretimine katkıda bulunmaktadır. DM'de yükseldiği gösterilen enflamatuar belirteçler, beyaz hücre sayımına ek olarak C-reaktif protein, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa’ içermektedir. (Moher, 2018)

Tip 2 diyabet insidansı gençlerde, özellikle tip 2 diyabet ve komplikasyonlarının gelişmesi için nispeten yüksek risk taşıyan ırksal ve etnik gruplar arasında artmaktadır: Amerika yerlileri, Afrika kökenli Amerikalılar, İspanyollar / Latinler, Asyalılar ve Pasifik Adalıları. Yaşlılık, tip 2 diyabet gelişimi için risk ile çok yakından ilişkilidir. 65 yaş üstü dört Amerikalıdan birden fazlasında diyabet, bu yaş grubundakilerin yarısından fazlasında prediyabet vardır. ABD'de tip 2 diyabet prevalansı erkeklerde (%6,9) kadınlara göre (%5,9) daha yüksektir.

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) dünya çapında 100 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve daha sonra T2DM, periferal

insülin direnci (IR) ile insülin sekretuar defektleri arasındaki etkileşime bağlı olarak insülindeki nispi bir eksiklik ile karakterizedir. Birden fazla patofizyolojik bozukluk aynı hastada sıklıkla birlikte bulunmaktadır ve genellikle hipergliseminin primer nedeni olan anormallik belirsizdir.

Normal glukoz toleransından (NGT) IGT'ye ve son olarak T2DM'ye ilerleme aşamalar halinde gerçekleşmektedir. İlerleme, IR ile insülin sekresyonundaki kusurlar arasındaki etkileşime bağlıdır. IGT'li bireyler tipik olarak IR'yi tam olarak telafi etmeyen açlık ve postprandiyal insülin seviyelerine sahip olmaktadır. Enflamasyon ayrıca IR patogenezinde rol oynayabilmektedir. Tanıda kullanılan daha eski yaklaşımlar (örneğin, artan akut faz reaktanları: fibrinojen ve C-reaktif protein) ve tedavi (örneğin salisilatlar) uzun süredir T2DM'de enflamasyonun olası bir rol oynadığını göstermiştir. Adipoz doku iltihap gelişiminde önemli bir rol oynayabilmektedir. IR'nin gelişimi ve ilerlemesi, şişmanlıkta görüldüğü gibi, adiponektin gibi adipositlerden salgılanan maddeler ve proinflamatuar adipoz dokudan türetilmiş sitokinlerden (örneğin, resistin ve TNF-a) ilgili olabilmektedir. TNF-α ve plazminojen aktive edici inhibitör-1 seviyeleri, IR ve diyabet ile ilişkili görünmektedir. Apoptozisin artması nedeniyle uzun süredir devam eden T2DM'li hastalarda β hücre kütlesi azalabilmektedir (%20 −%50). Daha az β-hücresi uzun süreli diyabetin bir sonucu olabilmektedir. Beta-hücre sayısındaki bir düşüş, kalan β-hücrelerinin fonksiyonunun azalmasına yol açabilmektedir. Çalışmalar IR'nin yokluğunda β hücrelerinin %80'inden fazlasının insülinopenik diyabet gelişmeden önce kaybolması gerektiğini göstermektedir. Beta-hücresi insülin salgılama kapasitesi, deneklerde NGT'den IGT'ye ve son olarak T2DM'ye doğru ilerledikçe azalan önemli bir faktör gibi görünmektedir. Bu kusurların bazıları kalıtsal olabilirken, bazıları ise kazanılmış olabilmektedir. Besin fazlalığının (glikoz ve FFA'lar) metabolik yollardaki değişiklikler, hücre içi kalsiyumdaki artışlar, K-ATP kanalları üzerindeki etkiler, endoplazmik retikulum stres ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu dahil olmak üzere, sayısız mekanizma yoluyla β-hücre fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. (Surampudi ve ark., 2009)

İnsülin radyoimmüno görüntülemenin geliştirilmesi, erken olgunlaşmaya başlayan diyabetli hastaların insülin ürettiğini ve bu hormonu besin alımına cevaben ürettiğini ve salgıladığını ortaya çıkarmıştır. Daha sonra, adacık hücrelerinin damar içi

sekretagoglara cevap verme kabiliyetindeki kusurlar (glikoz dahil) bu hastalarda bildirilmiştir.

Ek olarak, bu hastalar insüline iyi yanıt verememiştir ve bu nedenle insüline duyarsız olarak kabul edilmiştir. Bu insülin duyarsızlığının karaciğerde glikoz üretiminin artmasına ve kas ve yağ dokusunda glikoz alımının azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Günümüzde, bu anormalliklerin bazıları yağ boşluğuna, özellikle karın içi boşluğundaki yağlanmalara bağlanmaktadır.

İnsülin direncinin ve beta-hücre fonksiyon bozukluğunun tip 2 diyabetin patogenezindeki önemi uzun zamandır tartışılmaktadır. İnsülin direncinin tip 2 diyabette ana anormallik olduğunu ve insülin salgılamanın yetersiz bir tezahür olduğunu düşünen birçok kişi insandaki çoğu endokrin sistemde olduğu gibi, entegrasyonun sağlanması için bir geri besleme halkasının çalıştığını ortaya çıkarmıştır. Glukoz homoeostazı ve glukoz konsantrasyonunun dar bir aralıkta korunması beta hücre uyarılmasına cevap olarak salınan insülin, insüline duyarlı dokularda glikoz, aminoasitler ve yağ asitlerinin alımına aracılık etmektedir. Sırasıyla, bu dokular adacık hücrelerine insülin ihtiyacı hakkında bilgi vermektedir. Bu sürecin aracısı tanımlanmamıştır, ancak muhtemelen beyin ve humoral sistem arasındaki entegrasyonu içermektedir. İnsülin direnci varsa, obeziteye sahip kişilerde sıklıkla olduğu gibi, β hücreleri normal glukoz toleransını korumak için insülin çıkışını arttırmaktadır. Bununla birlikte, eğer β hücreleri bu görevi yerine getiremiyorsa, plazma glukoz konsantrasyonları artmaktadır. Azaltılmış beta-hücre fonksiyonu diyabet riski yüksek olan gruplarda zaten mevcuttur (örneğin, diyabetli hastaların birinci derece akrabaları, gestasyonel diyabeti olan kadın veya polikistik over sendromu ve yaşlı insanlar) ve hastalığın ilerlemesini sağlamaktadır. Ayrıca, β-hücre fonksiyonu kalıtsaldır ve çeşitli ırk ve etnik gruplar arasındaki glikoz intoleransı ve tip 2 diyabet oranlarındaki farklılıklar için çok önemlidir.

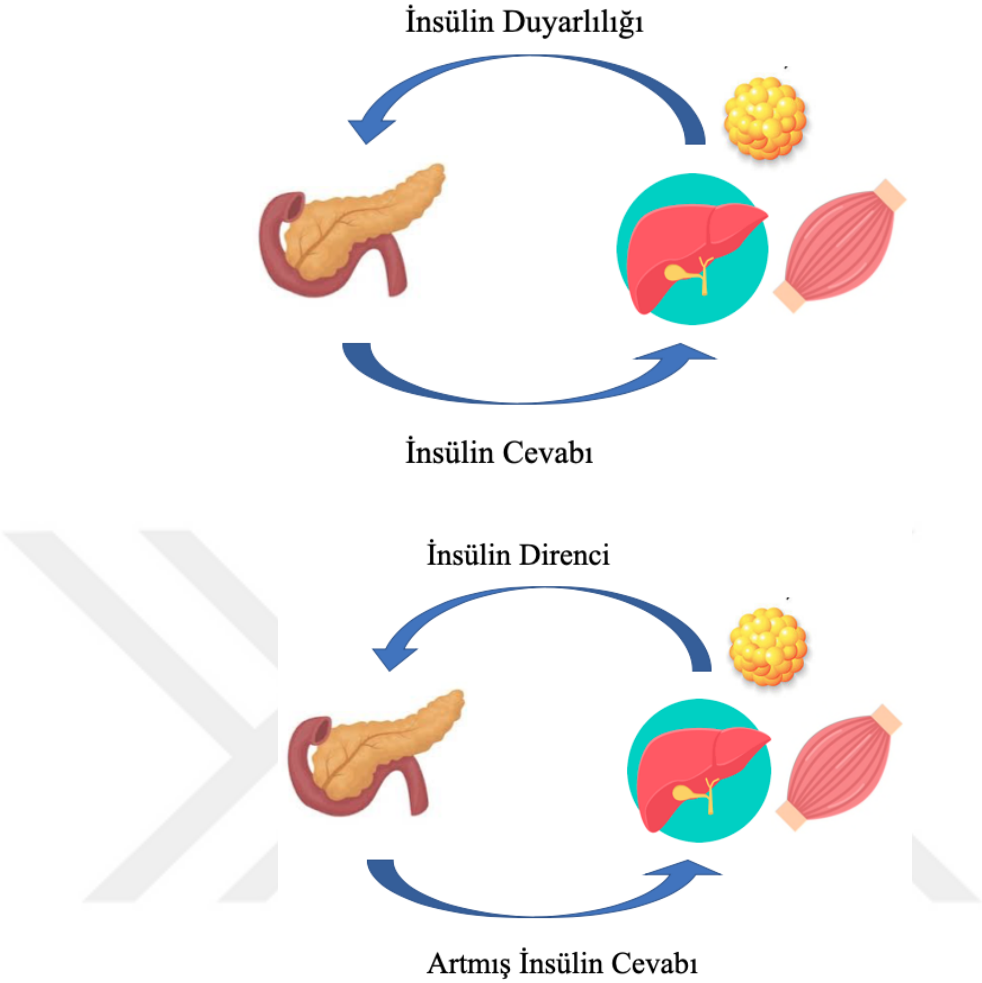
Gen havuzundaki değişiklikler son on yılda tip 2 diyabet prevalansındaki hızlı artışı hesaba katmadığından, çevresel değişiklikler salgının anlaşılmasında esastır. Tip 2 diyabette beta-hücre sayısının azalması iyi bilinmektedir. Bu kaybın temeli çok faktörlüdür ve glukolipotoksisite ve oksidatif ve endoplazmik-retikulum stres yoluyla β-hücre apoptosisi ile sonuçlanan amiloid birikimi içermektedir. Bu kayıp yeni beta

hücreleriyle yer değiştirmeyle dengelenmiş değildir, çünkü insan pankreasının 30 yaşından sonra bu hücreleri yenileyemediği görülmektedir.

β-hücre kitlesinde bir azalma tip 2 diyabette meydana gelse de, bu anormalliklerin büyüklüğü açıkça görülmektedir ancak insülin salınımındaki bozulma derecesini açıklamak için yetersizdir. Beta-hücre fonksiyonunda altta yatan kusurun hücre kaybının başlatıcısı olarak önemli olup olmadığı ve sayılar azaldıkça her bir β-hücrede salgılanan talebin artması, β hücrelerinin kaybına neden olup olmayacağını tanımlamaya devam etmektedir. İnflamasyonun β hücreleri üzerindeki doğrudan etkileri, intraislet immün tepkisinin aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Glikoz ve yağ asitleri, adacıklarda ve doğal olarak oluşan antagonistlerde (özellikle interlökin 1 reseptör antagonisti) interlökin üretimini arttırmaktadır. Dolaşımdaki interlökin 1ß ve interlökin 1 reseptör antagonisti konsantrasyonları tip 2 diyabetli hastalarda artmış olup, interlökin 1 reseptör antagonisti tedavisinin başlangıcında düşük konsantrasyonlar, adacık iltihabını azaltmak için müdahaleden sonra geliştirilmiş β-hücre fonksiyonunun korunmasını öngörebilmektedir. (Kahn ve ark., 2014)

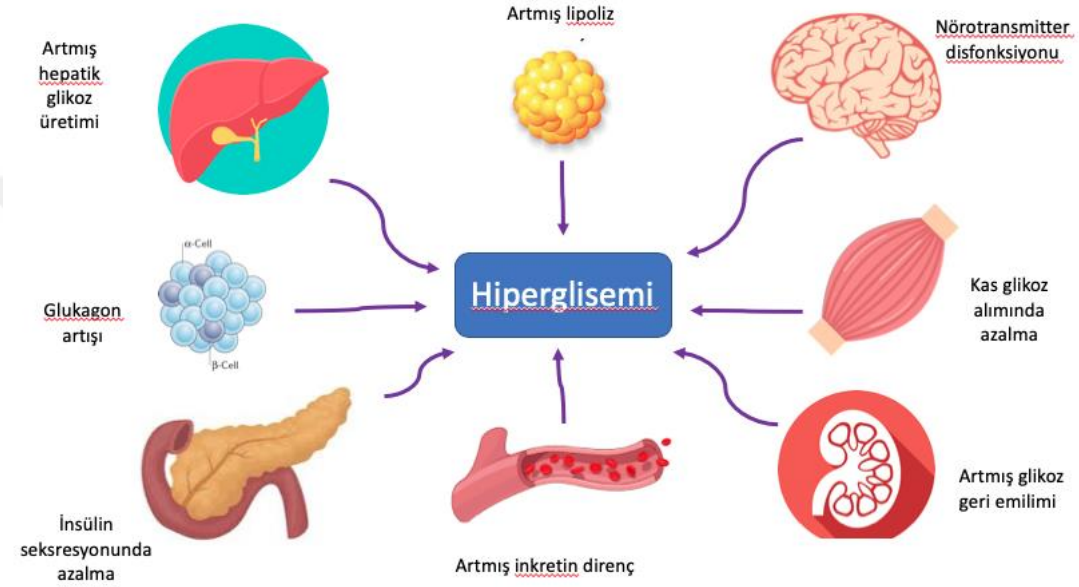
İki nedenden dolayı T2DM patolojisini tanımlamak çok zordur. İlk olarak, bu önemli hastalığa ilişkin anlayışımız, araştırma ilerledikçe neredeyse her gün değişmektedir. İkincisi, T2DM tek bir hastalık değil, bir grup hastalıktır, yani farklı genetik ve patofizyolojisi olan ancak benzer semptom ve sonuçları olan bir sendromdur. Basitleştirilmiş ifadelerle, T2DM insülin direnci ve insülin eksikliğinin bir kombinasyonudur. Hangisinin önce geldiğine, insülin direncine veya insülin eksikliğine ve her birinin ne kadarının genetik olduğuna ve ne kadar çevresel olduğuna dair çok fazla araştırma yapılmaktadır ve son cevaplar henüz yoktur.

Yüksek enerjili bir diyet içeren ve fiziksel aktivitenin azaldığı batılı bir yaşam tarzı, tartışmasız obezite ve tip 2 diyabet salgını ile bağlantılıdır. Aşırı kilo, obezite ve diyabet oranları, geleneksel kırsal alanlardan kentsel alanlara geçen popülasyonlarda keskin bir şekilde artmaktadır. Diyet değişiklikleri tipik olarak, işlenmemiş, düşük enerjili, yüksek lifli yiyeceklerden yüksek şeker ve yağ içeriği ile karakterize edilen işlenmiş, enerji yoğun yiyeceklere kadar değişmektedir.



Şekil 2. 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).

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 "uğursuz ahtapot" oluşturmaktadır.



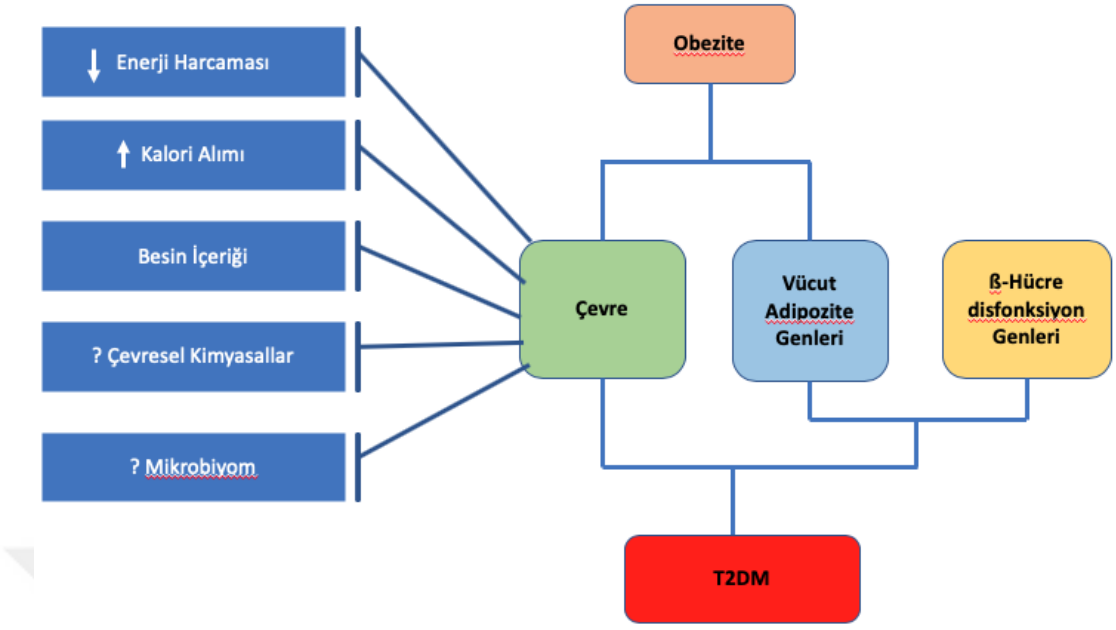
Şekil 3. Uğursuz ahtapot: T2DM gelişimine yol açan 8 patofizyolojik defekt (Şenyiğit ve Kanat, 2017).

Üçlü otorite 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 4. 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

Son yıllarda, inflamatuar sistemin diyabet patogenezindeki rolü giderek artmaktadır. Çeşitli hücre tipleri tarafından ifade edilen bir protein grubu olan

sitokinler, immün mediatörler olarak görev yapmaktadır. İnsülin direnci, tümör nekroz faktörü-P (TNF-P) ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokinlerin anormal salgılanması ve IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuar mediatörlerin üretiminin azalması ile ilişkilendirilmiştir (Xiao ve ark., 2014).

Bazı kemirgen deney modelleri ve insandaki gözlemler, makrofajların T2D'de görülen adacık iltihaplanmasında kilit bir rol oynadığını açıkça ortaya koymuştur. Adacık makrofajlarının β hücre işlev bozukluğuna neden olduğunu gösteren en iyi çalışılmış mekanizma, IL-1β salgılanmasından kaynaklanmaktadır ve IL-1 yolu ile olan etkileşimin, T2D'yi rahatlattığı ve hem de kemirgenlerde ve insanlarda hücre fonksiyonunu restore ettiği gösterilmiştir. IL-1β'yı in vivo salgılamak üzere adacık makrofajlarını uyaran faktörler arasında insan adacık amiloid polipeptidi (hIAPP), palmitat ve endokannabinoid bulunmaktadır. Diğer immün hücre tiplerinin T2D'de adacık iltihaplanmasına dahil olma olasılığı hala doğrulanmamıştır. Bir çalışmada lenfosit B hücre sayısında bir artış bildirilirken, diğer gruplar nötrofiller, lenfositler ve mast hücreleri de dahil olmak üzere immün hücre tiplerinde değişiklik gözlemlememiştir, ayrıca bazı T2D hastalarının hastalık seyri sırasında adacık otoimmünitesi geliştirdiği ve β hücresinin fonksiyonun azalmasına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Heydari ve ark., 2010).

4.1.6. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Hem dolar hem de insani yük açısından diyabetin gerçek maliyeti günlük bakımda değil, hastalığın çoklu komplikasyonlarındadır. Üç çeşit komplikasyon vardır ve her biri farklı faktörler için ortak olmasına rağmen, her birinin farklı bir gelişim mekanizması olabilmektedir. Tüm komplikasyonların ortak paydalarından biri, yüksek kan şekeri seviyeleridir. Üç komplikasyon türü makrovasküler, mikrovasküler ve nörolojiktir (Wang ve ark., 2015).

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 içermektedir. 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).

Makrovasküler, kalp, beyin ve bacakların büyük kan damarlarını ifade etmektedir. Makrovasküler hastalığın en yaygın tezahürü koroner arterlerde ve bacaklarda görülmektedir. Koroner arterlerin aterosklerozu diyabetli kişilerin çoğunda sık görülmektedir ve diyabetli insanlarda en sık ölüm nedenidir. Bu insanlarda, hastalık genel popülasyona göre çok daha genç yaşta ortaya çıkabilmektedir (Abbasian ve ark., 2018).

Diyabetli insanlarda makrovasküler hastalığın gelişimi için mekanizma, diyabeti olmayan insanlara benzemektedir. Bunun, kan şekeri seviyelerinin yükselmesi ile nasıl ilişkili olduğu tam olarak anlaşılmamıştır. Anlaşılan, koroner arter hastalığı riskinin ve sonuçlarının tüm risk faktörlerinde, yani kolesterol, sigara içme, hareketsiz yaşam tarzı, obezite, hipertansiyon vb. düzeylerinde artmış olmasıdır. Yüksek kan şekeri seviyelerinin pıhtılaşma mekanizması üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Trombositler ve fibrin üzerindeki bir dizi olumsuz etki sayesinde, yüksek glukoz seviyeleri trombozu artırabilmektedir ve fibrinin oluşmasını geciktirebilmektedir. Mikrovasküler hastalık için aşağıda belirtilenlere benzer mekanizmalar yoluyla artan kan glukoz seviyeleri, aterosklerotik plakları hızlandırabilmektedir (Domingueti ve ark., 2016).

Tüm mekanizma belirsiz kalsa da kesin olan şey, diyabetli kişilerde büyük kan damarlarının hastalıklarını önlemek için kan glukoz seviyelerinin kontrol edilmesi gerektiğidir. Akut koroner olaylar ve sonuçları iyileştirmek için ameliyat sırasında kan şekeri düzeylerini kontrol etmek de çok önemlidir. Şimdi veriler, miyokard enfarktüsünde veya koroner arter baypas greft döneminde kan glukoz seviyelerinin 150 mg / mL'nin altında tutulmasının morbidite ve mortaliteyi neredeyse yarı yarıya azaltacağını göstermektedir (Heydari ve ark., 2010).

Küçük damar hastalıklarının patofizyolojisinin diyabetli insanlarda büyük damar hastalığına göre daha iyi anlaşıldığı görülmektedir. Mikrovasküler hastalık tüm vücuttaki kılcal damarları etkilemektedir ve bu nedenle hastalığın belirtileri yaygın olabilmektedir. Gözler ve böbrekler en bariz şekilde dahil olan organlardır. Diyabetik retinopati, yetişkin körlüğünün ve diyabetik nefropatinin en yaygın nedeni olup,

diyaliz veya böbrek nakli alan kişilerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (Yuan ve ark., 2019).

Mikrovasküler hastalık için 3 ana mekanizma vardır- poliol yolu, enzimatik glikosilasyon ve nonenzimatik glikosilasyon. Tüm vasküler hasar mekanizmalarının temeli, vasküler ve sinir dokularının eşsiz bir özelliğidir. Bu dokular, insülin olmadan glikozun hücrelere girmesine karşı hassastır. Yukarıda açıklandığı gibi çoğu dokudaki hücrelere glikozun sokulması için insülin gerekmektedir, ancak vasküler ve sinir dokuları insülin olmadan glikoz alabilmektedir. Vasküler endotel ve sinir hücrelerinin içindeki glikoz seviyesi, plazmadaki glikoz seviyesi ile aynı olacaktır. Bu hücrelerde glikoz seviyesi yüksek olduğunda, glikoz bir mekanizma tarafından imha edilmelidir. Sonuçlar kan damarlarına ve sinirlere ve sonunda hizmet ettikleri organlara zarar verebilmektedir. Kan şekeri düzeyleri, bu hasarı önlemek için çoğu zaman normal aralıkta tutulmalıdır. Enzimatik glikosilasyon, insülin eksikliği ve glukoz gelişimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Aouacheri ve ark., 2015).

Bu işlemin ilk adımı, 6 numaralı karbondaki glukozun fosforilasyonudur. İnsüline duyarlı bir heksokinaz enzimi, glukoz-6-fosfatın (G-6-P) oluşumunu glikozdan katalize etmektedir, yani enzimi aktive etmek için insüline ihtiyaç vardır. Bu nedenle, insülin eksikliğinde hücrelerde aşırı glikoz olmaktadır, ancak normal glikolitik sürece giremez ve biriktiğinde alternatif metabolizma yollarına geçmesi gerekmektedir. Bu yollardan birine enzimatik glikosilasyon denir, çünkü prosese 2 enzim katılmaktadır. Glikoz, G-6-P'ye bağlanamadığında, insüline bağımlı olmayan başka bir heksokinaz enzimi aktive edilir ve 1 numaralı karbonda glikozu fosforlandıran, glukoz-1-fosfat (G-1-P) oluşturmaktadır. İnsülin yokluğunda, glikosil transferaz adı verilen başka bir enzim aktive edilmektedir. Bu enzim, G-1-P'yi, kan damarı duvarının bir parçası olan hücrenin temel zarını oluşturan protein zincirleri üzerindeki bazı amino asitlere aktarmaktadır (Goldfine ve Shoelson, 2017).

Bazal membran, bir soğan derisinin halkaları gibi kan damarlarını çevreleyen protein halkalarından oluşmaktadır. Bu membranın amacı, su, oksijen, glukoz, amino asitler gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin kan damarı duvarından dokuya geçmesine ve serum albümini ve diğer proteinler gibi daha büyük molekülleri kan damarı içinde tutmasına izin vermektir. Bu görev, zardaki küçük moleküllerin geçmesine izin verecek kadar küçük, ancak küçük moleküllerin geçmesine izin

verecek kadar büyük olan küçük yarık gözenekleri tarafından gerçekleştirilmektedir (Eguchi ve Nagai, 2017).

Yarık gözenek boyutuna ek olarak, proteinler zarın üzerindeki elektrik yükü ile proteinleri iten kan damarlarının içinde tutulmaktadır. Bazal membran proteinleri yukarıda tarif edilen işlemde glikosile edildiğinde, zar genişlemektedir ve yarık gözenekleri genişlemektedir. Membran elektriksel olarak nötr hale gelir, çünkü glikozun proteine bağlandığı nokta elektrik yükünün taşındığı yerdir. Büyütülmüş yarık gözenekli elektriksel olarak nötr olan bu zar artık kan proteinlerini içermeyecek ve protein sızıntısı başlayacaktır. Diyabetik nefropatinin ilk işareti idrarda protein sızıntısıdır. Aynı işlem, retinaya floresan kaçağı ve periferik dokuya kaçan albüminler tarafından da görülebilmektedir. Bazal membranın kalınlaşması, kan damarı çapını azaltabilmektedir, kan akışını engelleyebilmektedir ve damar içi basıncı artırabilmektedir (Fatehi-Hassanabad ve ark., 2010).

Kan damarlarındaki ve sinirlerdeki ikinci hücresel hasar mekanizmasına polyol yolu denilmektedir ve yukarıdaki mekanizma ile ilişkilidir, çünkü glukoz normal yolun tıkanması sonucu biriktiğinde alternatif bir glikoz metabolizması yolu olmaktadır. Sinir dokusu dahil çoğu dokuda bulunan aldoz redüktaz adı verilen bir enzimin varlığında, glikoz sorbitol adı verilen alkol formunda değiştirilmektedir. Bu şeker alkolü yavaşça yayılmaktadır ve bu nedenle hücrelerde birikmektedir. Sorbitol yapı olarak hücrelerde bulunan önemli bir bileşiğe benzemektedir. Bu bileşiğe myoinositol denilmektedir. Birçok gıdada bulunur ve serbest radikallerin atılmasında rol oynayan kimyasal reaksiyonlarda bir faktör olduğu hücrelere emilmektedir. Sorbitol hücrelerin içinde biriktiğinde, rekabetçi inhibisyon ile miyoinositolün gıdalardan emilimini önlemektedir (Hasnain ve ark., 2016).

Myoinositol eksikliği, oksidatif strese ve hücresel hasara neden olarak serbest radikallerin atılmasını engellemektedir. Bu muhtemelen diyabetik nöropatide sinir hasarının birincil mekanizmasıdır. Üçüncü vasküler hasar mekanizması, enzimatik olmayan glikosilasyon olarak bilinir, çünkü herhangi bir enzim aktivasyonundan veya bastırmasından bağımsızdır ve ayrıca insülinden bağımsızdır. Enzimatik olmayan glikosilasyon, tamamen kan glukoz seviyesine bağlıdır ve vücuttaki hemen hemen her proteinde oluşabilmektedir. Bu işlemin kimyasal reaksiyonu muhtemelen en iyi hemoglobin A1c (HbA1c) oluşumu ile gösterilmektedir. Hemoglobin, kanın oksijen

taşıyıcı proteinidir ve kırmızı kan hücrelerinde bulunur. Bu hücreler glukoz içeren plazmada yüzmektedir. Glikoz, kırmızı kan hücrelerinin zarına nüfuz eder ve glikoz, hemoglobinin β zincirinin terminal amino asidine, proteine kalıcı olarak bağlandığı yere yapışmaktadır. Kırmızı kan hücreleri yok olana kadar (yaklaşık 120 gün) hemoglobin üzerinde kalacaktır. Bu hemoglobin, dokuya oksijen verememesi nedeniyle etkin değildir. Aynı reaksiyon, vücuttaki hemen hemen her protein molekülünde yüksek glikoza maruz kaldığında meydana gelebilmektedir. Hemoglobinden daha uzun ömürlü diğer proteinlerde (kolajen, elastik doku, immünoglobulinler, vb.), Amino asit-glukoz bileşiği, bir Gelişmiş Glikosilasyon Son ürünü veya AGE olarak adlandırılan formu oluşturmak üzere daha fazla kimyasal değişikliğe uğramaktadır (Forbes ve Cooper, 2013).

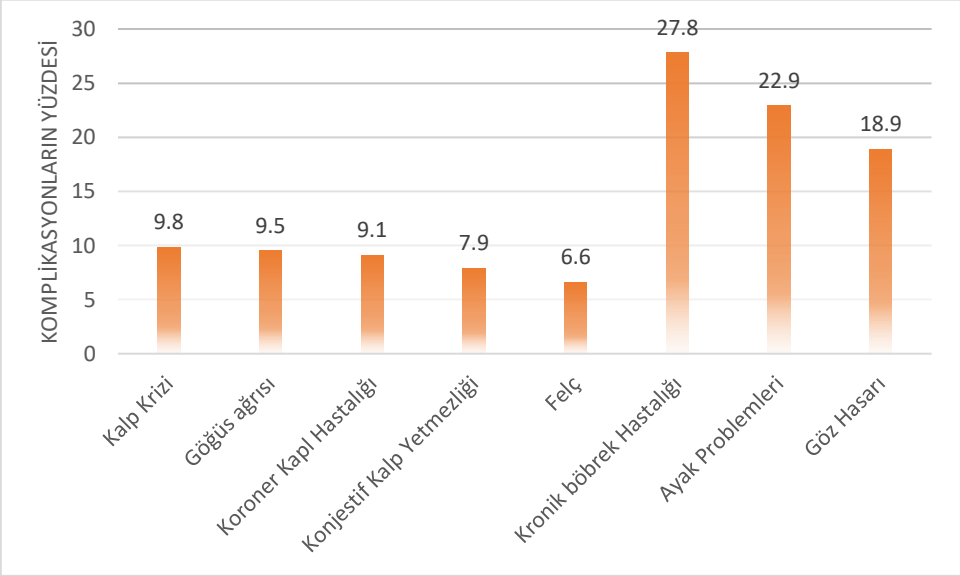
Bu bileşikler diğer benzer proteinlerdeki amino asitlere bağlanabilir ve daha fazla hasara neden olabilecek çapraz bağlantılar oluşturmaktadır. Örneğin, çapraz bağlı kollajen veya elastik doku elastikiyetini kaybeder ve sertleşir. Bu, sistolik hipertansiyona neden olabilecek bir problem olan diyabetli kişilerde kan damarlarının duvarlarının sertleşmesinde görülmektedir. AGE ürünleri ayrıca kan damarlarının duvarlarındaki kolesterol ile bağlantı kurabilmektedir ve ateroskleroz sürecine başlayabilmektedir. İmmünoglobulinler gibi serum proteinlerinin glikosilasyonu, bu proteinleri etkisiz hale getirebilir ve vücudun enfeksiyonla savaşma yeteneğine zarar verebilir, bu da postoperatif kan glukoz kontrolünde önemli bir husustur (Halim ve Halim, 2019).

Yukarıdaki işlemlerin tümü, dokunun işlevine bağlı olarak farklılıklar olsa da hasara neden olduğu dokuda aktiftir. Diyabetik nöropatide, örneğin, muhtemelen sinirleri besleyen kan damarlarının glikozilasyonu vardır, bu sinirlere zarar verebilmektedir ve sinir hücrelerinin kendilerinin glikosilasyonuna neden olabilmektedir. Bununla birlikte, sinir dokusundaki temel bozukluk, özellikle miyelin kılıfının bileşenleri olan Schwan hücrelerinde, sinirleri izole eden kılıfta poliol yolu gibi görünmektedir. Schwan hücreleri hasar gördüğünde, miyelin tükenir ve gerçekte siniri kısa devre yapmaktadır. Sinir daha sonra işlev görmemektedir. Bu, sinirin etkilendiğine bağlı olarak, son organın (kas dokusu motor liflerinde rol oynar) ağrı, karıncalanma, uyuşukluk veya atrofi ile kendini göstermektedir (Virally ve ark., 2007).

Diyabetik retinopatide en önemli işlem glikozilasyondur. Vasküler hasar, kan damarlarının duvarlarının zayıflamasına ve proteinlerin retinaya sızmasına neden olmaktadır. Retina damarlarının tıkanması, retinada iskemi oluşması ile sonuçlanmaktadır. Retina dokusu daha sonra retinanın beslenmesi için yeni damarların büyümesini uyaran bir büyüme hormonu üretmektedir. (Asmat ve ark., 2016).

Süreç ilerlediğinde, kendi kendine kalıcılaşmaktadır ve kan glikozu kontrolü kontrol altına alınamamaktadır. Kan basıncı kontrolü işlemi yavaşlatabilir ancak durduramamaktadır. Daha sıkı glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü ile müdahale olmazsa süreç diyaliz veya organ nakli ile sonuçlanabilmektedir. Diyabetin, makrovasküler hastalıkların, mikrovasküler hastalıkların ve nöropatinin kronik komplikasyonları, kan glukoz seviyelerinin fizyolojik kontrolü (HbA1c <%6,5), kan basıncı kontrolü (<130/80), ve lipit kontrolü (önleyici) ile önlenebilmektedir. Ne yazık ki, bu toplumda olması gerektiği gibi gerçekleşmemektedir ve çok fazla insan bu rahatsızlıklardan acı çekmeye devam etmektedir. Gereksiz ıstırabın önlenmesi için sağlık profesyonellerinin ve diyabetli kişilerin diyabet eğitimine ihtiyaç vardır (Luna ve ark., 2016).

Şekil 5 T2DM'li hastalar arasında en sık gözlenen diyabet komplikasyonunun prevalansını göstermektedir (Deshpande ve ark., 2008).



Şekil 5. Diyabetli hastalarda gözlenen diyabet ile ilişkili komplikasyonların prevalansı. Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi (NHANES) (Deshpande ve ark., 2008).

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 (Li ve ark., 2017)

Hiperglisemi beş ana mekanizma ile doku hasarına neden olmaktadır (1) Glukoz ve diğer şekerlerin poliol yolağı vasıtasıyla akışının artması, (2) AGE'lerin (ileri glikasyon son ürünleri) hücre içi oluşumunun artması, AGE'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 (Avogaro ve Fadini, 2019).

4.1.7. Diyabetes 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).

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 (Moher, 2018).

Maliyetin azaltılması ve optimize tedavi sunulması için devam eden popülasyon sağlığı stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (American Diabetes Association, 2019).

4.1.7.1. Diyet Kısıtlama 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 belirlenmektedir. 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) belirlenmektedir. 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 önerilmektedir. 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) iyileştirebilmektedir (Rani ve ark., 2016).

4.1.7.2. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm diyabetli hastalara önerilmektedir. 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 İlaçlar

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 ve α-Glukozidaz İnhibitörleri

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılmaktadır. 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.
α-glukozidaz inhibitörleri (AGİ)	-	Akarboz	intestinal a-glukozidazı kompetitif olarak inhibe etmek suretiyle polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltarak karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir

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 edilmektedir: 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) başlatılmaktadır 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. uygulanabilmektedir. 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) veVenezuelan 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 onites*

Origanum onites L. (onites), 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 Onites, güçlü bir antioksidan olarak birçok araştırma grubunun ilgisini çekmiştir (Tonk ve ark., 2010).

Fitokimyasal çalışmalar, *Origanum onites* 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).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Bitki Materyali ve Ekstrelerinin Hazırlanması

Diyabette gelişen doku hasarında koruyucu etkilerini araştırdığımız endemik *Origanum onites*'nın toprak üstü kısımları toz edilerek hassas terazide 15 gr tartılıp oda ısısında EtOH (etil 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 AbD. 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 intraperitoneal yolla verildi.

5.2. Deney Hayvanları

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden (DEHAMER) alınan 250-300 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: 020.2016.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. STZ injeksiyonundan 48 saat sonra kuyruktan kan alma 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 edilerek deneye alındı.

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. 24 adet sıçan 3 gruba ayrıldı;

- Kontrol grubu (KG), n=8: Bu gruptaki hayvanlara 6 hafta süreyle günlük olarak 10 ml/kg serum fizyolojik i.p. yolla uygulandı.
- Diyabet Grubu (DG), n=8: 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 onites* Grubu (DMG), n=8: STZ uygulamasından 48 saat sonra kan glukoz değeri 200 mg/dl nin üzerinde olan bu sıçanlara günde 50 mg/kg Origanum ekstresi 6 hafta süre ile i.p. 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. Serum örneklerinde ise böbrek fonksiyonlarını ölçmek için kreatinin, karaciğer fonksiyonlarınu ölçmek için de ALT ve AST ölçümü inflamatuvar bulguları incelemek içi seçilen sitokinlerin düzeylerine bakıldı.

5.4. Biyokimyasal Analizler

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

5.4.1. Serumda Yapılan Biyokimyasal Analizler

Karaciğer doku hasarını belirlemek için ELISA (Enzim Bağlı İmmünosobent Tahlil) kitleri ile Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), IL-1ß, IL-10, IL-4, IL-4, IL-12 aktiviteleri ölçümü yapıldı.

Böbrek aktivitesini belirlemek için ELISA kiti ile kreatinin ölçümü yapıldı.

5.4.1.1. 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 solüsyon (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 solüsyonu (6 ml)
vi) Substrat solüsyon A (6 ml)
vii) Substrat solüsyon B (6 ml)
viii) 30x konsantre yıkama solüsyonu (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 solüsyonların, 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 X'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	KG1	KG5	DG1	DG5	DMG1	DMG5	MG1	MG5		
B	Kör	S4	KG1	KG5	DG1	DG5	DMG1	DMG5	MG1	MG5		
C	S1	S5	KG2	KG6	DG2	DG6	DMG2	DMG6	MG2	MG6		
D	S1	S5	KG2	KG6	DG2	DG6	DMG2	DMG6	MG2	MG6		
E	S2	S6	KG3		DG3		DMG3		MG3			
F	S2	S6	KG3		DG3		DMG3		MG3			
G	S3		KG4		DG4		DMG4		MG4			
H	S3		KG4		DG4		DMG4		MG4			

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.

MDA tayini Buege yöntemiyle yapıldı. 50 µl sodyum dodesil sülfat (SDS, %8.1)'a 100 µl doku homojenatı eklendikten sonra vortekslenip oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. 375 µl asetik asit (pH 3.5, 20%) ve 375 µl thiobarbitürik asit (0.6%) eklenerek kaynar su banyosunda 60 dakika bekletildi. Örnekler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. 1,25 ml bütanol:piridin (15:1) eklenerek vortekslendi ve 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. 750 µl organik pembe tabaka 532 nm'de ölçüldü.

GSH tayini Ellman yöntemiyle yapıldı. Homojenatlar 4 °C' da soğutmalı santrifüjde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra, 0,5 ml süpernatan alınarak üzerine 2 ml 0,3 M Na2HPO4 2H2O solüsyonu eklendi. Bu işlemin ardından elde edilen karışıma 0,2 ml'lik dithiobisnitrobenzoate (0,4 mg/ml % 1 sodyum sitrat) solüsyonu eklendi. Karışım çalkalandıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika bekletilerek 412 nm dalga boyunda spektrofotometrede (UV 1208, Shimadsu, Japan) köre karşı (distile su) ölçüm yapıldı.

Böbrek dokusunda yapılan ELISA testinde serumdan farkı olarak 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) Nuarrire NU-6512E Derin dondurucu

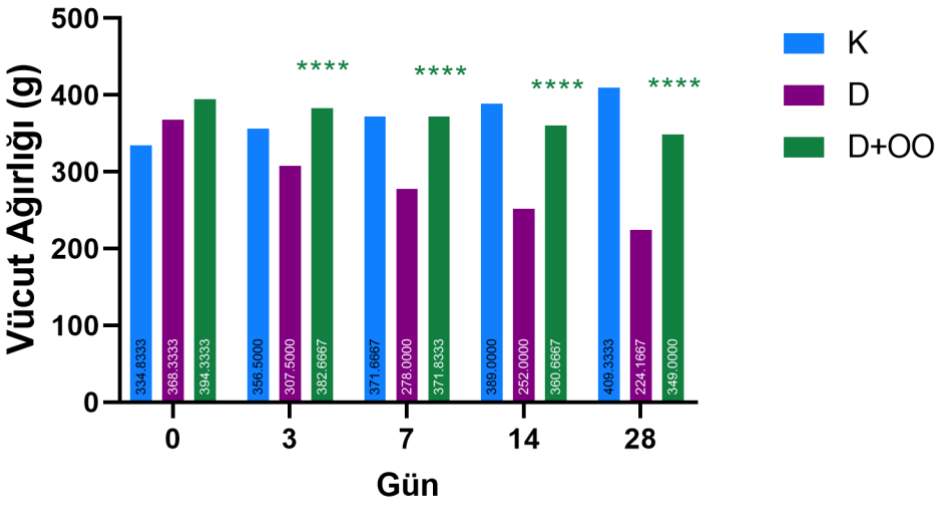
5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın verileri ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Testlerde anlamlılık $P < 0.05$ olarak kabul edildi. Değerler, Graphpad prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego; CA; USA) bilgisayar istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve iki yönlü varyans analizi (Tukey) testleri kullanılarak hesaplandı.

6. BULGULAR

6.1. *Origanum onites*'in Vücut ağırlığı Üzerine Etkisi

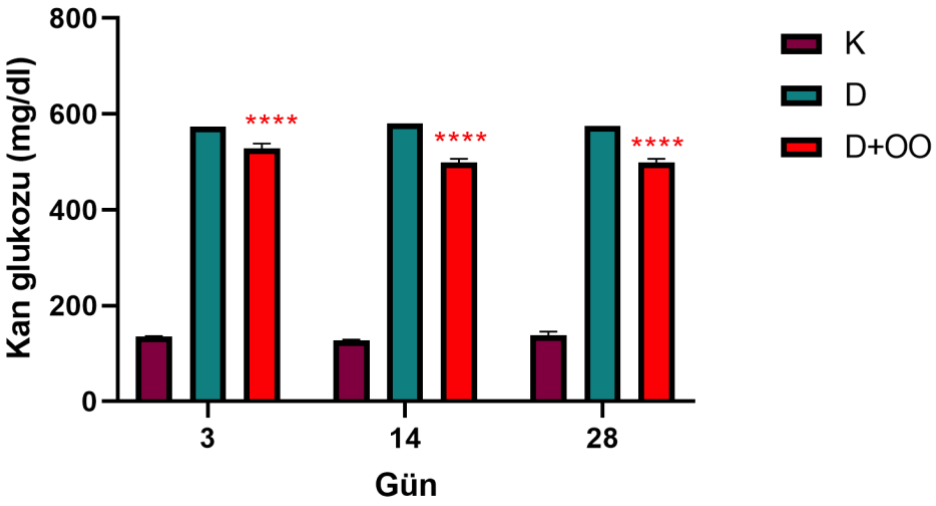
Deneyde kullanılmak üzere benzer vücut ağırlığına sahip hayvanlar kullanıldı. Kontrol grubunda kilo kaybı gözlenmemiştir ancak diyabetik grupta ve *Origanum onites* uygulanan grupta çalışma boyunca kilo kaybı gözlendi. Diyabetik hayvanlara i.p. yolla *Origanum onites* uygulaması kilo kaybını önleyemedi ancak diyabetik hayvanlara kıyasla kilo kaybında anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Çalışma sonunda diyabetik sıçanlar vücut ağırlığının %40'ını kaybederken *Origanum onites* uygulanan diyabetik sıçanlarda kilo kaybı sadece %12 oldu.



Şekil-6: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların vücut ağırlığı üzerine etkisi. Her Grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.2. *Origanum onites*'in Kan Glukoz Seviyesi Üzerine Etkisi

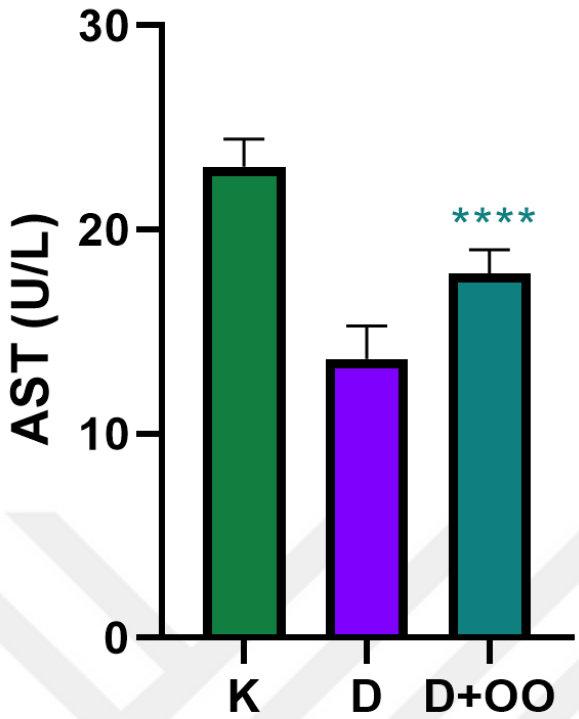
Origanum onites'in i.p. yolla uygulandıktan sonra kan şekeri üzerine olan etkisi Şekil 7'de gösterilmiştir. Tedavi edilmeyen diyabetik sıçanların kan glukoz seviyelerinin yükseldiği saptandı. *Origanum onites* uygulanan diyabetik sıçanların kan glukoz seviyelerinin ise tedavi görmeyen diyabetik sıçanlarla kıyaslandığında azaldığı görüldü. 3 haftanın sonunda *Origanum onites* uygulanan grupta kan glukoz seviyelerinde %6'lık bir azalma görülürken tedavi görmeyen grupta kan glukoz seviyelerinde bir değişiklik görülmedi.



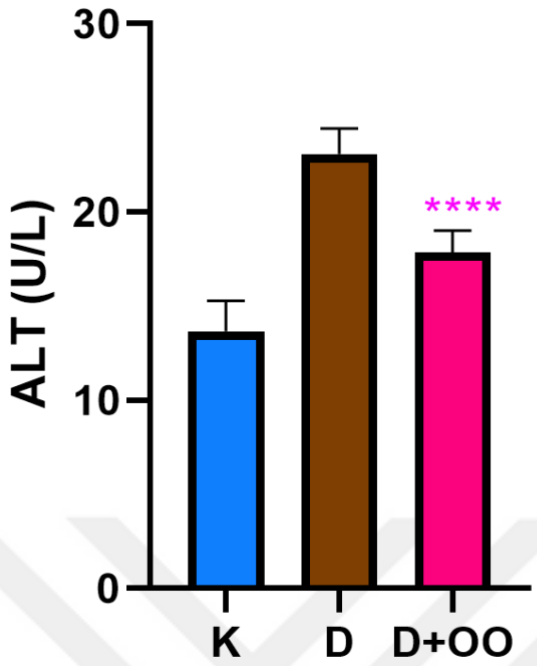
Şekil-7: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların kan glukoz seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.3. *Origanum onites*'inn Serum ALT ve AST Seviyeleri Üzerine Etkisi

ALT ve AST düzeylerinde diyabet grubundaki sıçanlarda bir artış gözlemlenirken tedavi grubunda diyabet grubuna oranla anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p<0.0001).



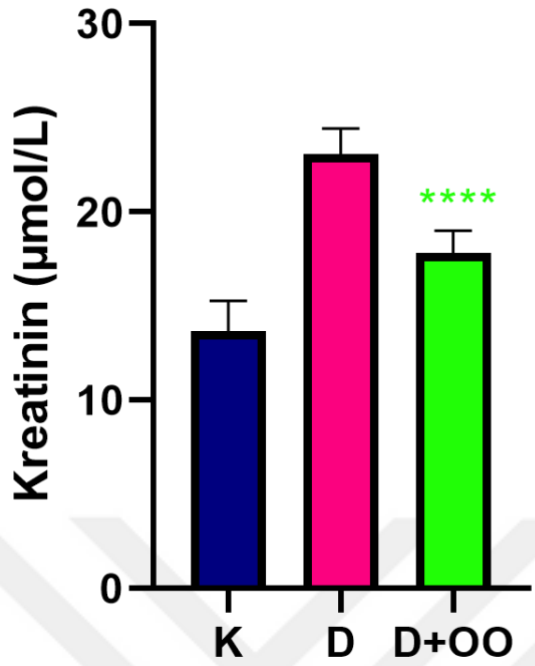
Şekil-8: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların AST seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.



Şekil-9: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların ALT seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.4. *Origanum onites* 'in Serum Kreatinin Seviyeleri Üzerine Etkisi

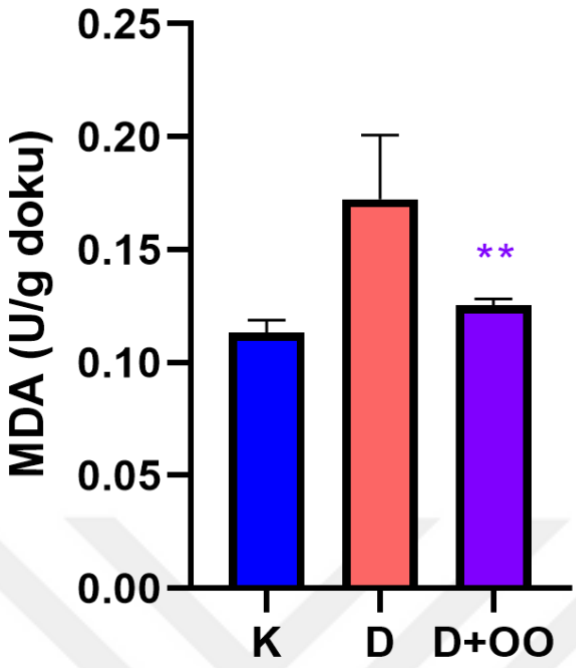
Serum kreatinin, kreatininin bir metabolitidir ve kreatininin neredeyse tamamı iskelet kasında konumlanmaktadır. Plazma kreatinin konsantrasyonu oldukça stabildir, yüksek kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonlarındaki problemlerin göstergesidir. Kretainin düzeylerinde diyabet grubundaki sıçanlarda artış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



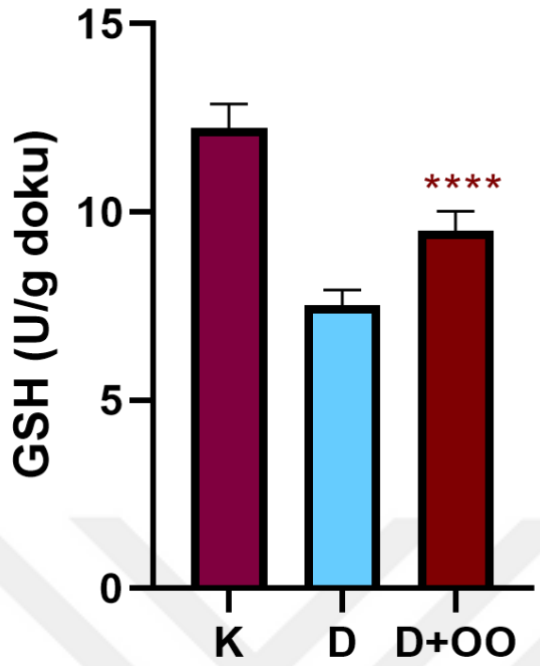
Şekil-10: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların kreatinin seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.5. *Origanum onites*'in GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkisi

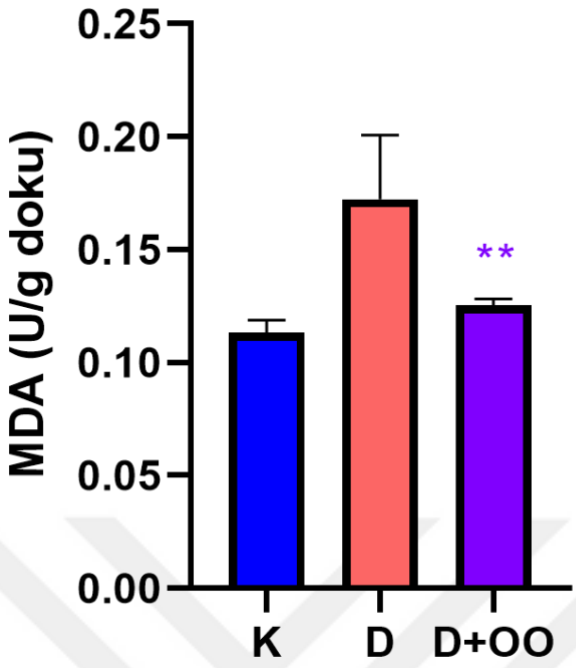
Oksidan hasar GSH ve MDA tayinleriyle ölçülebilmektedir. Bu bağlamda hem karaciğer hem de böbrekte GSH ve MDA düzeyleri incelenmiştir. Karaciğerde ve böbrekte yapılan GSH ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla tedavi grubunda anlamlı oranda artış gözlenmiştir (p<0.0001). MDA ölçümlerinde ise yine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



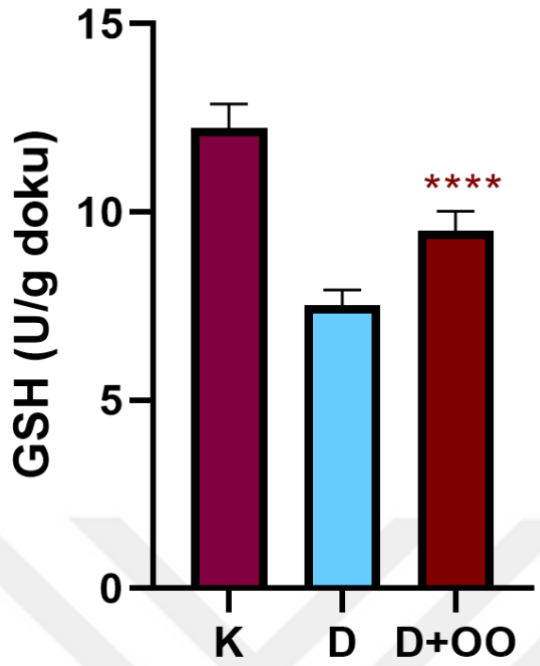
Şekil-11: *Origanum onites'in* diyabetik hayvanların karaciğer MDA seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.



Şekil-12: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların karaciğer GSH seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.



Şekil-13: Origanum onites'in diyabetik hayvanların böbrek MDA sevileri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

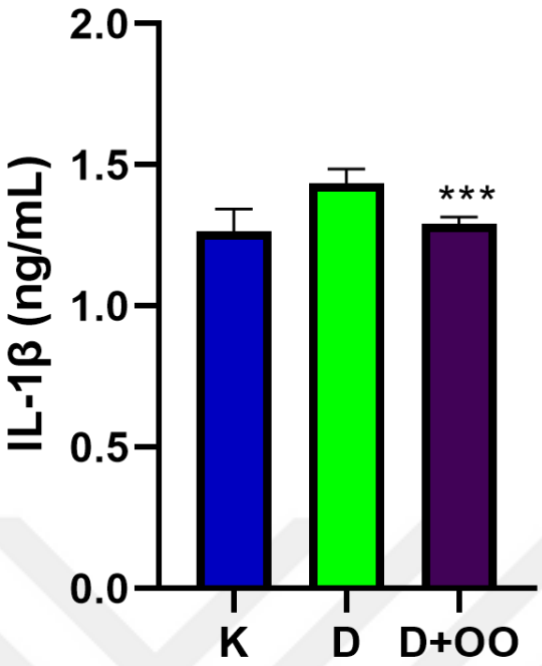


Şekil-14: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların böbrek GSH seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.6. *Origanum onites*'in IL-1ß Seviyeleri Üzerine Etkisi

İnterlökin-1β (IL-1β) enfeksiyon ve yaralanma durumunda ev sahibi savunma yanıtları için çok önemli olan güçlü bir proinflamatuar sitokindir. Çalışmaların büyük çoğunluğu monositler ve makrofajlar gibi doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin içindeki üretimine odaklanmış olmasına rağmen, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ve salgılanır.

Plazmada yapılan IL-1ß ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla Diyabet + O. onites grubunda anlamlı oranda düşüş gözlendi (p<0.0001).

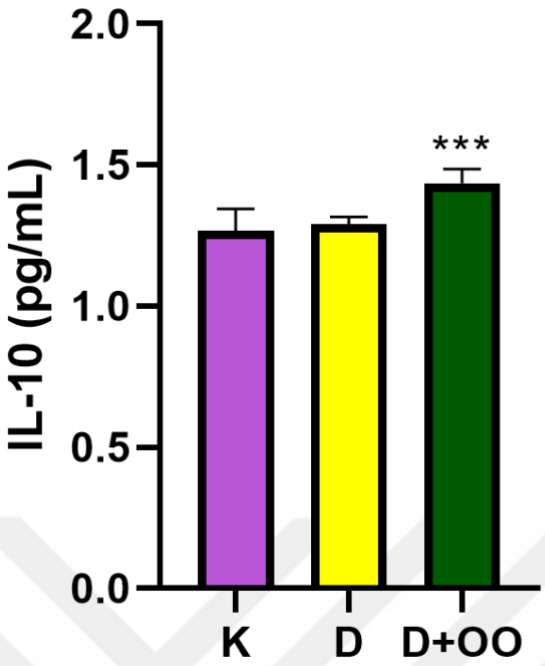


Şekil-15: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların plazma IL-1ß seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.7. *Origanum onites*'in IL-10 Seviyeleri Üzerine Etkisi

Kronik düşük dereceli inflamasyon, diyabetin patolojisine ve komplikasyonlarına katkıda bulunur. Bir antiinflamatuar sitokin olan İnterlökin-10'un (IL10) diyabette koruyucu rol oynadığı ileri sürülmüştür. IL-10, monositler / makrofajlar dahil olmak üzere çok çeşitli immünolojik hücre tipleri tarafından üretilen ve proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin güçlü bir inhibitörü olan Th2 tipi bir sitokindir. IL-10'un immün sistemi baskılayıcı etkileri, hem sitokin sentezinin (örneğin, TNF-P, IL-6) inhibisyonunu hem de hedef hücreler üzerindeki biyolojik aktiviteleri içermektedir.

Plazmada yapılan IL-1ß ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla Diyabet + O. onites grubunda anlamlı oranda artış görüldü (p<0.0001).

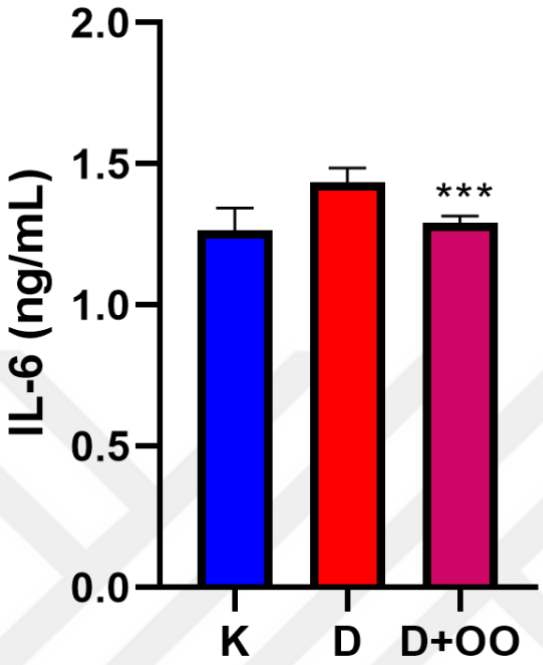


Şekil-16: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların plazma IL-10 seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 kontrol grubuna göre kıyaslandı. +p<0.05 ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.8. *Origanum onites*'in IL-6 Seviyeleri Üzerine Etkisi

İnflamatuar mekanizmaların, tip 1 diyabet ve. Tip 2 diyabet süreçlerinde kritik rol oynadığı ileri sürülmüştür. Tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL) -1 beta, IL-6 sitokin ailesi, IL-18 ve bazı kemokinler gibi iltihaplanma aracılarının, her iki diyabette de önemli rol oynamaktadır. IL-6'nın immünoregülasyon etkilerine ek olarak, iskelet kası hücreleri, adipositler, hepatositler, pankreas beta hücreleri ve nöroendokrin hücreleri üzerindeki eylemlerle glikoz homeostazı ve metabolizmasını doğrudan ve dolaylı olarak etkilediği düşünülmektedir.

Plazmada yapılan IL-6 ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla Diyabet + O. onites grubunda anlamlı oranda düşüş görüldü ($p<0.0001$).

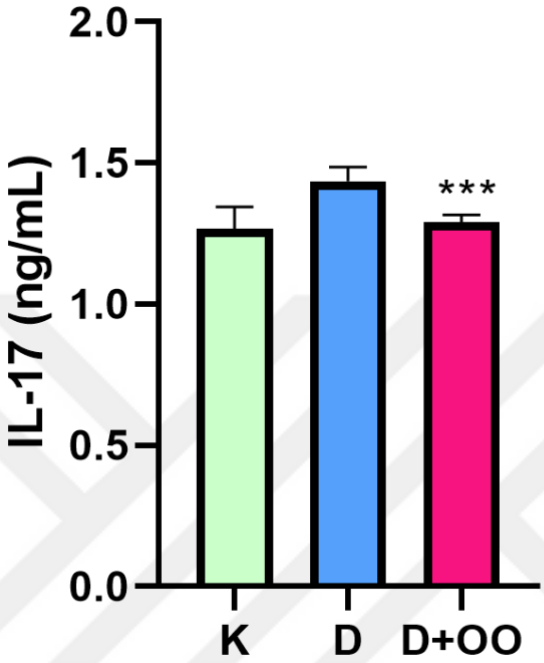


Şekil-17: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların plazma IL-6 seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****$p<0.0001$, ***$p<0.001$, **$p<0.01$, *$p<0.05$ kontrol grubuna göre kıyaslandı. +$p<0.05$ ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.9. *Origanum onites*'in IL-17 Seviyeleri Üzerine Etkisi

İnterlökin (IL) -17 (IL-17A), aktive edilmiş ve hafıza T lenfositleri tarafından üretilen yeni tanımlanmış bir inflamatuar sitokindir. Çeşitli inflamatuar sitokinlerin (örneğin, IL-6 ve TNF-alfa) ve kemokinlerin (örneğin CCL2 / MCP-1, CXCL1 / KC ve CXCL2 / MIP-2) indüksiyonu dahil olmak üzere pek çok hücreden pleiotropik aktiviteye sahiptir. Artan kanıtlar, IL-17'nin çeşitli enflamatuar yanıtlarda ve otoimmün hastalıklarda çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Plazmada yapılan IL-17 ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla Diyabet + O. onites grubunda anlamlı oranda düşüş görüldü ($p<0.0001$).



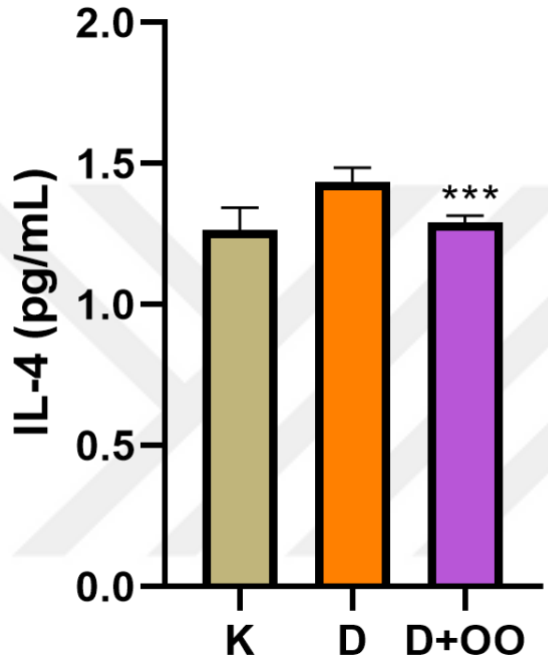
Şekil-18: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların plazma IL-17 seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****$p<0.0001$, ***$p<0.001$, **$p<0.01$, *$p<0.05$ kontrol grubuna göre kıyaslandı. +$p<0.05$ ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.10. *Origanum onites*'in IL-4 Seviyeleri Üzerine Etkisi

T hücreleri, otoimmün tepkilerin önemli pozitif ve negatif düzenleyicileridir. İnsanlarda ve farelerde, aktivasyon üzerine salgıladıkları sitokinlerle ayırt edilebilen, fonksiyonel olarak en az iki T hücresi alt hücresi vardır. CD4 + bölmesi Thl ve Th2 altkümelerini içerir. Thl hücreleri ağırlıklı olarak IFN-s salgılarlar ve patojenik otoimmünite ile ilişkilidirler, oysa Th2 hücreleri IL-4 ve IL-10 salgılarlar ve alerjik tepkilerle ve muhtemelen spontan otoimmün hastalığın inhibisyonuyla

ilişkilendirilirler. T-hücreleri tarafından interlökin (IL) -4 üretimindeki eksiklik, immün düzensizliğe aracılık eder ve tip 1 diyabetin nedensel bir faktörüdür.

Plazmada yapılan IL-4 ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla Diyabet + O. onites grubunda anlamlı oranda düşüş görüldü ($p<0.0001$).

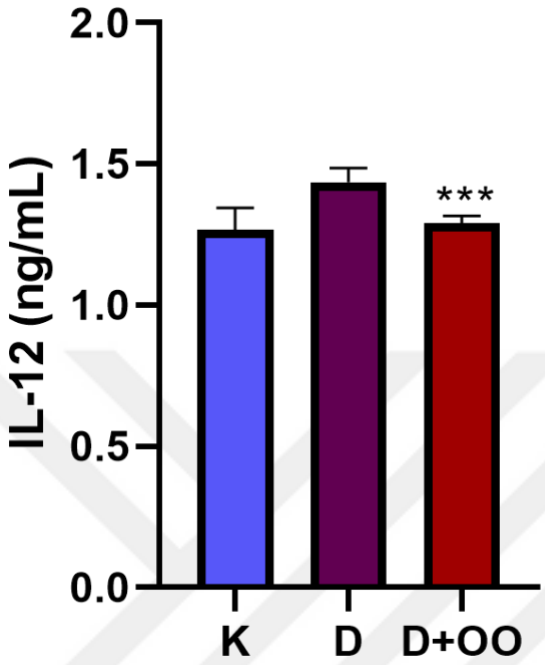


Şekil-19: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların plazma IL-4 seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****$p<0.0001$, ***$p<0.001$, **$p<0.01$, *$p<0.05$ kontrol grubuna göre kıyaslandı. +$p<0.05$ ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.11. *Origanum onites*'in IL-12 Seviyeleri Üzerine Etkisi

NOD farelerinde, BB sıçanlarında ve insanlarda tip 1 diyabet ve IL-12 arasında bir bağlantı da önerilmektedir. Ayrıca, NOD farelerinde IL-12 ekspresyonu ile insülin üreten hücrelerin imhası arasında hastalık ilerlemesi arasında bir korelasyon vardır. IL-12'nin genç NOD farelerine uygulanması, daha yüksek interferon-gama (IFN- γ) üretimi ve düşük IL-4 üretimi ile ilişkili olan diyabeti hızlandırmaktadır.

Plazmada yapılan IL-12 ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla Diyabet + O. onites grubunda anlamlı oranda düşüş görüldü ($p<0.0001$).

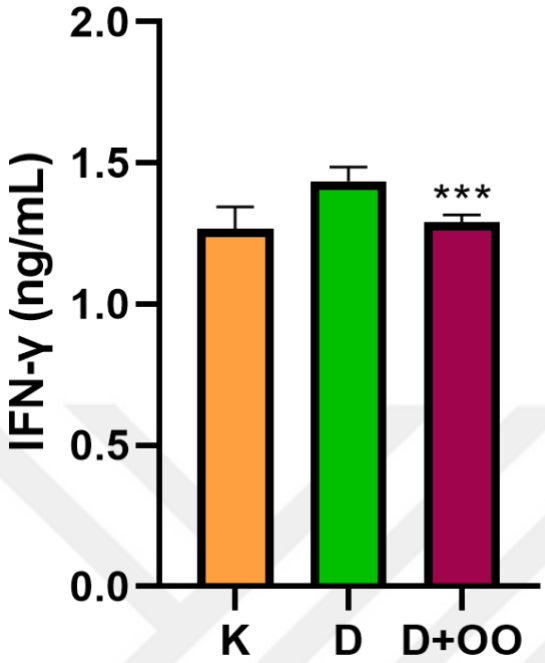


Şekil-20: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların plazma IL-12 seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****$p<0.0001$, ***$p<0.001$, **$p<0.01$, *$p<0.05$ kontrol grubuna göre kıyaslandı. +$p<0.05$ ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

6.12. *Origanum onites*'in IFN- γ Seviyeleri Üzerine Etkisi

IFN-gama'nın, diabetes mellitusun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İnterferon-γ (IFN-γ), birçok hücre tipi tarafından üretilen çeşitli immün yanıtlarda rol alan çok önemli bir sitokindir ve uzun süredir otoimmün tip 1 diyabet (T1D) 'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NOD fare modelinde Tip 1 diyabet gelişiminin, genellikle proinflamatuar bir sitokin olarak kabul edilen interferon- γ (IFN- γ) otoreaktif CD4 + ve CD8 + T hücreleri tarafından yüksek seviyeli üretime bağlı olduğu yaygın olarak bildirilmektedir.

Plazmada yapılan IFN-γ ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla Diyabet + O. onites grubunda anlamlı oranda düşüş görüldü ($p<0.0001$).



Şekil-21: *Origanum onites*'in diyabetik hayvanların plazma IFN-γ seviyeleri üzerine etkisi. Her grubun değeri (n=6) ortalama ± standart hata olarak verildi. Data analizi çift yönlü ANOVA ve Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. ****$p<0.0001$, ***$p<0.001$, **$p<0.01$, *$p<0.05$ kontrol grubuna göre kıyaslandı. +$p<0.05$ ise diyabet grubuna göre kıyaslandı.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus insülin üretiminin tümüyle ya da kısmi eksikliği nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize heterojen bir metabolik bozukluktur (Alam ve ark., 2014). Diyabete bağlı ortaya çıkan kronik hiperglisemi özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organların uzun süreli hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği ile ilişkilidir (American Diabetes Association, 2014).

Diabetes mellitusta hiperglisemiye bağlı olarak biyokimyasal bozukluklar gelişmekte 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 mekanizmasındaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Diyabette artan serbest radikallerin oluşumunu açıklamak için poliol yolağı aktivasyonu, DAG/PKC yolağı aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (İGÜ'ler) oluşumu ve heksozamin yolağı aktivasyonu gibi çeşitli hipotezler ortaya konulmuştur (Rajasekaran ve ark., 2005).

Diyabette oksidatif strese uzun süre maruz kalma sonucu endotel disfonksiyonu gelişmekte ve buna bağlı olarakta vücutta birçok farklı organ sistemlerini etkileyen ciddi komplikasyonlar oluşmaktadır. 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 (Schmidt, 2018).

İnsülin direnci ve β hücre disfonksiyonu, T2D patolojisinin iki ana bileşenidir ve β hücre disfonksiyonu, bozulmuş glukoz toleransı başlamadan önce bile oluşmaya başlamaktadır. İnflamasyonun karakteristik histolojik değişiklikleri olan immün hücre infiltrasyonu, amiloid birikimi, hücre ölümü ve fibroz T2D hastası deneklerinin langerhans adacıklarında meydana gelmektedir. Bu raporlar, inflamasyonun β hücre disfonksiyonunda rol oynadığını göstermektedir (Aouacheri ve ark., 2015).

Geleneksel olarak sitokinler, pro-enflamatuar (örneğin, IL-1, IL-6, TNF-a, TGF-y) ve anti-enflamatuar (örn., IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-13) olarak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Sitokin aracılı pro-enflamatuar efektör fonksiyonları, anti-enflamatuar sitokinler veya sitokin reseptörü spesifik antagonistleri tarafından inhibe

edilebilmektedir. Pro- ve antiinflamatuar sitokinler arasındaki denge bir çok hastalıkta gözlenmiştir (Banerjee ve Saxena., 2012).

Tip 1 diyabette (T1D), Langerhans'ın pankreas adacıklarındaki β hücre kütlesi kaybı, yetersiz insülin salınımı ve hiperglisemiye neden olmaktadır. Proinflamatuar sitokinlerin özellikle IL-1β'nin bu hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayan immün aracılı bir işlem olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, IL-1β'nin T2D'deki rolü de belirlenmiştir. İn vitro koşullar altında, insülin salgılayan hücrelerde (pankreas adacıkları) tek başına IL-1β veya interferon (IFN)-γ ve/veya TNF-α'nın artması, β hücre fonksiyonunun bozulmasına ve apoptozisin indüklenmesine yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır. IL-1 artışının da insülin sekresyonunu bozduğu ve β-hücreli apoptozu tetiklediği bildirilmiştir. Sonuçlar, değerlendirildiğinde sadece β hücre disfonksiyonunun değil, β hücre kütlesindeki azalmanın da β hücre apoptozunun artmasına neden olarak T2D'nin gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Cabrera ve ark., 2016).

Doğal antioksidanların hastalıkların önlenmesinde yararlı ajanlar olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma da, bitki esansiyel yağlarındaki fenolik bileşiklerin serbest radikalleri temizleme kapasitelerinin bir sonucu olarak antioksidan aktivite gösterdiği ileri sürülmüştür. Pek çok Origanum türünün, uçucu yağlarında yüksek miktarda fenolik içeriğe sahip olduğu gösterilmiştir. Origanum türlerinin bitkisel kısımları aromatiktir ve çeşniler veya bitki çayı olarak kullanılmaktadır. Kurutulmuş Origanum türleri ayrıca esansiyel yağ (Origanum yağı) ve aromatik bir su veya hidrosol (Origanum suyu) üretimi için kullanılmaktadır. Doğada lipofilik olan esansiyel yağlar, plazma membranını geçerek ve de hücre içi proteinler ve / veya intraorganel bölgeler ile etkileşime girerek etkilerini gösterebilmektedir. Monoterpenler ise, bitki esansiyel yağlarında bulunan oldukça hidrofobik maddelerdir (Ozdemir ve ark., 2017).

Origanum türleri birçok farklı alanda büyük öneme sahip geniş bir biyolojik eylem yelpazesi uygulamaktadırlar. *Origanum onites*'in uçucu yağının ana bileşikleri, birçok bitki yağında olduğu gibi, karvakrol (% 71.22) ve timol (% 5.97) içermektedir. Döngüsel bir monoterpen olan karvakrol (2-metil-5- (1-metiletil) fenol), kekik esansının bir bileşenidir. Karvakrol'ün; tat vermedeki kullanımı ve ayrıca gıda muhafaza yöntemlerinde bir antibakteriyel veya antifungal madde olarak kullanılması,

araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Timol (5-metil-2- (1-metiletil) fenol), fenolik halka üzerinde farklı bir konumda hidroksil grubuna sahip olan bir karvakrol izomeridir. Karvakrol ve timolün hidrofobik doğası, hücre zarının ve mitokondrinin lipidleri ile reaksiyona girmelerini sağlayarak hücre bileşenlerinin sızmasına neden olmaktadır (Altintas ve ark., 2013).

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).

Sıçanların ağırlıkları incelendiğinde kontrol grubunda kilo kaybı gözlenmezken diyabet ve *Origanum onites* uygulanan grupta kilo kaybı görüldü. Diyabetik sıçanlar vücut ağırlığının %40'ını kaybederken *Origanum onites* uygulanan diyabetik sıçanlarda kilo kaybı sadece %12 bulundu. Diyabetik sıçanların kan glukoz seviyelerine bakıldığında ise kan Glukoz düzeylerinin yükseldiği görülürken *Origanum onites* uygulanan diyabetik sıçanlarda kan glukoz seviyelerinin diyabetik sıçanlara kıyasla azaldığı bulundu.

Çalışmamızda serumda Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Kreatinin, IL-1ß, IL-10, IL-6, IL-17, IL-4, IL-12 ve IFN- γ değerleri ölçüldü. Böbrek ve karaciğer dokularında ise Malondialdehit (MDA) ve Glutatyon (GSH) değerlerine bakıldı. Serumda yapılan AST ve ALT analizlerinde AST ve ALT değerlerinin diyabet + *Origanum onites* grubunda azaldığı gözlendi. Serumdaki kreatinin değerlerinin diyabet + *Origanum onites* grubunda ise azaldığı görüldü.

Inflamatuvar yanıtı incelemek için serumda yapılan sitokin miktar analizinde pro-inflamatuvar olan IL-1ß, IL-6, IL-17, IL-12 ve IFN- γ seviyelerinin azaldığı gözlendi.

Kronik inflamasyona yanıt olarak salgılanan antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-4'ün serum seviyeleri incelendiğinde diyabet + *Origanum onites* grubunda IL-10'un serum düzeylerinin artarken IL-4 seviyelerinin azaldığı görüldü.

Diabetes mellitus sıklıkla, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak bilinen, anormal hepatik lipid birikimine yol açan karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Çok sayıda klinik çalışma da, diyabetle NAFLD arasında bağlantı kurulmasından sonra ROS'un karaciğer fibrozisi ve sirozun ilerlemesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, son dönem karaciğer hastalıkları diyabetik hastalarda önemli bir mortalite nedenini temsil etmektedir (Ceriello, 2012).

Lermioğlu ve ark. tarafından O. Onites yağının streptozotosinle oluşturulan diyabet modelindeki doku hasarında, glisemi ve hematolojik değişiklikler üzerindeki etkileri bildirilmiştir. Uçucu yağ uygulamasının, streptozotosin ile diyabet indüklenen sıçanlarda kan glukoz seviyesinde herhangi bir düşüşe neden olmazken aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotrasferaz (ALT), kreatinin, üre ve kolesterol seviyelerinde anlamlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda da, uzun süreli uçucu yağ kullanımının, diabetes mellitusun bazı komplikasyonlarının gelişimini önlemede veya en azından geciktirmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Lermioğlu ve ark, 2011).

Çetin ve ark. sisplatin ile indüklenen karaciğer toksisitesinde O. Onites'in uçucu yağlarının uygulanmasının sisplatinin oluşturduğu hasar sonucu azalan ALT ve AST değerlerinindeki azalmayı anlamlı bir şekilde geri çevirdiğini göstermiştir (Çetin, 2019). El-Ashmawy ve ark. farelerde asetat ile oluşturdukları karaciğer hasarında Origanum majorana'nın uçucu yağlarının, alkol ekstresinin ve sulu ekstresinin uygulanmasının AST, ALT, kreatinin ve üre seviyelerini anlamlı oranda düşürdüğünü göstermiştir (El-Ashmawy, 2005). Habibi ve ark. siklofosfamid ile oluşturulan karaciğer hasarında Origanum vulgare'nin etanol ekstresinin i.p. uygulamasının AST, ALT ve alkalin fosfataz (ALP) seviyelerini anlamlı şekilde düşürdüğünü göstermiştir (Habibi ve ark., 2014).

Özkan ve ark. O. Onites'in toprak kısımlarından elde edilen uçucu yağların MDA seviyelerini anlamlı şekilde düşürdüğünü göstermiştir (Ozkan ve ark., 2010). Çetin ve ark. sisplatin ile indüklenen karciğer toksisitesinde O. Onites'in uçucu yağlarının uygulanmasının yine MDA değerlerini anlamlı bir şekilde düşürdüğünü

göstermiştir. (Cetin ve ark, 2019). Mossa ve ark. pirimofos-metil uygulamasıyla oluşturulan karaciğer hasarında Origanum majorana yaprak esktresi uygulamasının AST, ALT ve MDA seviyelerinde anlamlı düşüş sağlarken GSH seviyelerini yükselttiğini göstermiştir (Mossa ve ark., 2015). Sikander ve ark. karbon tetraklorür ile oluşturulan karaciğer hasarında Origanum vulgare uygulamasının ALT, AST, MDA ve GSH seviyelerinde anlamlı azalmalar sağladığını göstermiştir (Sikander ve ark., 2012).

Bizim çalışamızda da serumda yapılan ALT, AST ve kreatinim düzeylerinde yapılan pek çok çalışmanın sonuçlarına paralel olarak diyabet grubundaki sıçanlarda bir artış gözlemlenirken diyabet + *Origanum onites* grubunda diyabet grubuna oranla anlamlı bir azalma gözlenmiştir. ALT ve AST hepatositlere karşı saldırının belirteçleridir ve karaciğer bozukluklarının tanısısında karaciğerdeki inflamasyon artışının önemli göstergelerindendir. Bu durum bize O. onitesin inflamasyonu azaltarak doku hasarı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğerde ve böbrekte yapılan GSH ölçümlerinde diyabet grubundakilere oranla tedavi grubunda anlamlı oranda artış gözlenirken MDA ölçümlerinde ise diyabet grubuna kıyasla tedavi grubunda anlamlı azalma görülmüştür. Lipid peroksidasyonun önemli göstergelerinden biri MDA tayini olmakla birlikte vücutta oluşan oksidif strese yanıt olarakta GSH seviyelerine bakılmaktadır. Bu bağlamda hem karaciğer hem de böbrekte GSH ve MDA düzeylerindeki değişimler bize O. Onitesin antioksidan etkisi olduğunu göstermektedir.

İnflamatuar mekanizmaların, tip 1 diyabet ve. Tip 2 diyabet süreçlerinde kritik rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ocaña-Fuentes ve ark. yaptığı çalışmada origanum ekstresinin proinflamatuar TNF-α, IL-1β ve IL-6 sitokin sentezinde azalma ve aynı zamanda anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 üretiminde bir artış olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, kekik ekstrelerinin ve bunların bileşiklerinin antiinflamatuar etkisini göstermektedir (Ocana-Fuentes ve ark., 2010)

Tominaga ve ark. tarafından T hücreleri nispeten düşük miktarlarda IL-4 üreten obez olmayan diyabetik (NOD) fareleri ile yaptıkları çalışmada rekombinant interlökin-4 (rIL-4) uygulanmasının, NOD farelerinde diyabet gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Dokularda IL-6'nın varlığı beklenilmesine rağmen düzensiz üretimi birçok inflamatuar hastalık tipi ile güçlü bir şekilde bağlantılı düşük dereceli inflamasyona yol açmaktadır. IL-6, çeşitli inflamatuar yanıtlarla etkileşerek akut ve kronik inflamasyonda rol oynamaktadır. IL-6, iltihabın doğasına veya bölgesine bağlı olarak uyaranlara cevap olarak akut faz proteinlerinin üretimini artırmaktadır. Bazı yapılan çalışmalarda, IL-6'nın deneysel hayvan modellerinde pankreas adacıklarından glikoz ile uyarılan insülin sekresyonunu engellediği gösterilirken bazılarında da IL-6'nın akut maruziyetinin normal işlevi etkilemediği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan in vitro çalışmalar da IL-6'nın sıçanlarda IL-1'in neden olduğu NO sentezini güçlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca NOD farelerinde, adacıklarda IL-6'nın aşırı ekspresyonu pankreas adacıklarındaki β-hücrelerinin yıkımı ile de ilişkilendirilmiştir.

Barry ve ark. diyabetik insan çalışmalarında immün hücrelerde ve makrofajlarda IL10 "düşük duyarlılığı" veya "IL10 direnci" görüldüğünü göstermiştir (Barry ve ark., 2016).

İnterlökin (IL)-12'nin Thl-hücre farklılaşmasını ve sitokin üretimini indüklediği bilinmektedir. NOD farelerinde, BB sıçanlarında ve insanlarda tip 1 diyabet ve IL-12 arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, NOD farelerinde IL-12 ekspresyonu ile insülin üreten hücrelerin yıkımı ile hastalık ilerlemesi arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. IL-12'nin genç NOD farelere uygulanmasının interferon- γ (IFN- γ) üretimini artırırken IL-4 üretimini azaltarak diyabet gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara paralel olarak Diyabet + O. onites grubunun serum sitokin seviyeleri incelendiğinde pro-inflamatuvar olan IL-1ß, IL-6, IL-17, IL-12 ve IFN- γ seviyelerinin azaldığı gözlendi. Kronik enflamasyona yanıt olarak salgılanan antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-4'ün serum seviyeleri incelendiğinde diyabet + *Origanum onites* grubunda IL-10'un serum düzeylerinin artarken IL-4 seviyelerinin azaldığı görüldü. O. onitesin pro-inflamatuvar ve antiinflammatuvar sitokinler üzerindeki olumlu etkileri; inflamasyonu azaltarak β hücresi kaybını önleyebileceğini ve bu durumunda Diabetes mellitus hastalığının ilerleyişini yavaşlatabileceğini bize düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ve literatürde yer alan bilgiler incelendiğinde *Origanum onites*'in sahip olduğu antioksidan etki sayesinde diyabet

sırasında gelişen oksidatif strese karşı dokular üzerinde koruyucu etkisinin olduğu görüldü. Diyabet tedavisi sırasında ikincil komplikasyonlar sonucu oluşan hasara karşı koruyucu etkisinden dolayı plazma glukoz seviyelerini düzenlemek için uygulanan tedavi sırasında uzun vadede oluşabilecek organ hasarlarını engellemek veya azaltmak için destek tedavi olarak kullanımının gözünde bulundurulması ve daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Tip 1 diyabetin başlangıcında ve devamında yer alan otoimmün faktörlerde sitokinler önemli bir rol oynamaktadır. Tip 2 diyabet gelişiminde düşük düzeyde de olsa var olan inflamasyon uzun vadede pankreastaki ß hücrelerine zarar vermektedir ve hasta oral antidiyabetiklerle uygulanan tedaviye cevap vermez duruma gelebilmektedir. *Origanum onites* bitkisi anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri aracılığıyla gerek tip 1 diyabette gerekse tip 2 diyabette ß hücreleri üzerine koruyucu etki gösterme potansiyeline sahiptir. Origanum türlerinin diyabette koruyucu etkilerinin daha iyi anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

Abbasian M, Delvarianzadeh M, Ebrahimi H, Khosravi F and Nourozi P. Relationship between serum levels of oxidative stress and metabolic syndrome components. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(4):497-500.

Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE and Nair AB. Understanding type 1 diabetes: etiology and models. Can J Diabetes. 2013;37(4):269-276.

Alam U, Asghar O, Azmı S, Malık RA. General aspects of diabetes mellitus. Handbook of Clinical Neurology; 2014;Vol.126(3rd series).

Altintas A, Tabanca N, Tyihák E, Ott PG, Móricz ÁM, Mincsovics E and Wedge DE. Characterization of Volatile Constituents from Origanum onites and Their Antifungal and Antibacterial Activity. JAOAC Int. 2013;96(6):1200-1208.

American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 1: S62-69.

Ando K and Fujita T. Metabolic syndrome and oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2009;47(3):213-218.

Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A and Maidi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. Can J Diabetes. 2015;39(1):44-49.

Asmat U, Abad K and Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. Saudi Pharm J. 2016;24(5):547-553.

Avogaro A and Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. Int J Cardiol. 2019;291:29-35.

Banerjee M and Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. Clin Chim Acta. 2012;413(15-16):1163-1170.

Barry JC, Shakibakho S, Durrer C, Simtchouk S, Jawanda KK, Cheung ST, Mui AL and Little JP. Hyporesponsiveness to the anti-inflammatory action of interleukin-10 in type 2 diabetes. Sci Rep. 2016;6:21244.

Cabrera SM, Henschel AM and Hessner MJ. Innate inflammation in type 1 diabetes. Transl Res. 2016;167(1):214-227.

Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory". Vasc Pharmaco. 2012;57(5-6):133-138.

Cetın A, Arslanbas U, Saraymen B, Canoz O, Ahmet Ozturk A, Sagdıc O. Effects of Grape seed Extract and Origanum Onites Essential Oil on Cisplatin-Induced Hepatotoxicity in Rats. Int J Hematol and Oncol. 2011;21(3):133-140.

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.

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.

Dinneen SF. What is diabetes? Medicine. 2010;38(11):589-591.

Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, De Sousa LP, Gomes KB and Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation,

hypercoagulability and vascular complications. J Diabetes Complications. 2016;30(4):738-745.

Donath MY. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. Diabetologia. 2016;59(4):679-682.

Egan AM and Dinneen SF. What is diabetes? Medicine.2019; 47(1): 1-4.

Eguchi K and Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. J Clin Invest. 2017;127(1):14-23.

El-ashmawy I, El-nahas A, Salama O. Protective Effect of Volatile Oil, Alcoholic and Aqueous Extracts of Origanum majorana on Lead Acetate Toxicity in Mice. Basic Clin Pharmacol. 2005;97(4):238-43

Faria A and Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. Pharmacol Therapeut. 2017;172:50-62.

Fatehi-Hassanabad Z, Chan CB and Furman BL. Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes. Eur J Pharmacol. 2010;636(1-3):8-17.

Forbes JM and Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013;93(1):137-188.

Forouhi NG and Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine. 2010; 38(11): 602-606.

Ghosh S, Collier A, Hair M, Malik I and Elhadd T. Metabolic syndrome in type 1 diabetes. Int J Diabetes Mellit. 2010;2(1):38-42.

Goldfine AB and Shoelson SE. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. J Clin Invest. 2017;127(1):83-93.

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.

Habibi E, Shokrzadeh M, Ahmadi A, Chabra A, Naghshavar F, Keshavarz-Malaki R. Genoprotective effects of *Origanum vulgare*ethanolic extract against cyclophosphamide-induced genotoxicity in mouse bone marrow cells. Pharm Biol. 2015;53(1):92–97

Halim M and Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). Diabetes Metab Syndr. 2019;13(2):1165-1172.

Hasnain SZ, Prins JB and Mcguckin MA. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in beta-cell dysfunction in diabetes. J Mol Endocrinol. 2016;56(2):R33-54.

Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, Bebakar WMW, Jabbar A, Al-Madani A, Hanif W, Lessan N, Basit A, Tayeb K, Omar M, Abdallah K, Al Twaim A, Buyukbese MA, El-Sayed AA, Ben-Nakhi A, International Diabetes Federation ICWTD and Ramadan International A. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. Diabetes Res Clin Prac. 2017;126:303-316.

Heydari I, Radi V, Razmjou S and Amiri A. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. Int J Diabetes Mellit.2010;2(1):61-63.

Iminger-Finger I, Kargul J and Laurent GJ. Diabetes: Present and future. Int J Biochem Cell Biol. 2017;88:196.

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

Kerner W, Bruckel J and German Diabetes A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocr Diab. 2014;122(7):384-386.

Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD, Danish Diabetes Academy W and Workshop S. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. Diabetic Medicine. 2015;32(7):843-852.

Lermioglu F, Bagcı S, Oneroglu S, Ortac R, Tugrul L. Evaluation of the Long-term Effects of Oleum Origani on the Toxicity Induced by Administration of Streptozotocin in Rats. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2011;49(11):1157-1161.

Li C, Miao X, Li F, Wang S, Liu Q, Wang Y and Sun J. Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:9702820.

Luna P, Guarner V, Farias JM, Hernandez-Pacheco G and Martinez M. Importance of Metabolic Memory in the Development of Vascular Complications in Diabetic Patients. J Cardiothor Vasc An. 2016;30(5):1369-1378.

Moher M. Diabetes Mellitus. Integr Med. 2018;334-346.e333.

Mossa AH, Heikal T, Mohafrash S, Refaie A. Antioxidant Potential and Hepatoprotective Activity of *Origanum majorana* Leaves Extract against Oxidative Damage and Hepatotoxicity Induced by Pirimiphos-Methyl in Male Mice. J Applied Sciences. 2015;15(1):69-79.

Nolan CJ, Damm P and Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. The Lancet. 2011;378(9786):169-181.

Ocana-Fuentes A, Arranz-Gutierrez E, Senorans FJ and Reglero G. Supercritical fluid extraction of oregano (Origanum vulgare) essentials oils: anti-inflammatory properties based on cytokine response on THP-1 macrophages. Food Chemical Toxicol. 2010;48(6):1568-1575.

Ozdemir N, Ozgen Y, Kiralan M, Bayrak A, Arslan N and Ramadan MF. Effect of different drying methods on the essential oil yield, composition and antioxidant activity of Origanum vulgare L. and Origanum onites L. J Food Meas and Charact. 2017;12(2):820-825.

Ozkan G, Baydar H, Erbas S. The influence of harvest time on essential oil composition, phenolic constituents and antioxidant properties of Turkish oregano (Origanum onites L.). J Sci Food Agric. 2010;90(2):205-209.

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

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

Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K and Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. Life Sci. 2016;148:183-193.

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

Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(1):e1-e8.

Sikander M, Malik S, Parveen K, Ahmad M, Yadav D, Hafeez ZB, Bansal M. Hepatoprotective effect of Origanum vulgare in Wistar rats against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Protoplasma. 2013;250(2):483-93.

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

Surampudi PN, John-Kalarickal J and Fonseca VA. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Mt Sinai J of Med. 2009;76(3):216-226.

Tao Z, Shi A and Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. Cell Biochem Biophys. 2015;73(1):181-185.

Taskinen MR and Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2015;239(2):483-495.

Thomas CC and Philipson LH. Update on diabetes classification. Med Clin N Am. 2015;99(1):1-16.

Thrower SL and Bingley PJ. What is type 1 diabetes? Medicine. 2010;38(11):592-596.

Tonk FA, Yüce S, Bayram E, Akçali Giachino RR, Sönmez Ç, Telci I and Furan MA. Chemical and genetic variability of selected Turkish oregano (Origanum onites L.) clones. Plant Syst Evol. 2010;288(3-4):157-165.

Virally M, Blickle JF, Girard J, Halimi S, Simon D and Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. Diabetes Metab. 2007;33(4):231-244.

Wang P, Fiaschi-Taesch NM, Vasavada RC, Scott DK, Garcia-Ocana A and Stewart AF. Diabetes mellitus--advances and challenges in human beta-cell proliferation. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(4):201-212.

Xiao J, Li J, Cai L, Chakrabarti S and Li X. Cytokines and diabetes research. J Diabetes Res. 2014;2014:920613.

Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, Yuan Q, Yu H, Xu W and Xie X. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. Redox Biol. 2019;20:247-260.

Zaccardi F, Webb DR, Yates T and Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. Postgrad Med J. 2016;92(1084):63-69

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**	020.2016.mar	**ÇALIŞMA:** BİLİMSEL
	PROJE ADI	Sıçanlarda Streptozotosin ile oluşturulan Diabetes Mellitus'ta Origanum Onites'in 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 Hayır	
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: Poster sunumu katılım sertifikası ve bildiri özeti

6. ULUSLARARASI
MULTİDİSİPLİNER
ÇALIŞMALARI KONGRESİ
6TH INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY STUDIES CONGRESS
26-27 NİSAN / APRIL 2019

HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ

multicongress

CERTIFICATE ATTENDANCE

We hereby certify that

Oğuzhan Aydemir

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

"Sıçanlarda Streptozotosin ile oluşturulan Diabetes Mellitus'ta Origanum Onites'in Etkileri"

Prof. Dr. Yaşar ÖZBAY
President of Organizing Committee

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



Poster Presentation

Sıçanlarda Streptozotosin ile Oluşturulan Diabetes Mellitus'ta Origanum Onites'in Etkileri

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

[1]Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
*Sorumlu yazar: aydemir.oguzhan@hotmail.com

Özet

Doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanımına ve bu kaynaklardan hareketle yeni ilaç molekülleri geliştirilmesine 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlanmıştır. Günümüzde 400'ü aşkın bitki ve 120'den fazla doğal kaynaklı ürün diyabet hastaları tarafından tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadır. Türk toplumu tarafından birçok farklı hastalığın tedavisi için çeşitli bitkiler farklı yollarla bilinçli veya bilinçsiz olarak tüketilmektedir. Bu bitkilerin tüketimi sonrasında kişiler fayda görebildiği gibi zarar da görmektedirler. Yanlış bitki seçimi, uygun olmayan dozlarda kullanım, yanlış kullanım şekli gibi birçok etken kişinin bitkiden fayda görmesinin aksine kişiye zarar vermektedir. Bu çalışma ile streptozotosin ile indüklenen Tip 2 diyabetik sıçanlarda Origanum onites bitkisinin etanol:su karışımıyla hazırlanan ekstresinin hipoglisemik etkinliği, kronik diyabet hastalarında oluşan doku hasarrına koruyucu etkisi ve kullanılması gereken doz araştırılmıştır. Vücut ağırlığının 50 mg / kg dozunda Origanum onites ekstresi, diyabet başlangıcından sonraki 2 ay boyunca diyabetik sıçanlara intraperitonal yoldan uygulandı. Vücut ağırlığı değişimi ve serum glukoz düzeyi günlük olarak kaydedildi. Serum glukoz, insülin, total kolesterol, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve sitokin seciyeleri gibi biyokimyasal parametreler ölçüldü. Diyabetik sıçanların oral Origanum onites 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. Her ne kadar oral antidiyabetikler ve insülin terapötik diyabet konusunda etkili olsalar da, yüksek maliyetlerinin yanı sıra, kullanımını zorlaştıran yan etkileri vardır. Bu nedenle, hipoglisemik aktivite gösteren bitkilerin veya doğal kompozisyonların araştırılması, yeni aktif kompozisyonlara ihtiyaç duyulmaktadır, daha az toksiktir ve insanlar için muhtemelen daha erişilebilirdir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Oksidatif Stres, Origanum Onites

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Oğuzhan	**Soyadı**	Aydemir
Doğum Yeri	Artvin	**Doğum Tarihi**	23/10/1988
Uyruğu	T.C.	**Tel**	+905543776771
E-mail	aydemir.oguzhan@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	2019
Lisans	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	2012
Lise	Bursa Cumhuriyet Lisesi	2007

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
HD İlaç Kozmetik AŞ	Medikal Müdür	2016-
Aydemir Eczanesi	Sahibi ve Mesul Müdürü	2014-2016
Yeniyüzyıl Üniversitesi SHMYO	Öğretim Görevlisi	2012-2013

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	84.00		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	Çok iyi

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz