

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABETİK SIÇANLARDA RESVERATROL, GLİKLAZİD VE
LOSARTANIN ANTİDİYABETİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ
ÜMİT CAN YAZGAN**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. ABDURRAHMAN ŞERMET**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tıp Fakültesi
DİYARBAKIR 2014**

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETİK SIÇANLARDA RESVERATROL, GLİKLAZİD VE
LOSARTANIN ANTİDİYABETİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ
ÜMİT CAN YAZGAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. ABDURRAHMAN ŞERMET

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tıp Fakültesi
DİYARBAKIR 2014

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri kapsamında
13-TF-37 kod numarası ile desteklenmiştir.

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRLÜĞÜ

“Diyabetik Sıçanlarda Resveratrol Glükazid ve Losartanın Antidiyabetik Etkilerinin Karşılaştırılması” isimli Doktora Tezi 01/09/2014 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET
Tezi Teslim Eden : Ümit Can YAZGAN

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET
Üye : Prof.Dr. Hüda DİKEN
Üye : Prof.Dr.Mustafa KELLE
Üye : Prof.Dr.Yüksel KOÇYIĞIT
Üye : Prof.Dr.Cemil TÜMER

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

Prof. Dr. Ali CEYLAN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince, çalışmalarına büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET'e, bilimsel anlamda katkılarını esirgemeyen kürsümüzün kıymetli hocaları olan Prof.Dr. Hüda Diken OFLAZOĞLU'na, Prof.Dr. Mustafa KELLE'ye, Prof.Dr. Mehmet AYBAK'a, Prof.Dr. Mukadder ATMACA'ya, Prof.Dr. Yüksel KOÇYİĞİT'e, Prof.Dr. Cihat Güzel'e, Prof.Dr. Orhan DENLİ'ye, Doç.Dr. Basra Deniz OBAY'a, Doç.Dr. Murat BİLGİN'e ayrıca laboratuvar çalışmalarında desteğini gördüğüm Doç.Dr. Osman EVLİYAOĞLU'na ve Yrd.Doç. Dr. İbrahim KAPLAN'a çok teşekkür ederim. Ayrıca sabır ve desteklerinden dolayı eşime şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. Ön Sayfalar	Sayfa No:
1.1. Kapak	
1.2. İç Kapak	
1.3. Onay Sayfası	i
1.4. Teşekkür Sayfası	ii
1.5. İçindekiler	iii
1.6. Şekiller	vi
1.7. Tablolar	vii
1.8. Simgeler ve Kısaltmalar	viii
2. Özet Sayfaları	
2.1. Türkçe Özet	x
2.2. Summary	xii
3. Tez Metni	
3.1. Giriş ve Amaç	1
3.2. Genel Bilgiler	3
3.2.1 Diyabetin Tarihçesi	3
3.2.2 Diyabetin Epidemiyolojisi	4
3.2.3 Diyabetin Sınıflandırılması	5
3.2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	7
3.2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	8
3.2.3.3. Gestasyonel Diyabet	9
3.2.4. Diyabetin Tanısı	10
3.2.5. Diyabetin Tedavi Yöntemleri	10
3.2.6. Deney Hayvanlarında Diyabet Modelinin Oluşturulması	11
3.2.6.1. Tip 2 DM Modelinin Oluşturulması ve Streptozotocin	11
3.2.7. Karbonhidrat Metabolizması	13
3.2.7.1 Glikojenez	13
3.2.7.2 Glikojenoliz	14

3.2.7.3	Glikoliz	16
3.2.7.4	Glukoneogenez	16
3.2.7.5	Sitrik Asit Döngüsü	19
3.2.7.6	Pentoz Fosfat Yolu	19
3.2.7.7	Glukuronik Asit Yolu	20
3.2.7.8	Karbonhidrat, Lipit Ve Protein Metabolizmaları Arasındaki İlişkiler	23
3.2.8.	Resveratrol ve Resveratrol İçeren Bitkiler	26
3.2.8.1.	Resveratrolün Biyosentezi ve Kimyasal Yapısı	26
3.2.8.2.	Resveratrolün Sistemler Üzerine Etkileri	27
3.3.	Gereç ve Yöntem	29
3.3.1.	Kimyasallar	29
3.3.2.	Deney Hayvanları	29
3.3.3.	Diyabet Modelinin Oluşturulması	29
3.3.4.	Çalışma Dizaynı	29
3.3.5.	Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	30
3.3.6.	İstatistiksel Analiz	31
3.4.	Bulgular	32
3.4.1.	Serumda Plazma Glikoz Düzeyleri	32
3.4.2.	Kanda HbA1c Düzeyleri	34
3.4.3.	Karaciğerde Hekzokinaz Düzeyleri	36
3.4.4.	Karaciğerde Pirüvat Kinaz Düzeyleri	38
3.4.5.	Karaciğerde Fruktoz 1,6-bifosfataz Düzeyleri	40
3.4.6.	Karaciğerde Glikoz 6 Fosfataz Düzeyleri	42
3.4.7.	Karaciğerde Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri	44
3.5.	Tartışma	46
3.6.	Sonuç	53
3.7.	Kaynakça	54

3.8.	Etik Kurul Raporu	62
3.9.	Özgeçmiş	63

ŞEKİLLER

Şekil 1. Glikojenez ve Glikojenoliz	15
Şekil 2. Glikoliz	17
Şekil 3. Glukoneojenez	18
Şekil 4. Sitrik Asit Döngüsü	21
Şekil 5. Pentoz Fosfat Yolu	22
Şekil 6. Glukuronik Asit Yolu	24
Şekil 7. Karbonhidrat Metabolizmasına Genel Bakış	25
Şekil 8. Plazma Glikoz Düzeyleri	33
Şekil 9. HbA1c Düzeyleri	35
Şekil 10. Karaciğerde Hezokinaz Düzeyleri	37
Şekil 11. Karaciğerde Pirüvat kinaz Düzeyleri	39
Şekil 12. Karaciğerde Fruktoz 1,6 bifosfataz Düzeyleri	41
Şekil 13. Karaciğerde Glikoz 6 fosfataz Düzeyleri	43
Şekil 14. Karaciğerde G6PD Düzeyleri	45

TABLolar

Tablo 1.	Grupların glikoz düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 2.	Grupların HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması	34
Tablo 3.	Grupların Hekzokinaz düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.	Grupların Pirüvat kinaz düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 5.	Grupların Fruktoz 1,6 bifosfaz düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo 6.	Grupların Glikoz 6 fosfaz düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 7.	Grupların G6PD düzeylerinin karşılaştırılması	44

SİMGELER ve KISALTMALAR

μmol	Mikromol
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ATP	Adenozin Trifosfat
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
G6PD	Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
GLUT	Glikoz Taşıyıcı Protein
GTP	Guanozin Trifosfat
HbA1c	Hemoglobin A1C
HNF-4	Hepatosit Nükleer Faktör-4
İNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
LADA	Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti
LDL	Düşük Yođunluklu Lipoprotein
mg	Miligram
MODY	Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti
NAD	Nikotinamid Adenin Nükleotit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	Nitrik Oksit

NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PG	Plazma Glikozu
TPP	Tiamin Pirofosfat
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UDP-GLİKOZ	Uridindifosfat Glikoz
UTP	Uridin Trifosfat

2. ÖZET

2.1. Türkçe Özet

Tip 2 diyabetes mellitus hemen hemen tüm toplumlarda sıklığı giderek artan, yüksek sağlık harcamaları, sakatlık ve ölüme neden olabilen kronik bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi eğitim, yaşam tarzının değiştirilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve ilaç tedavileri ile sağlanmaktadır. İyi bir tedavi ile komplikasyonlar geciktirilebilmekte hatta önlenebilmektedir. Bu nedenle etkin tedavi ve uygun maliyet sağlayabilecek seçeneklere olan ilgi artmaktadır. Bu çalışmada birçok yararlı özelliği ortaya konmuş ve diyabetes mellitus için de olası yararlarından bahsedilen resveratrol, gliklazid ve losartanın kan şekeri üzerine olan olası etkisini mekanizmalarıyla araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda sıçanlarda streptozotosin ile deneysel diyabet modeli oluşturuldu. Diyabet oluşturulan sıçanlara günlük resveratrol, losartan, ve gliklazid intragastrik gavaj olarak üç hafta boyunca verildi. Çalışmanın sonunda sıçanlar ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edildi. Daha sonra kan örneği ve karaciğer dokusu örnekleri alındı. Kan örneklerinden glikoz ve HbA1c düzeyleri araştırıldı. Karaciğer dokusu ise homojenize edildikten sonra karbonhidrat metabolizması ile ilişkili enzimler çalışıldı.

Sıçanların kan örneklerinde kan glikoz düzeyi resveratrol grubunda gliklazid grubuna benzer ve kontrol grubundan yüksek iken losartan ve diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. HbA1c düzeyleri resveratrol grubu losartan ve diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı düşük iken gliklazid ve kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hekzokinaz düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Fruktoz 1,6 bifosfaz düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Glikoz 6 fosfaz düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Glikoz 6 fosfaz dehidrogenaz düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Pirüvat kinaz düzeyleri diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Kan örneklerinden alınan sonuçlar Resveratrolün kan şekeri üzerinde gliklazide benzer şekilde iyileştirici etkisinin olduğunu ancak HbA1c düzeylerinde gliklazid kadar etkili bir düşüş sağlayamadığını gösterdi. Diğer taraftan karaciğer homojenat örneklerinden çalışılan enzim düzeyi değerleri ise resveratrolün kan şekerinde düşüğe katkı sağlayabileceğini düşündürdü. Ayrıca resveratrole bağlı G6PD enzim aktivitesindeki artışın da diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde antioksidan özelliği ile katkı sağlayabileceği fikrini destekledi. Sonuç olarak; resveratrol diyabetik ratlarda kan şekerinde belirgin düşüğe neden olmakta ve bu düşüşte karaciğerdeki enzim aktivitelerinin değişiminin muhtemel bir neden olduğu düşünülmektedir.

2.2. Summary

Type 2 diabetes mellitus's frequency increasing almost in all societies, causes high health care costs, disability and death, is a highly chronic disease. Treatment of disease provided with education, changing of lifestyle, increasing physical activity and drug treatments. Complications can be delayed or even be prevented with good treatment. Thus options has been increasing interest, that cause effective treatment and eligible costs. In this study we aimed to investigate resveratrol, glyclazide and losartan, said of the potential benefits for diabetes mellitus, it's effect on blood sugar with the possible mechanism in diabetic rats.

In our study experimental diabetes model was created in rats with streptozotocin. Resveratrol, losartan and glyclazide given daily with intragastric gavage to diabetic rats during three weeks. At the end of study rats were with ketamine anesthesia sacrificed by cardiac puncture under ketamine anesthesia. After then blood samples and liver tissue samples were taken. Glucose and HbA1c levels were detected from blood samples. After the liver tissue was homogenised, carbohydrate metabolism related enzymes were studied.

While glucose levels resveratrol group was similar glyclazide and higher than control group, significantly lower than diabetic control group in blood samples of rats blood. While HbA1c levels in resveratrol group was significantly lower than losartan and diabetic control group, it was significantly higher than the control group and glyclazide group. Hexokinase levels in resveratrol group was significantly higher than the diabetic control group. Fructose 1,6 bisphosphatase levels in resveratrol was significantly lower than diabetic control group. Glucose-6-phosphatase levels in resveratrol was significantly lower than diabetic control group. Glucose-6-phosphatase dehydrogenase level in resveratrol was significantly higher than the diabetic control group. Pyruvate kinase level in resveratrol was significantly higher than the diabetic control group.

Results from blood samples on plasma glucose resveratrol has similar therapy effect as glyclazide but HbA1c levels resveratrol showed up unable to provide an effective decrease as glyclazide. On the other hand enzyme levels determined from liver homogenates values may contribute to a decrease in blood sugar. Also

depending on resveratrol the increase in activity of G6PD enzyme, support the idea of contribute prevention of complications with antioxidant properties. As a result resveratrol causes a significant decrease in plasma glucose in diabetic rats and this reduction of changes in enzyme activity in the liver is thought to be a possible cause.

3.1. Giriş ve Amaç

Diabetes Mellitus (DM) insülin salınımı, etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla ortaya çıkan ve kronik hiperglisemi ile karakterize pek çok nedeni olan metabolik bir hastalıktır (1). Değişen beslenme ve yaşam tarzı, obezite, hareketsiz iş hayatı ve uzun yaşam süresi nedeniyle diyabetin görülme sıklığı artmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlar, retinopati, nefropati, nöropati ve ayak ülseri gibi mikrovasküler komplikasyonlar diyabetin en sık görülen komplikasyonlarıdır (2).

Erken dönemde karşılaştığımız en sık komplikasyon hipoglisemidir. Hipoglisemi kan şekerinin 50 mg/dl ve daha aşağısında olması sonucu bulanık görme, baş ağrısı, baş dönmesi, terleme ve baygınlık hissinin olduğu tablodur. Hipoglisemi acil düzeltilmesi gereken bir tablo olup özellikle yaşlı hastalarda tekrarlayabilmektedir. Hiperglisemide ise kan şekerinin yükselmesi sonucu vücut lipitleri yakıt olarak kullanır. Sonuçta keton adı verilen asit bileşenleri oluşur. Ketonların vücuttan uzaklaştırılamaması sonucu ketoasidoz denilen tablo oluşur. Diyabetli hastalar için enfeksiyon riski daha yüksektir. Özellikle idrar yolu, üst solunum yolları ve deri enfeksiyonları diyabetli hastalarda sıkça görülür (2).

Uzun dönemde görülen gözde oluşan, önemli ve sık karşılaşılan bir komplikasyon ise retinopatidir. Diyabet tanılı hastalarda prevalansı, diyabet süresi iki yıldan daha az olanlarda %2, 5 yıldan daha az olanlarda %17, 15 yıl ve daha fazla olanlarda %97.5'tur. Genelde bilateral ve simetrik tutulumludur. Gelişiminde en önemli neden kontrol altında olmayan diyabet süresidir (2).

Sinir sisteminin belli bölgelerini etkileyen heterojen bir sendrom olan nöropati de yine diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından biridir. Bozulmuş glikoz toleransı ile beraber de görülebilir. Diyabetik ayak sorunlarının etiolojisindeki en önemli neden olup non-travmatik amputasyonların %50-75'inden sorumludur. En sık rastlanan nöropati distal simetrik polinöropatidir. Klasik olarak "eldiven-çorap tarzı" yayılımından bahsedilir. Halsizlik ve karıncalanma, ayaklarda yanma şikayeti ile başvuran diyabetli hastalarda his kaybı gözlenir (3).

Mikroalbuminürik periyot ile başlayıp persistan albuminüri, kan basıncında yükselme, glomerül filtrasyon hızında (GFR) progresif azalmaya yol açan ve

kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile karakterize bir vasküler komplikasyon olan nefropati de yine diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından. Tip 1 ya da Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %20-30'unda ortaya çıkar. Zamanla kan basıncı ve albuminüri artar ve hastaların %40-50'de nefrotik sendrom gelişir (4).

Diyabette uzun dönemde görülen vasküler problemler ise koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığıdır. Ayak ülserleri de yine diyabet hastalarında görülmektedir (4).

Diyabete bağlı komplikasyonları önlemek veya azaltmak için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kan glikoz ve lipit düzeyini regüle eden ilaçlar ve renin anjiyotensin antagonistleri yer almaktadır. Tüm bu farmakolojik tedavi yaklaşımlarının etkileri sınırlıdır ve yüksek dozlarda hipoglisemi, karaciğer toksisitesi, laktik asidozis ve ishal oluşturmada ve uzun süreli kullanılmasına bağlı olarak etkileri zayıflamaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkeler için yüksek maliyet oluşturmada ve bu ülkelerin ekonomisini olumsuz etkilemektedir. Düşük yan etkileri ve düşük maliyetleriyle doğal kaynaklı fitokimyasallar, diyabet gibi çeşitli hastalıkların tedavisi için ümit vermektedir (5). En çok üzüm, yer fıstığı ve dut gibi çeşitli bitkiler tarafından üretilen resveratrol denilen doğal bir fitoaleksinin maddesinin bazı hastalıkların tedavisinde yeni alternatif bir ilaç olabileceğine ilişkin son yıllarda yoğun deneysel araştırmalar yapılmaktadır (6).

Söz konusu fitokimyasalın şeker hastalığına da olumlu etkileri olabileceği deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (7). Mevcut literatür bilgileri dikkate alındığında resveratrol denilen doğal fitokimyasal maddenin kullanılmakta olan antidiyabetik ilaçlarla karşılaştırılmasının yararlı olacağı düşüncesi akla gelmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir ve insanlarda etkinliğini gösteren yeterli klinik bilgi elde edilmemiştir. Amacımız sıçanlarda deneysel diyabet oluşturmak, resveratrol ün olası etkilerini ve etki mekanizmasını incelemek ve standart oral hipoglisemik ilaç olan glüklazid ve antidiyabetik etkisi olan anjiyotensin antagonisti losartanın etkileriyle karşılaştırmaktır.

3.2. Genel Bilgiler

3.2.1. Diyabetin Tarihçesi

Diabetes kelimesi eski Yunancada akıp giden anlamında olup mellitus ise bal kadar tatlı anlamına gelmektedir (8). Diyabet hastalığının fark edilmesi antik çağlara dayanmaktadır. Diyabet hastalığının 4000 yıldan fazla bir geçmişi olup M.Ö 2000 yıllarda Mısır'da Ebers papirüslerinde diyabet hastalığına benzer çok idrara çıkma yani poliüri'den bahsedilmektedir (9). Çin literatüründe ise şekerin idrar yolu ile kaybedilmesinden bahsedilmektedir. Hindularda karınca ve böceklerin insanların idrar yaptıktan sonra bu idrar yapılan yerlerde toplandıklarını belirtmişlerdir.

M.S. 2 yüzyılda Kapadokyalı Arateus 'diabetes' kelimesini kullanmıştır (10). İbni Sina ilk kez ayaklarda görülen diyabetik kangreni tanımlayarak şeker hastalığının sinirleri bozabileceğini tanımlamış damar komplikasyonlarına değinmiştir (11). Paracelsus 15. Yüzyılda diyabeti hastalara açlık kürleri uygulamış olup diyabet hastalığının tedavisi üzerine araştırmalar yapmıştır.

Claude Bernard 19. Yüzyılda şeker yapının arttığını ve santral sinir sisteminin bozulduğunu göstermiş 'diyabetik fonksiyon' denen arka beyin fonksiyonu ile glikozüri oluşumunu ortaya koymuştur. 1889 yılında Minkowski bir köpeğe pankreatektomi yapıp köpeğin diyabetik oluşu hastalığın pankreas ile olan ilgisi ortaya konmuştur. 1908 yılında G.L. Zuelzer ve 1918 yılında J. Paulesco Pankreas ekstreleri ile diyabet tedavisine yeni yön kazandırmışlardır. 1921 yılından itibaren diyabet tedavisinde Frederick Banting ve Charles Best'in bulduğu insülin kullanılmaya başlanmıştır (10,11,12).

3.2.2. Diyabetin Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus tüm toplumlarda görülen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışmaya göre Dünya geneli diyabetli nüfus sayısı 200 milyon civarında olup 2025 yılı itibariyle bu sayının 300 milyonu bulması beklenmektedir (13). Tüm diyabet vakalarının %90-95'i Tip 2 diyabetlidir. Son yılların kötü bir alışkanlığı olan sedanter yaşam ile birlikte gelişmekte olan toplumların hepsinde diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinden bahsedilmektedir (14). Dünya genelinde on yıl içinde Tip 2 DM prevalansının yaklaşık olarak %40 artarak 150 milyondan 210 milyona ulaşması beklenmektedir. Amerika'da 20-74 yaş grubunda toplumda diyabet prevalansının %6.6, bilinmeyen diyabet olgularının oranının ise %50 civarında olduğu tespit edilmiştir (13). Türkiye'de 1997-1998 yıllarında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I'e (TURDEP-I) göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP -II 'ye göre ise bir önceki çalışmadaki %7,2 olan diyabet sıklığı oranı %90 artarak %13,7'e yükselmiştir (15). Tip 2 DM genel olarak orta yaş grubunun ve yaşlıların hastalığıyla olmakla birlikte son yıllarda genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır.

3.2.3. Diyabetin Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus çok geniş bir spektruma sahip metabolik bir hastalık olup birçok değişik tipi bulunmaktadır. Bu tiplerin belirlenmesinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve çağımızda bir halk sağlığı sorunu haline gelen sedanter yaşam tarzı etkindir. Hastalıkta temel özellik hiperglisemidir.

Diabetes Mellitusta Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu sınıflandırma aşağıda gösterildiği şekildedir(16).

A-Primer DM

- 1- İnsüline Bağlı DM (Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM))
- 2- İnsüline Bağlı Olmayan DM (Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM))
 - a- Metabolik Sendrom
 - b- MODY (Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti)
 - c- LADA (Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti)
 - d- Malnutriyonla İlişkili Diabetes Mellitus
 - *Fibroalküloz pankreatopati
 - *Protein Yetersizliğine Bağlı Diabetes Mellitus

B- Sekonder Diabetes Mellitus

C- Gestasyonel Diabetes Mellitus

D- Bozulmuş Glikoz Toleransı

E- Sınıflandırılmayanlar

Diyabette birçok organ uzun dönemde kronik hiperglisemi sonucu hasar görür, bu hasarın boyutu organın yetersizliğine veya fonksiyon kaybına kadar ilerleyebilmektedir. American Diabetes Association (ADA) ise etiyolojik ağırlıklı bir sınıflama yapmıştır (17).

I) Tip 1 DM (İnsüline bağımlı diabetes mellitus)

A- İmmunolojik

B- İdiyopatik

II) Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus)

İnsülin direnci veya insülin sekresyon defektinin ön planda olduğu tip

III) Diğer Spesifik Tipler

A- Hücre Fonksiyonunda Genetik Bozukluk

Mitokondriyal DNA 3243 mutasyonu, Kromozom 20 HNF-4 Alfa (MODY1), Kromozom 7 glikokinaz (MODY 2), Kromozom 12 HNF-1 Alfa (MODY3), Kromozom 13 IPF-1 (MODY4), Kromozom 17 HNF-1 (MODY5)

B- İnsülin Etkisinde Genetik Bozukluk

Tip A insülin direnci, Leprechaunizm, Lipoatrofik diyabet

C- Egzokrin Pankreas Hastalıkları

Pankreatit, Travma/Pankrektomi, Neoplazm, KistikFibrozis, Hemakromatozis

D- Endokrinopati

Akromegali, Cushing Sendromu, Glikagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostinoma, Aldesteronoma

E- İlaç ya da Kimyasallara Bağlı

Vacor, Pentadimin, Nikotinik Asit, Glikokortikoidler, Tiroid Hormonu, Tiazidler, Beta Adrenerjik Agonistler

F- Enfeksiyonlar

Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs

G- İmmün diyabetin bilinmeyen formları

Stiff-mann Sendromu, Anti-insülin anikoru

H- Diyabetle Bazen Birlikte Olan Genetik Sendromlar

Down Sendromu, KLinefelter Sendromu, Turnr Sendromu, Wolfram Sendromu, FriedrichAtaksisi, Huntington köresi, Laurence-Moon-Biedl Sendromu, Porfiria

IV)Gestasyonel Diabetes Mellitus

3.2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM insülinin eksikliği söz konusudur. İnsülinin kısmen veya tamamen eksikliği Tip 1 diyabete neden olmaktadır. Tip 1 DM yaşamın her döneminde görülmekle birlikte tüm diyabet vakalarının %7 ila 10 kadarını oluşturmaktadır. hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyebilir.

Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur. Tip 1A' da genetik yatkınlığı bulunan hastalarda çevresel tetikleyici faktörlerle otoimmünite tetiklenip beta hücre hasarı başlar. Başlangıçta kanda adacık otantikörleri pozitifdir. Tip 1B diyabette otoimmünite dışındaki nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Tip 1B'de kanda adacık otoantikörleri bulunmaz (18).

Tip 1 çoğunlukla çocukları etkilemesi nedeniyle 'çocukluk çağı diyabeti' olarak bilinir. Tip 1 DM etkilenen hastaların birçoğu hastalığa yakalandıklarında sağlıklı olup normal kiloya sahiptirler. Hastalığın başlangıç evresinde insülin duyarlılığı normal olup insüline yanıt alınabilmektedir. Mutlak insülin ihtiyacının söz konusu olduğu bu insülin diyabet tipinde karşımıza çıkan en sık semptomlar polidipsi, poliüre, çok su içme, çok idrara çıkma, zayıflama ve ketoasidozdur. Tip 1 Diabetes Mellitusta pankreastaki insülin salgılamakla görevli beta hücrelerinin virütik enfeksiyonlar ve otoimmünitedeki değişimlerden kaynaklanan tahribatın olduğu gösterilmiştir. Bu tipte pankreasta bulunan beta hücrelerinde oluşan defektin temel sorumlusu T-Hücreli otoimmün yanıt olarak gösterilmektedir (19).

3.2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan diyabet toplumda en sık rastlanan diyabet tipi olup obezite ve genetik ile ilişkilidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar. Kronik seyirli ve sinsi gidişli olan bu diyabet tipinde hastalar hekime sıklıkla çok su içme ve çok idrara çıkma şikayetleri ile başvurur (20).

Tip 2 Diyabetin Risk Faktörleri (21)

- Ailesel diyabet öyküsü
- Obezite
- 45 yaşın üzerinde olunması
- İrk
- Gestasyonel diyabet ve 4000 gram üzerindeki bebek doğumu
- Hipertansiyon
- Polikistik Over Sendromu

İnsülinin salgı, sentez ve depolanmasında herhangi bir problem olmamakla birlikte özellikle periferik dokularda insüline karşı direnç söz konusudur. İnsülin direnci, insülinin gidecek olduğu hedef organdaki insülin reseptör sayısının azalması veya hücre içinde postreseptör düzeyde insülinin etkinliğinin azalması sonucu ortaya çıkan dirençtir. Tip 2 DM patogenezinde üç ana metabolik bozukluk söz konusudur. Bunlar insülin direnci, bozulmuş insülin salgılanması ve bozulmuş glikoz toleransıdır (21).

İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokuların insülinin etkisine karşı duyarlılıklarında azalma olması durumu olup özellikle obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir. İnsülin karaciğerde glikoneojenezi ve glikojenolizi inhibe ederek glikoz üretimini azaltır. Karaciğer ve kas dokularında glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokularının hücre membranlarında bulunan glikoz taşıyıcılarını arttırarak glikoz alımını çoğaltır (21).

Tip 2 diyabetin gelişmesinde yetersiz insülin sekresyonu önemlidir. Buradaki ana defekt glikoza bağlı beta hücrelerinden insülin salınımının kaybı ve arjinine bağlı insülin salınma fonksiyonununun yitirmesi olayıdır (22).

Bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda plazma glikoz değeri normal değerler ile diyabet için tanı koydurucu olan değerler arasında seyreder. Oral glikoz

tolerans testi ile bozulmuş glikoz toleransı saptanabilir. Oral glikoz tolerans testinde ikinci saatteki plazma glikoz konsantrasyonunun 126-200 mg/dl arasında olması hastada glikoz toleransının bozuk olduğunu gösterir (23).

OGTT Endikasyonları (24,25)

1. Gebelerde gestasyonel diyabet ve glikoz intoleransının araştırılması amacıyla
2. Obezite ve ailede diyabet öyküsü olan bireyler
3. Ailesinde MODY tipi diyabeti olan bireyler
4. 4000 gramın üstünde bebek doğuran anneler
5. Retinopati, nöropati, koroner damar hastalığı
6. Stres, travma ve infarktüs
7. Metabolik sendromlu hastalar
8. Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler

3.2.3.4. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet gebelik döneminde ilk kez ortaya çıkan veya gebelik esnasında tanı konulan glikoz tolerans bozukluğudur. Hamilelik döneminde gestasyonel diyabetin ortaya çıkma olasılığı % 2'dir. Ancak farklı toplumlarda %1-14 oranlarında bildirim yapıldığını ve sıklığının arttığını görülmektedir. Tanı konmayan vakalarda perinatal morbidite ve mortalite riski artmıştır. Erken tanı ve yakın takiplerle komplikasyon oranları son derece azalmıştır. Bu hastalık grubunda yer alan annelerin çocuklarında yaşamın ileriki dönemlerinde diyabet gelişimi için artmış risk söz konusudur. Diyet ve egzersizle plazma glikoz değeri kontrol altına alınmaya çalışılır. Ancak glikoz değeri düzenlenemezse insülin tedavisine geçilir. Gestasyonel diyabet için risk taşıyan gebelik durumları şöyledir (26).

- 4000 gram üzerinde doğum yapmış ve daha önce ölü doğum veya düşük yapmış anne
- Önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet öyküsünün geçirmiş olması
- 35 yaş ve üzeri olmak
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya fungal kaynaklı enfeksiyon geçiren anne
- Polihidroamniyozis
- İdrarda glikoz tespit edilen veya polüri, polidipsi gibi semptomların olduğu gebeler

3.2.4. Diyabetin Tanısı

Diyabet tanısı için kan glikoz ölçümü ve Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) en sık kullanılan testlerdir. Son Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tanısal kriterlerinden biri saptanırsa DM tanısı konulur (23). Bu kriterler:

1. Diyabetin klinik semptom ve bulguları olan kişilerde rastlantısal plazma glikozunun ≥ 200 mg/dl olması
2. Açlık kan glikozunun ≥ 126 mg/dl olması (farklı zamanda iki kez ölçülen)
3. Ağızdan verilen 75 gr'lık glikoz yüklemesini (oral glikoz tolerans testi-OGTT) takiben 2 saat sonraki PG ≥ 200 mg/dl. olması.
4. HbA1c $\geq 6,5$ (glikozillenmiş hemoglobin)

3.2.5. Diyabetin Tedavi Yöntemleri

Diyabetin tedavisi öncelikli olarak eğitimidir. Hastaya hastalığı hakkında tüm bilgiler detaylı bir şekilde anlatılır. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri Tip 2 diyabetin tedavisinde temeli oluşturmaktadır. Diyabet hastasının tedavisinde olumlu yönde uygulanacak yaşam tarzı değişikliğinin yerini tutacak hiçbir ilaç yoktur. Yaşam tarzı değişikliği ile sadece kan şekeri değil diğer tüm risk faktörleri de baskılanmış olur (27).

Kan şekeri kontrolünün değerlendirilmesinde hastanın kendi kendine yapmış olduğu açlık ve tokluk kan glikoz konsantrasyonunu ve hastanın son 3 aylık kan şekeri seyri hakkında ipucu veren HbA1c değeri kullanılır. ADA'ya göre yemek öncesi açlık glikoz düzeyi 70-130 mg/dl, pik postprandial plazma glikozu < 180 mg/dl ve HbA1c < 7 olmalıdır (23).

Tip 1 diyabetin tedavisinde tedavi olarak insülin verilir. Tip 2 diyabette ise insülin direncini azaltan biguanid grubu ilaçlardan metformin ve tiazolidinedion grubundan pioglitazon grubu ilaçlar, insülin salgılatmayı amaçlayan sülfonilüre grubu ilaçlar olan gliklazid, glimeprid, glibenklamid, glinid grupundan ise repaglinid ve nateglinid tercih edilirken bağırsaktan karbonhidrat emilimini azaltan alfa glikozidaz inhibitörleri kullanılır. Ayrıca ülkemizin çeşitli yerlerinde diyabet tedavisi için geleneksel bitki tedavilerine sıkça başvurulduğu bilinmektedir (25).

3.2.6. Deneysel Hayvanlarda Diyabet Modelinin Oluşturulması

Özellikle kronik olan çeşitli hastalıklarda patogenezin anlaşılması, hastalık henüz ortaya çıkmamış iken hastalıktan korunma ve tedavi olanaklarının incelenmesi için deneysel hayvan modeli kullanımı yaygındır. Deneysel hayvanlarda diyabetin oluşturulması amacıyla kullanılan kimyasallar alloxan, streptozotocin, siproheptadin ve 2,4-dinitrofenol diazoksit'tir. Bu kimyasallardan en yaygın kullanılanları ise alloxan ve streptozotocindir (28,29).

Alloxan bir ürik asit türevi olup sıklıkla monohidrat formu kullanılır. Alloxan, pH'nın 3 'ün altında normal koşullarda oda ısısında solüsyon içerisinde stabil, pH'nın 7 olduğu durumda ise asit dönüşümü önlemek için 4° derecede saklanmalıdır. Aktivite çalışmalarında subkutan, intraperitoneal ve intravenöz yolla 40-150 mg/kg dozlarda alloxan diyabet oluşturmak amacıyla hayvanlara verilir. Deneysel hayvanlarda kronik diyabet oluştururken; pankreastan salgılanan öldürücü derecede insülin kaynaklı hipoglisemi nedeniyle ölümleri önlemek amacıyla alloxan verilmesinden 4-6 saat sonra %20'lik glikoz solüsyon periton içi yolla verilip akabinde 24 saat boyunca %5'lik glikoz solüsyonu (içme suyuna katılarak) ile beslenmesi sağlanır. Kan glikoz konsantrasyonu değerleri 5-8. günlerde ölçülür. Kan glikoz konsantrasyon değerleri 150 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edilir (28).

3.2.6.1. Tip 2 DM Modelinin Oluşturulması ve Streptozotocin

Streptozotocin, 2-Deoksi-2-D-Glikopiranoz'dur. Streptomyces griseus'un metaboliti olan streptozotocinin antibiyotik, diyabetojenik etkileri vardır. Streptozotocin, pankreas β hücrelerine doğrudan toksik etkilidir (30).

Streptozotocinin nötral pH'da hızla dekompoze olması nedeniyle optimum stabilitesi için ortamın pH'ı 4-4.5 olmalıdır. Bu nedenle çözündürürken sitrat tamponu kullanılmalıdır. Katı halde stabil olmayıp yapısındaki glikoz molekülünün konumuna göre alfa ve beta izomerlerinin karışımı şeklindedir. Dondurulmuş olarak saklanması gerekir, ışıktan korunmalıdır. Yetişkin sıçanlarda tek doz (40-60mg/kg) damar içi yolla streptozotocin uygulamasının insüline bağımlı diyabete, yeni doğmuş

sıçanlarda tek doz periton içi veya damar içi yolla 100mg/kg streptozotosin uygulanmasının ise insülin den bağımsız diyabete neden olduğu bildirilmiştir (30).

Farelerde streptozotosinle deneysel diyabet oluşturulmak istendiğinde sitrat tamponu içinde çözüldürülmüş pH 4,5 olacak şekilde streptozotosin 200 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak tek doz halinde uygulanır. Uygulamanın gerçekleştiği gün içerisinde farelerde diabet oluştuğu kabul edilir. 150 mg/kg dozda tek seferde uygulanan streptozotosinin deneysel diyabet oluşturduğu bildirilmiştir (30).

Sıçanlarda streptozotosinle diyabet oluşturulması 20 mM sodyum sitrat tamponu (pH: 4,5) içerisinde taze olarak hazırlanmış streptozotosin çözeltilisi (buzlu ortamda muhafaza edilecek) 65 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak intraperitoneal yolla sıçanlara enjekte edilerek diyabet oluşturulur. Farklı bir çalışmada 50 mg/kg tek doz streptozotosin uygulandığı ve plazma glikoz düzeyinin 250 mg/dl olan sıçanların diyabetik kabul edildiği belirtilmiştir. Bir diğ er çalışmada bir gece önce aç bırakılan sıçanlara 0.1 M sitrat tamponu içerisinde (pH: 4.5) çözüldürülmüş streptozotosinin 60 mg/kg dozunda uygulandığı 72 saat sonra açlık kan şekeri ölçümü yapılarak kan şekeri düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan sıçanların diyabetli kabul edilerek diyabetik gruba dahil edildiği, streptozotosin uygulanmasından sonra su ve yem alımının serbest bırakıldığı bildirilmiştir (29,30).

3.2.7. Karbonhidrat Metabolizması

Memeliler enerji kaynağı olarak ilk karbonhidratları kullanır. Tüketilen besinlerin %60'ını karbonhidratlar oluşturur. Karbonhidratların ağızdan alınmasıyla başlayan metabolizma sindirimi ve emilimi ile sürer. Organizmada uğradığı reaksiyonlar ve oluşturduğu ara metabolitler karbondioksit ve suya parçalanmasına kadar devam eder. Böylece organizma için gerekli enerjinin büyük kısmı sağlanmış olur. Karbonhidrat metabolizmasının kaynağı glikozdur. Sindirilen karbonhidratlar emilerek vena portaya oradan da karaciğere ulaşır. Bir kısmı karaciğer tarafından alınır önemli bir kısmı ise kan dolaşımına geçer. Glikoz hücre içerisine aktif transport ile girer. Hücre dışı sıvıdan glikozun hücre içine alınmasında dokulara özel glikoz taşıyıcıları (GLUT) rol alır. GLUT 1 ve 3 özellikle sinir hücrelerine, GLUT 2 pankreas ve karaciğere GLUT 4 ise insüline bağımlı çalışır ve büyük oranda iskelet, kalp kası ve yağ dokusuna glikozun taşınmasından sorumludur. Kandaki glikoz düzeyi ise bazı reaksiyonlarla dengede tutulmaya çalışılmaktadır. Glikoliz, glikojenez, glikozun oksidasyonu ve glikozun yağ asitlerine dönüşümü kan şekerini düşürücü yani glikozun hücre içinde kullanılmasıyla ilgili olan reaksiyonlardır. Bağırsaklardan glikozun emilmesi, glikojenolizis ve glikoneogenez ise kana glikoz sağlayarak dolaşımdaki kan şekerini yükseltici etki yapar (31,32).

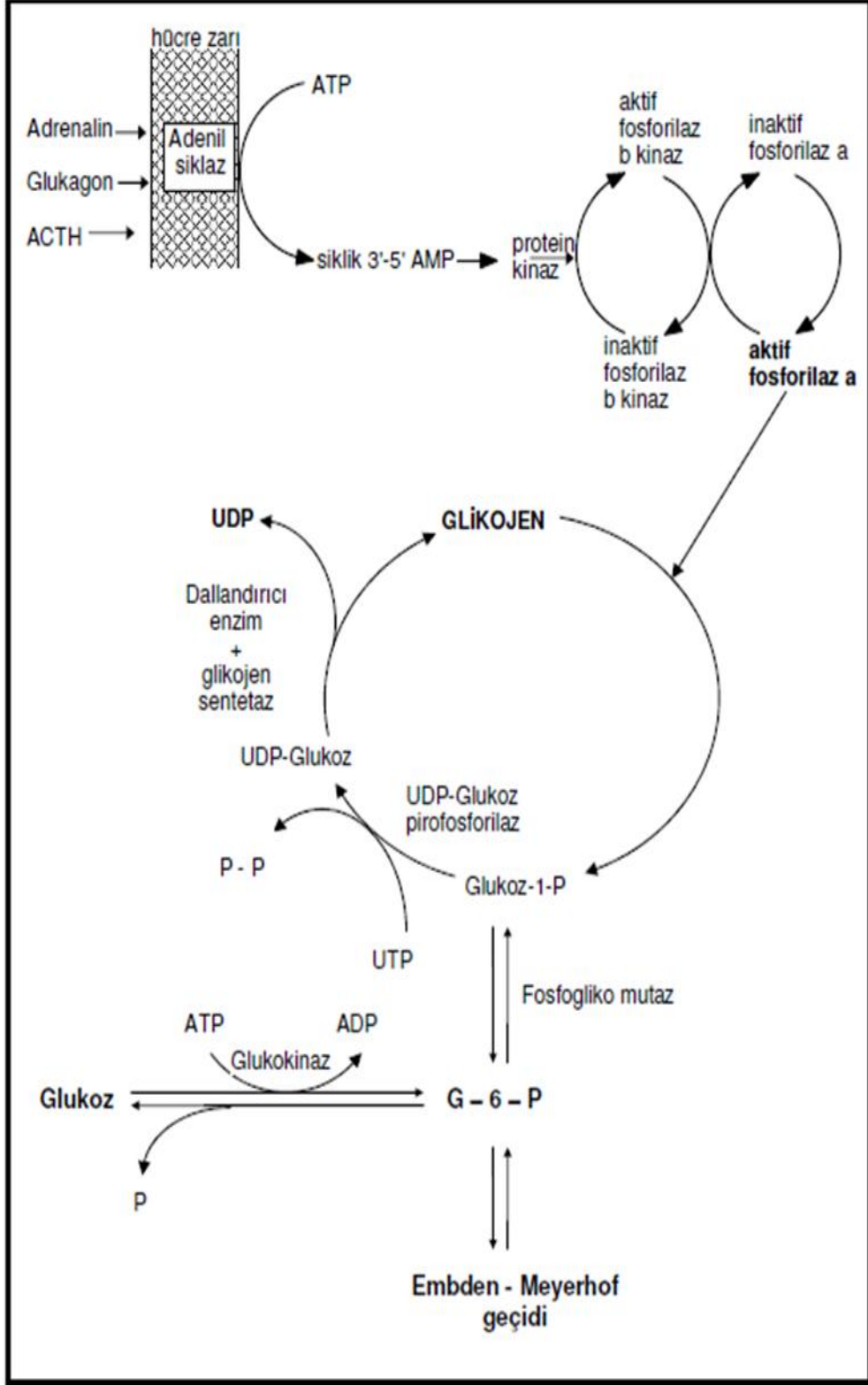
3.2.7.1. Glikojenez

Glikozdan glikojenin sentezlenişi veya glikoz moleküllerinin mevcut glikojen moleküllerine eklenerek zincirin uzatılması olayıdır. Glikoz 6 fosfat fosfoglikomutaz enzimi etkisiyle glikoz 1 fosfata çevrilir. Oluşan glikoz 1 fosfat uridin trifosfat (UTP) ile reaksiyona girer ve UDP-glikoz pirofosforilaz enzimi katalizörlüğünde UDP-glikoz (uridindifosfat glikoz) meydana gelir. 2 mol fosfat serbest kalır. UDP, glikozu glikojen molekülüne taşıyarak ekler. Bu aşamada 2 enzim görev alır. Glikojen sentetaz enzimi glikozun, glikojene α -1,4 glikozid bağları ile, dallandırıcı enzim α -1,6 glikozid bağları ile bağlanmasını sağlar (31,33).

3.2.7.2. Glikojenoliz

Glikoz moleküllerinin glikojenden ayrılarak, glikoza ya da glikoz 6 fosfata dönüşmesidir. Adenil siklazın aktive olması ile protein kinaz enzimi uyarılarak inaktif fosforilaz b aktif fosforilaz b'ye dönüşür. Bu esnada inaktif fosforilaz a aktif fosforilaz a'ya dönüşür ve glikojenden glikozu ayırarak glikoz 1 fosfata çevirir. Amilo 1→6 glikozidaz ise glikojen molekülünün 1→6 bağlarının yıkımını gerçekleştirir. Glikoz 1 fosfat fosfoglikomutaz enzimi ile glikoz 6 fosfata dönüşür. Glikoz 6 fosfat glikoz 6 fosfataz ile glikoza dönüşür.

Glikogenez ve glikojenoliz karaciğer ve kaslarda gerçekleşir. Ancak kaslarda glikoz 6 fosfataz enzimi bulunmadığı için glikoz 6 fosfat glikoza dönüşemez kana glikoz 6 fosfat olarak verilir (31,33).



Şekil 1. Glikojenez ve Glikojenoliz (31)

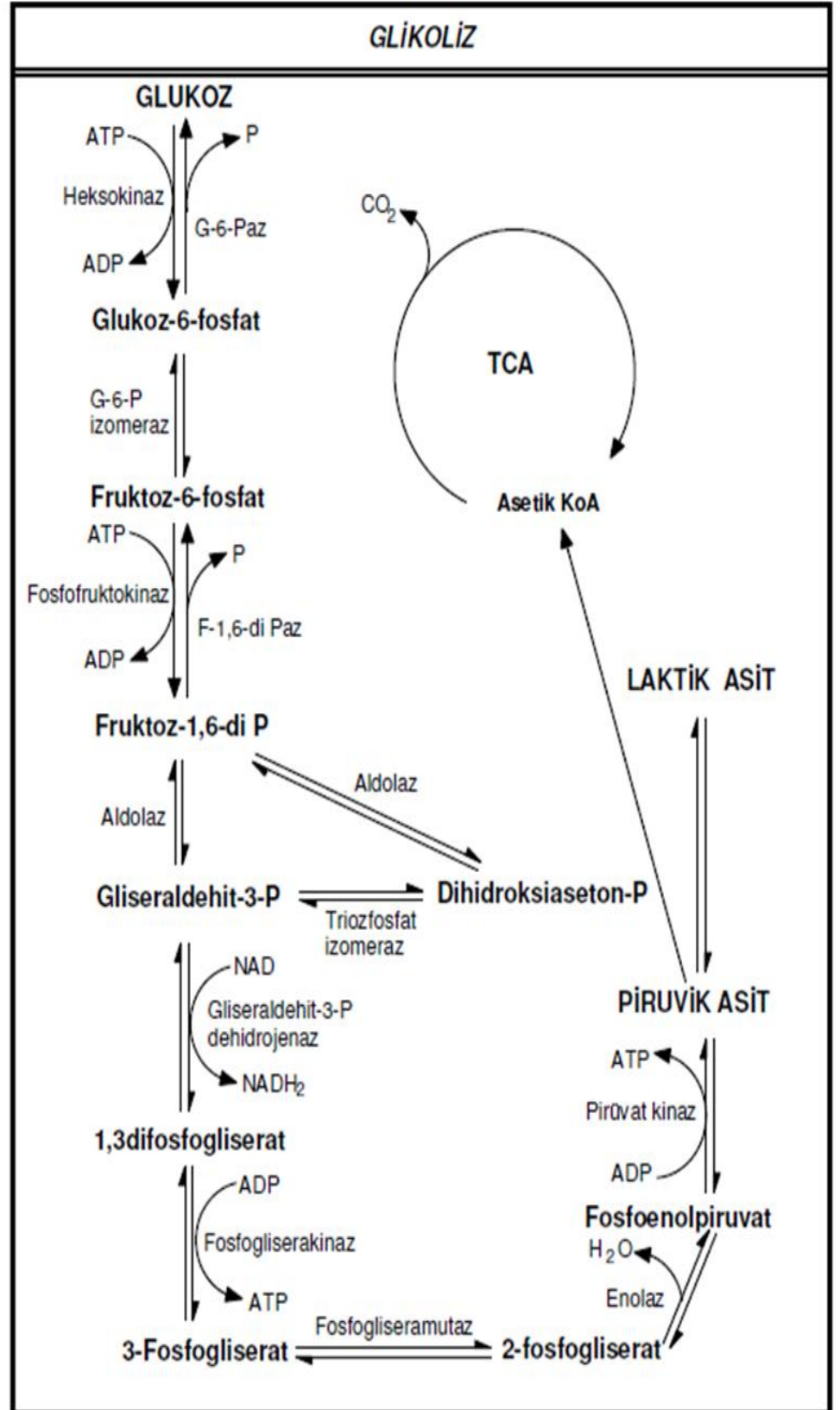
3.2.7.3. Glikoliz

Glikoliz, glikozun veya glikojenin anaerobik koşullarda pirüvik asit veya laktik aside kadar parçalanması olayıdır. Glikozun hücre içersine girdikten sonra aktifleşip reaksiyonlara başlayabilmesi için glikoz 6 fosfata dönüşmesi gerekir. Bu reaksiyonu glikokinaz enzimi katalize eder. Reaksiyonun geri dönüşünü ise glikoz 6 fosfataz katalize eder. Glikoz 6 fosfat fosfoglikoizomeraz enzimi ile fruktoz 6 fosfata dönüşür. Fruktoz 6 fosfat bir mol daha fosfat alarak fosfofruktokinaz enzimi altında fruktoz 1,6 bifosfata dönüşür. Reaksiyonun geri dönüşümü fruktoz 6 fosfataz enzimi ile olur. Fruktoz 1,6 bifosfat aldolaz enzimi katalizörlüğü altında ikiye bölünür, gliseraldehit 3 fosfat ve dihidroksiaseton fosfat oluşur (31,33).

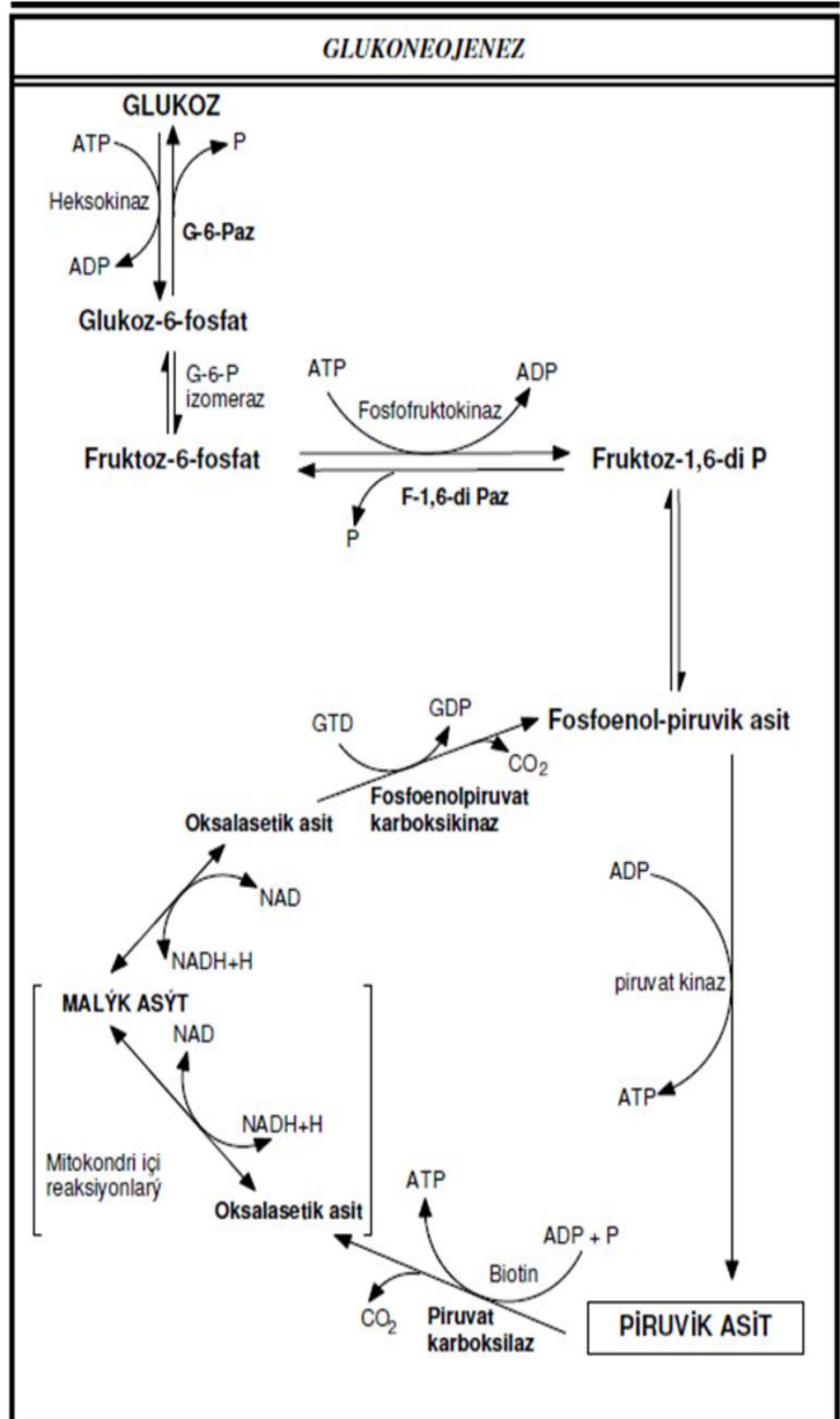
Gliseraldehit 3 fosfat ve dihidroksiaseton fosfat triozfosfat izomeraz enzimi katalizörlüğünde birbirlerine çevrilirler. Böylece reaksiyon bundan sonraki basamaklarda iki molekül gliseraldehit 3 fosfat üzerinden devam eder. Gliseraldehit 3 fosfat fosfogliseraldehit dehidrogenaz enzimi ile oksidasyona uğrayıp 1,3-difosfogliserik aside dönüşür. 1,3-difosfogliserik asit fosfogliserokinaz enzimi ile bir fosfatı yitirir ve 3-fosfogliserik asite dönüşür. 3-fosfogliserat fosfogliseratmutaz ile 2-fosfogliserata dönüşür. 2-fosfogliserat enolaz enzimi altında bir mol su kaybederek fosfoenolpirüvik aside dönüşür. Fosfoenolpirüvik asit pirüvat kinaz enzimi ile pirüvik aside dönüşür. Pirüvik asit laktik dehidrogenaz enzimi altında laktik aside dönüşür (31,33).

3.2.7.4. Glikoneogenez

Karbonhidrat olmayan maddelerden glikoz ve glikojen sentezi olayı ise glikoneogenez olarak adlandırılır. Glikoz 6 fosfatın organizmanın gereksinimine göre glikoz ya da glikojen sentezine dönüşümü sağlanır. Glikoneogenezde başlangıç noktası pirüvik asittir. Karbonhidrat olmayan maddelerden pirüvik aside çevrilebilenler veya ara metabolizmaları sırasında pirüvik asit oluşan maddeler bu noktadan başlayarak glikoz 6 fosfata sonrasında ise glikoz veya glikojene dönüştürülürler (31,33.34).



Şekil 2. Glikoliz (31)



Şekil 3. Glikoneojenez (31)

3.2.7.5 Sitrik Asit Döngüsü

Diğer adı Krebs Siklüsü olan sitrik asit döngüsünde ilk reaksiyon asetil-KoA'nın oksaloasetat ile sitrat sentaz enzimi katalizörlüğü altında gerçekleşen kondensasyonudur. Sitrik asit meydana gelir. Sitrik asit akonitaz enziminin etkisiyle izositrata dönüşür. İzositrat dehidrojenaz enzimi ile izositrat'ı oksalosüksinata dönüştürür. Oksalosüksinat bir mol CO₂ kaybederek oksalosüksinat dekarboksilaz enzimi katalizörlüğünde α-ketoglurat'a dönüşür. Bu aşamada Mg²⁺ ve Mn²⁺ varlığı çok önemlidir. α-ketoglutarat dehidrojenaz enzimi altında α-ketoglutarat oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve süksinil-koA'ya dönüşür. α-ketoglutarat dehidrojenaz reaksiyonu pirüvat dehidrojenaz reaksiyonuna benzer. Her iki reaksiyonda da kofaktör olarak koenzim A, TPP (tiamin pirofosfat), lipoik asit ve NAD (Nikotinamid adenin nükleotit) görev alır. Süksinil-KoA süksinil tiokinaz ile süksinik aside dönüşür. Süksinik asit oksitlenerek süksinik dehidrojenaz enzimi katalizörlüğünde fumarik aside dönüşür. Fumarik asit fumaraz enzimini etkisiyle su alır ve malik asite dönüşür. Malik asit bir dehidrojenasyon ile 2 H kaybederek oksaloasetata dönüşür ve döngü başlangıç noktasına dönmüş olur (31,33).

Sitrik asit döngüsü karbonhidrat ve yağların oksidasyonu ile organizma için ihtiyaç duyulan enerjiyi temin eder. Reaksiyon sonucunda üç NADH, bir FADH₂ ve bir GTP(veya ATP) ortaya çıkar ve oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında iki CO₂ serbestleşir. Ayrıca döngü esnasında organizma yönünden son derece önemli sayılan birçok ara metabolizma maddesi meydana gelir (31,33).

3.2.7.6. Pentoz Fosfat Yolu

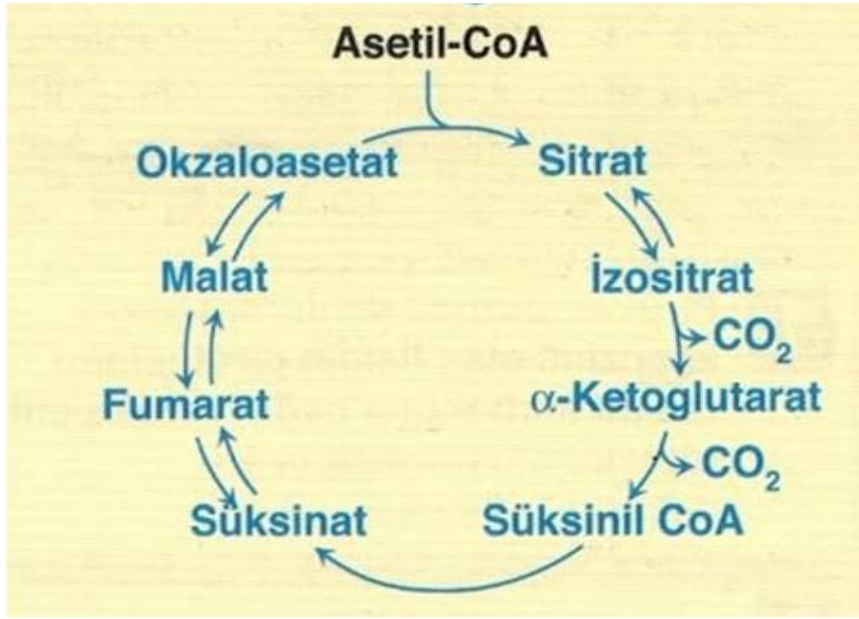
ATP gereksinimi olmadan sitrik asit siklüsüne dahil olmadan ATP sentez etme olayı olup glikozun direkt oksidasyonudur. Pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarında NADPH ve riboz-5-fosfat üretilir. Yol şu şekilde başlar. Bu yolda anhtar enzim olarak rol alan glikoz 6 fosfat dehidrojenaz enziminin etkisiyle glikoz 6 fosfat 6 fosfoglikanolaktana dönüşür. Reaksiyonda koenzim olarak NADP rol alır. 6 fosfoglikonolakton laktonaz enzimi ile hidroliz edilir ve 6 fosfoglikonat oluşur. 6-fosfoglikonat dehidrojenaz enzimi tarafından 6 fosfoglikonat oksidatif

dekarboksilasyona uğrar ve Ribiloz 5 fosfat oluşur. Reaksiyonda koenzim olarak NADP rol alır. Ribiloz 5 fosfat fosfopentoz epimeraz enzimi ile Ksililoz 5 fosfat'a, fosfopentoz izomeraz enzimi ile de Riboz 5 fosfata dönüşür. Ksililoz 5 fosfat ilk iki karbonunu trans ketolaz enzimi ile Riboz 5 fosfat'a aktarır ve Sedoheptuloz 7 fosfat sentezlenmiş olur. Ksililoz 5 fosfat iki karbonunu kaybettiği için Gliseraldehit 3 fosfat'a dönüşür. Trans aldolaz enzimi aracılığı ile Sedoheptuloz 7 fosfat ilk üç karbonunu gliseraldehit 3 fosfat'a aktarır ve altı karbonlu Fruktoz 6 fosfat sentezlenir.

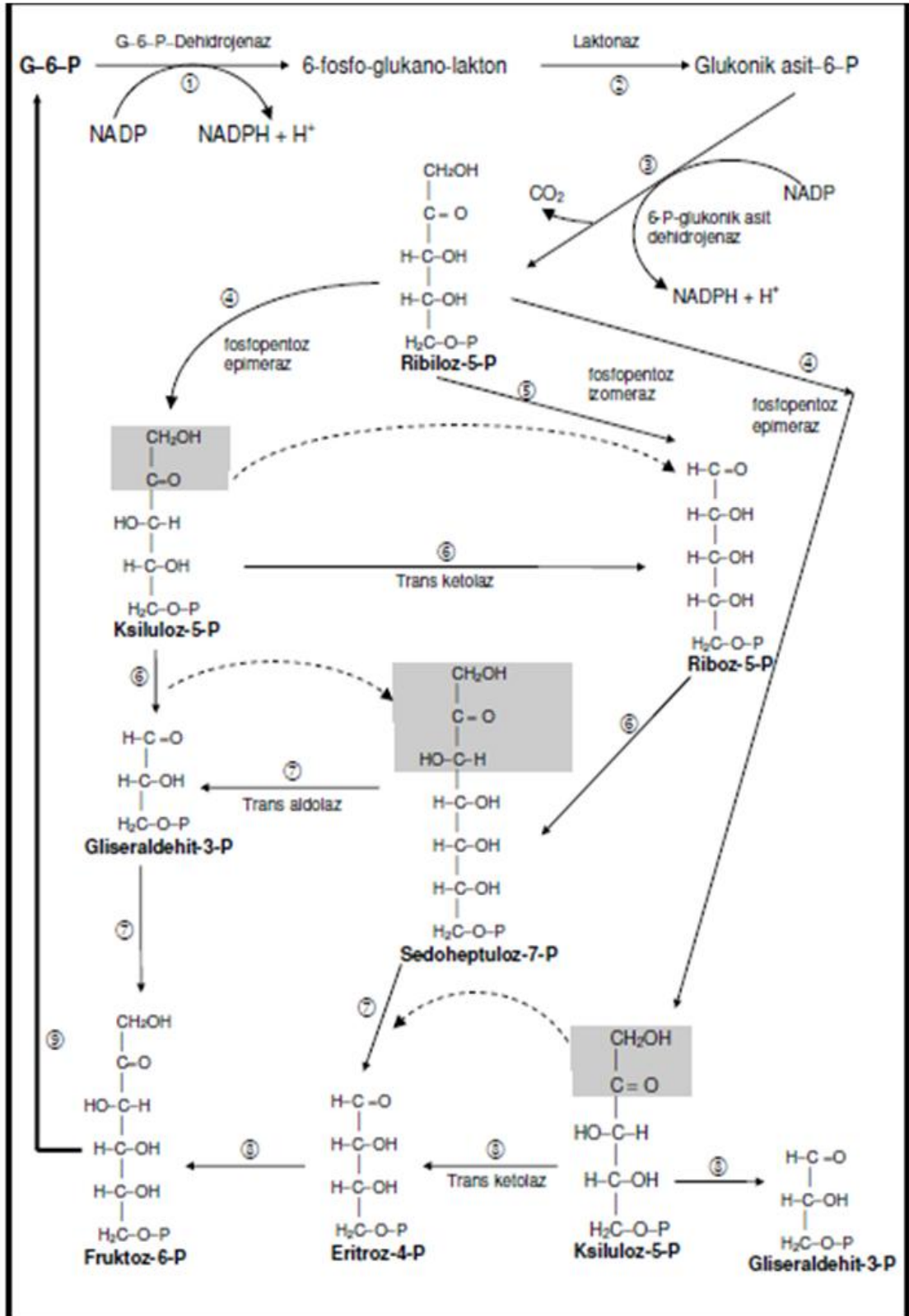
Sedoheptuloz 7 fosfat ise Eritroz 4 fosfat'a dönüşmüş olur. Ksililoz 5 fosfat'ın iki karbonu trans ketolaz enzimi katalizörlüğünde bir önceki basamakta oluşan Eritroz 4 fosfat'a aktarılır ve Fruktoz 6 fosfat oluşur. Ksililoz 5 fosfat iki karbon kaybettiği için gliseraldehit 3 fosfat'a dönüşür. Oluşan Fruktoz 6fosfatların Glikoz 6 fosfata dönüşmesiyle yol tamamlanmış olur. Sonuç olarak 6 mol glikozun harcanmasıyla 6 mol CO₂, 4 mol glikoz 6 fosfat ve 2 mol gliseraldehit 3 fosfat meydana gelir. Pentoz fosfat yolunun sonunda dört, beş ve yedi karbonlu bazı monosakkaritler sentez edilmiş olur ve yağ asitlerinin biyosentezi için ihtiyaç duyulan NADPH + H sentezi gerçekleşmiş olur (31,32,33).

3.2.7.7. Glikuronik Asit Yolu

Glikoz 6 fosfoglikomutaz enzimi aracılığıyla glikoz 1 fosfat'a dönüşür. Glikoz 1 fosfat UDP-glikoz pirofosforilaz enzimiyle UDP-Glikoz'a dönüşür. UDP-glikoz'un altı numaralı karbonu UDP-glikodehidrojenaz enzimiyle oksitlenerek UDP- glikoronat'a dönüşür. Oksitlenme altı numaralı karbondan başladığı için c6 oksidasyon yolu olarak da adlandırılır. UDP- glikoronat hidrolitik aşamadan geçer glikoronat olarak serbestleşir. Glikoronat asit redüktaz ile glikoronat NADPH + H'dan 2H alır ve glonik aside dönüşür. Glonik asit laktonaz enzimiyle askorbik aside dönüşür. Laktonaz enzimi insan, maymun ve kobaylarda bulunmaz. Glonik asit organizmanın askorbik aside gereksinime olmadığı durumda L-ksilüloz, ksilütol, D-ksilüloz ve ksilüloz 5 fosfat'a dönüşür. Ksilüloz 5 fosfat pentoz siklüsün bir ara ürünü olup rekasiyonlar geçirerek glikoz 6 fosfata ulaşır glikronik asit geçidi reaksiyonları sonlanır (31,32,33).



Şekil 4. Sitrik Asit Döngüsü (33)



Şekil 5. Pentoz Fosfat Yolu (31)

3.2.7.8 Karbonhidrat, Lipit Ve Protein Metabolizmaları Arasındaki İlişkiler

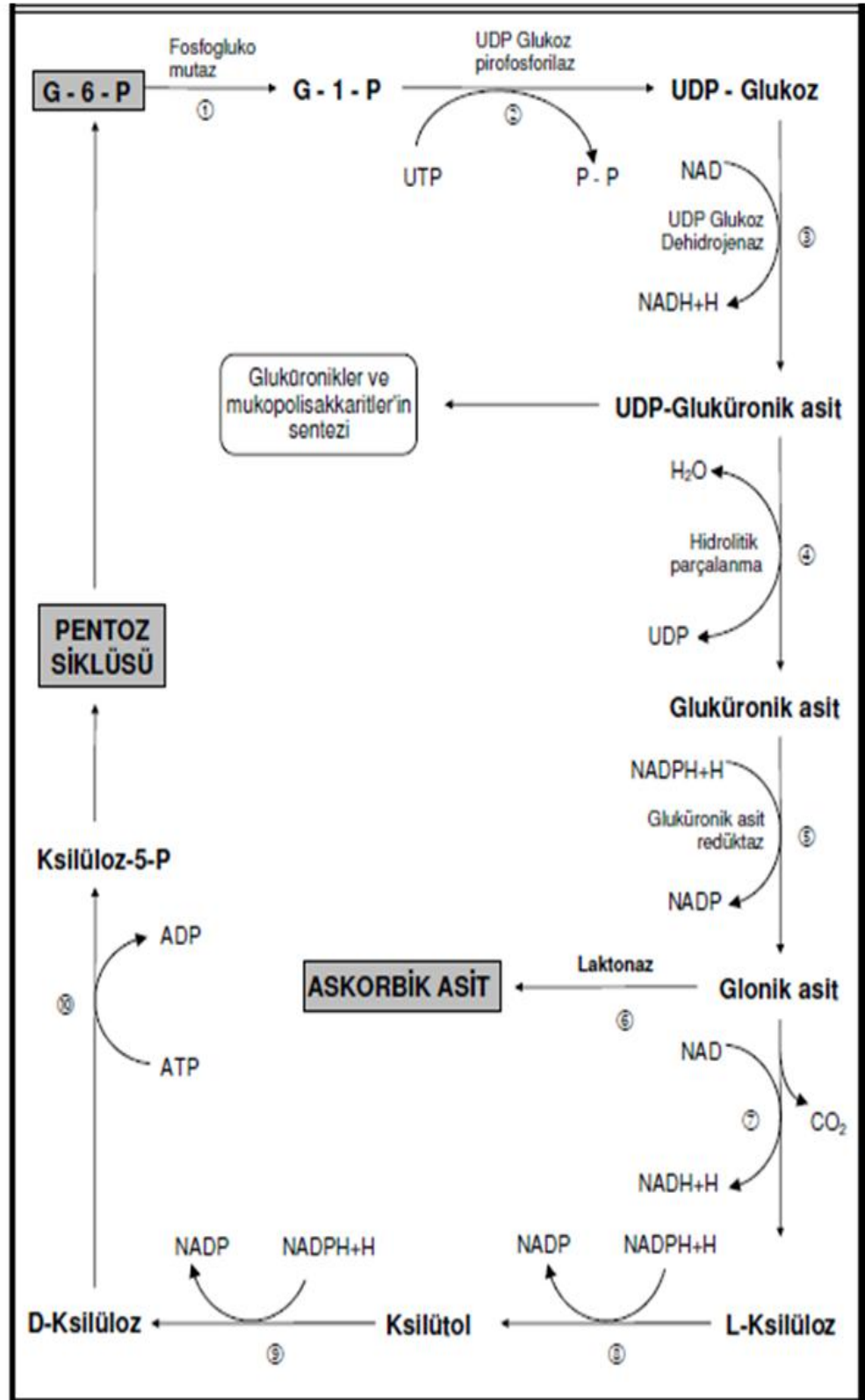
Monosakkaritlerin çeşitli enzimatik reaksiyonlarla birbirlerine karşılıklı dönüşüp kompleks karbonhidratları sentezleyebilirler. Pirüvik asitten oluşan asetil-KoA yağ asitlerine dönüşebilir. Oluşan yağ asitleri gliserolle birleşip trigliserit ve fosfolipitlere dönüşebilirler. Kompleks karbonhidrat sentezinde başlangıç noktası glikoz 6 fosfattır. Glikoz 6 fosfat izomeraz aracılığıyla fruktoz 6 fosfata ve sonrasında mannoz 6 fosfat'a dönüşür. Glikoz 6 fosfat mutaz etkisiyle glikoz 1 fosfata dönüşüp glikuronik asit geçidine girer UDP- glikoza ve UDP-galaktoza dönüşür (31,33).

Yağ asitlerinin beta oksidasyonu sonrası oluşan asetil-KoA sitrik asit siklüsüne katılıp karbonhidrat metabolizmasına dahil olmuş olurlar. Glikoz ise glikolizle pirüvata sonrasında ise asetil-KoA'ya ve lipogenez ile birleşip yağ asitlerine dönüşebilirler.

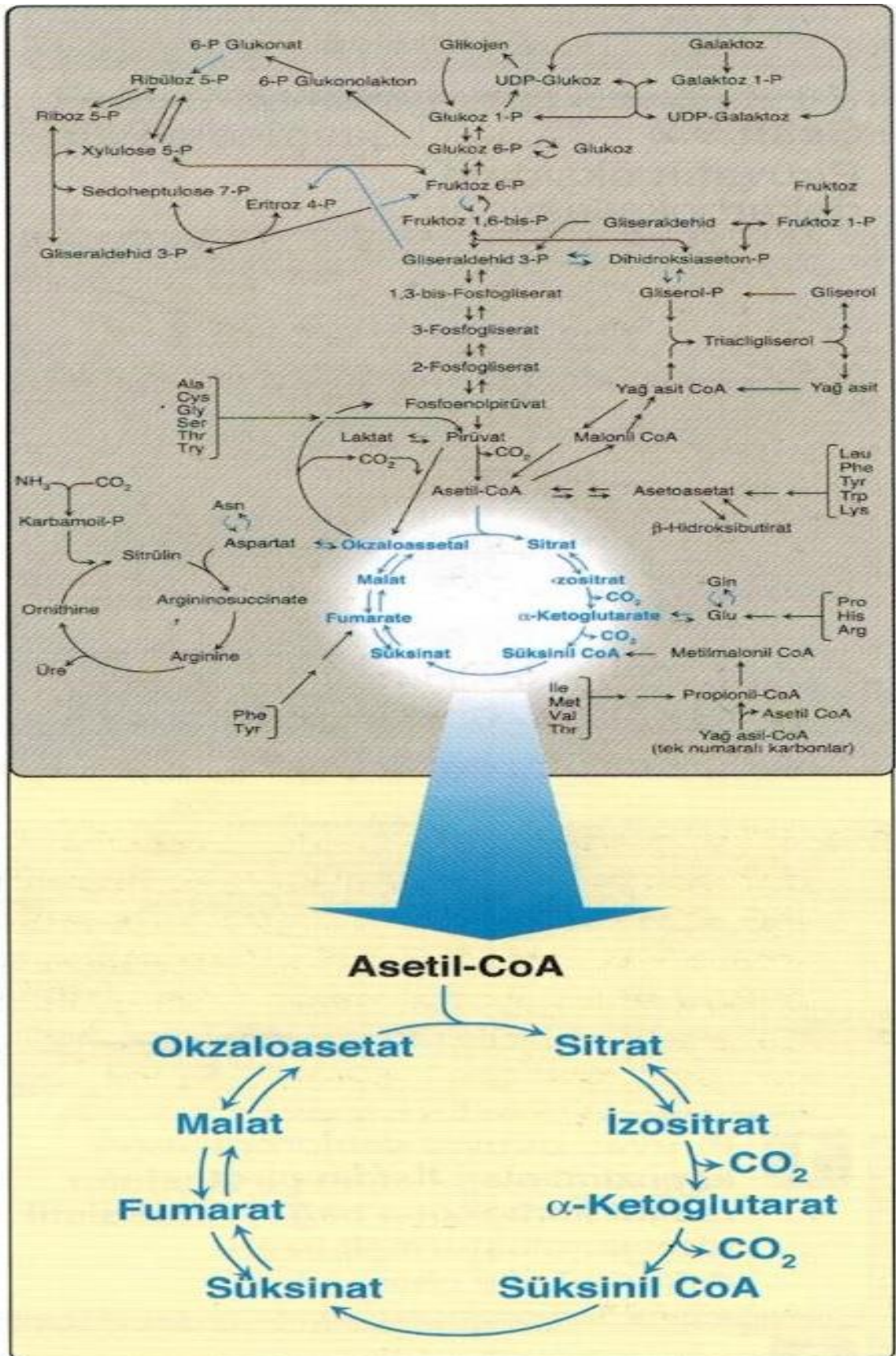
Alanin ve serin aminoasitleri metabolizmaları esnasında pirüvata, treonin asetil-KoA'ya, arjinin, ornitin, prolin, histidin ise önce glutamata sonra α -ketoglutarata çevrilip karbonhidrat metabolizmasına katılmış olurlar.

Karbonhidrat, yağ ve proteinler organik asitlere dönüşerek bir diğerinin metabolizmaya katılımlarını gerçekleştirirler. Karbonhidratlar pirüvat, asetil-KoA ve oksaloasetata, yağlar asetil-KoA, propiyonil-KoA ve aseto-asetik-KoA'ya, proteinler ise pirüvat, oksaloasetat ve α -ketoglutarat'a dönüşürler. Başlıca mekanizma sitrik asit döngüsüdür.

Karbonhidratlar ve yağların diğer bir ortak noktası gliserol üzerinden gerçekleşir. Glikoliz esnasında oluşan dihidroksiaseton fosfat dehidrojenaz enzimi yardımıyla α -gliserofosfat'a ve sonrasında fosfataz enzimiyle gliserol'e dönüşür. Gliserol nötral yağ asitleriyle esterleşip nötral yağlar oluşur. Tüm bu reaksiyonlar geri dönüşümlü olup gerektiğinde gliserol da glikoza dönüşebilir (31,32,33).



Şekil 6. Glikuronik Asit Yolu (31)



Şekil 7. Karbonhidrat Metabolizmasına Genel Bakış (33)

3.2.8. Resveratrol ve Resveratrol İçeren Bitkiler

Resveratrol tarihte ilk olarak 1963 yılında Japonlarca *Polygonum cuspidatum* bitkisinin kurutulmuş köklerinin aktif bileşeni olarak tespit edilmiştir. *Polygonum cuspidatum* bitkisi Uzakdoğu ülkelerinde geleneksel ilaçlar arasında yer alıp alerji, damar tıkanıklığı, dermatit ve hiperlipidemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Resveratrol birçok bitki türünden yaralanmalara karşı sentezlenen flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir (36,37,38).

Resveratrolün kimyasal açılımı 3,4',5-Trihydroxy-trans-stilben'dir (39). Resveratrol fındık, üzüm, yer fıstığı, dut ve ananasın da içinde olduğu 72 çeşit bitkide bulunmaktadır. Resveratrol siyah üzümün soğuk hava koşulları, mantar enfeksiyonları gibi etkenlere karşı bağlı olarak kendini korumak için ürettiği ikincil yapılarıdır. Resveratrolü doğal olarak üretebilen bitki türlerinin başında gelen sofralık üzüm, şarap, sirke, kuru üzüm ve üzümünden üretilen geleneksel besinler olarak ifade edebileceğimiz pestil, pekmez gelmektedir (40,41).

Resveratrolün ilk tesbiti dünyaca ünlü Fransız mutfağına dayanmaktadır. Fransız mutfağı son derece yüksek miktarda doymuş yağ içeren besinlerle beslenen ve çok fazla sigara içen özellikle de Fransa'nın Bordeaux şehrinde, kardiyovasküler rahatsızlıkların çok az görülmesi nedeniyle bu durum bilim adamları tarafından 'Fransız Paradoksu' (French Paradox) olarak adlandırılmıştır. Bu bölgede yetişen üzümlerin rutubetli hava nedeniyle kabuğunda oluşan küf mantarına karşı kabukta oluşan resveratrolün yüksek kalorili ve yüksek yağ oranlı yiyeceklerin tüketilmesine rağmen kardiyovasküler hastalıklara karşı rolü olduğu yönünde sonuçlar ortaya çıkmıştır. David A. Sinclair in deyişiyile bu buluş '100 bin yıldan beri beklenen bir keşif' olarak adlandırılmıştır (8,41).

3.2.8.1. Resveratrolün Biyosentezi ve Kimyasal Yapısı

Resveratrol bir stilben birleşiyi olup iki karbon köprüsüyle bağlanmış iki fenolik halkadan oluşmuştur. Resveratrol stilben molekülünün 3, 4 ve 5 konumlarına hidroksil gruplarının bağlanmasıyla oluşmuş bir yapıdır (42,43).

Resveratrolün sentezi fenil alaninden gerçekleşmektedir. Fenil alaninden ammonia liyaz enzimiyle deaminasyon sonucu ilk basamakta sinamik asit oluşup 4-hidroksilazla, p-hidroksilasyonla 4-kumarik aside dönüşür. 4- kumarik asit 4-

koumaril Ko-A le ester yapısına dönüşür. 4- koumaril Ko-A, üç malonil Ko-A ünitesi ile stilben sentaz enzimiyle resveratrol oluşur (40).

3.2.8.2. Resveratrolün Sistemler Üzerine Etkileri

Güney Fransa bölgesinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar yağlı diyet ve sigara kullanılmasına rağmen kardiyovasküler rahatsızlıkların insidansının normalden düşük olması sonucu ortaya çıkan Fransız Paradoksu kavramı resveratrol ile ilgili olan çalışmalar hız kazanmıştır (6).

Paradoksun nedeni olarak özellikle kırmızı şarap içinde bulunan resveratrol gösterilmiştir. Resveratrol LDL'nin damarlarda birikmeden taşınabilmesini sağlamaktadır (43).

Resveratrol kardiyoprotektif bir madde olup LDL oksidasyonunu inhibe etmekte, platelet agregasyonu ve düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedir. Diğer tüm fenol bileşiklerde olduğu gibi antioksidan aktivitesi mevcuttur. Bu özelliği sayesinde reaktif oksijen türevleri temizlenir, DNA hasarı engellenir ve hücre membranında lipid peroksidasyonu engellenmiş olur (44).

Resveratrol kullanımı ile lipid peroksidasyonunun azalması sonucu anti-aterojenik bir etki gösterir. Yapılan çalışmalarda resveratrol şıçanların karaciğerinde yağlanmayı azalttığı görülmüştür. İnsan plateletleri ve nötrofillerinde de proaterojenik ürünlerin oluşmasını durdurur. Resveratrol bu etkisini antioksidan özelliği sayesinde gerçekleştirmektedir (44). Resveratrol gibi polifenoller 15-lipoksijenaz, sitokrom p450, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-redüklenmiş oksidaz, ve myeloperoksidaz gibi hücrel oksijenazları, makrofaj oksidatif stresi inhibe ederek veya glutatyon sistemi gibi hücrel antioksidanları uyararak LDL'yi okside ederler (45,46).

İnflamasyon karşıtı etkisi ile doku hasarı ve hücrel proliferasyonu baskılar. Bertelli 1996 yılında resveratrolün eşsiz bir hücre yok etme sistemine sahip olduğunu tümör baskılayıcı gen olan p53 ün olmaması halinde dahi tümör hücrelerini yok ettiğini ifade etmiştir (47). Resveratrol antikanser ve antimutajen olarak rol oynar ve karsinoojenlerin detoksifikasyonunu indükler. Antienflamatuvar süreci siklooksijenaz-1 ve hidroperoksidaz fonksiyonlarını inhibe ederek gerçekleştirirken lösemi hücreleri ve çeşitli kolon kanserlerinde apoptozisi uyardığı belirtilmiştir.

Resveratrolün tirozin kinaz enzim ailesinden olan insan plasental ve prostatik adenoma hücrelerinde anlamlı inhibisyon yapmaktadır. Resveratrol kalsiyum fostatidilgliserin ile uyarılan protein kinaz C aktivitesini anlamlı olarak inhibe ederek tümör gelişiminde anahtar rol oynayan bu enzimi durdurmuş olur (48).

Kemik iliği nakli olan hastalarda resveratrolün tümör hücrelerini temizleyerek nüks etme oranını azalttığı gösterilmiştir(48). Ayrıca resveratrol vücut ağırlığının düzenlenmesinde yardımcı olduğu bildirilmiştir (49).

Resveratrolun doğal olarak düzenlenmiş gen ekspresyonunu arttırmış ve östrojene bağımlı meme kanser hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği saptanmıştır (47,48).

Resveratrol antioksidan özellikte olup birçok metabolizma yolağı üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Diyabette resveratrolün yararı ile ilgili çalışmalar bu ajanın kan şekerinin düşürülmesinde ve tedavisinde etkili olduğunu ifade etmektedir (50,51).

Resveratrolün nitrik oksit (NO) sentezini uyarıp İNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentetaz) ekspresyonunu arttırdığı görülmüş nitrik okside benzer şekilde antiinflamatuvar, antirombositler ve vazodilatör etkileri olduğu ifade edilmiştir (52,53).

Yaşamı uzatan ilaç olarak lanse edilmesinden sonra popülerliği iyice artan resveratrolün farklı organ ve dokularda etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (54).

Birçok canlı türünde yaşam süresini en tutarlı biçimde uzatan durumun kalori kısıtlaması olduğu düşünülmektedir. (55) Bu durumun histon deasetilaz olarak fonksiyon gören SIR-2 gibi sirtuin ailesinden proteinleri aktive eden bir stres düzeyi oluşturduğu, bu sirtuinlerin de DNA onarım enzimlerini deasetile ederek aktive ettikleri ve sonuç olarak DNA'yı stabilize ettikleri düşünülmektedir. (55) Bu mekanizmaları harekete geçiren resveratrolün sirtuinler üzerinden yaşamı uzatabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle SIRT 1 aktivasyonu yaşlılıkta görülen hastalıkların ve özellikle Tip 2 DM'nin yeni terapötik yaklaşımlarda umut vermektedir (56).

3.3. Gereç ve Yöntem

3.3.1. Kimyasallar

Hayvanların diyabetik olmasını sağlamak için streptozotosin kullanıldı. Diyabet olan 28 rat 4 farklı gruba ayrılıp 3 gruba sırasıyla resveratrol (Resveratrol 100 mg), losartan (Cozaar 50 mg) ve gliklazid (Diamicron 80 mg) kullanıldı. Dokuların homojenizasyonu için ise PBS tamponu kullanıldı.

3.3.2. Deneysel Hayvanları

Çalışma Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 10.04.2012 tarihli 2012/17 protokol nolu etik kurul kararı ile yapıldı. Hayvanlar Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Bu çalışmada 35 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 aylık olup ağırlıkları ortalama 250 ± 20 gr olarak ölçüldü.

3.3.3. Hayvanlarda Diyabet Modelinin Oluşturulması

Deneysel diyabet oluşturmak için pH değeri 4,5 olan sitrat tamponu içerisinde çözüldürülmüş streptozotosin (buzlu ortamda muhafaza edilerek) 55 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak intraperitoneal yolla sıçanlara enjekte edildi. 48 saat sonra yapılan glikoz ölçümlerinde plazma glikoz düzeyinin 250 mg/dl olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilip diyabetik gruba dahil edilmiştir. Streptozotocin (Sigma Chemical Company) uygulanmasından sonra su ve yem alımı serbest bırakılmıştır.

3.3.4. Çalışma Dizayını

Çalışma Şubat 2014- Nisan 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Beslenmelerinde standart 8 mm'lik pellet yem ve günlük taze musluk suyu kullanıldı. Oda ışığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, sıcaklık $22 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2$ ve nem oranı $\%50 \pm 10$ olacak şekilde ayarlandı. Hayvanlar 40x60 cm'lik standart kafeslerde

yedişerli gruplar halinde barındırıldı. Diyabetik olan 28 hayvan 4 gruba ayrılırken streptozotocin uygulanmayan yedi hayvan kontrol grubu olarak adlandırıldı bu gruba deney süresince herhangi bir ilaç uygulanmadı. Kontrol grubundaki hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp sadece yem ve su verilmiştir. Diyabetik olan hayvanlar ise diyabetik kontrol, diyabetik+resveratrol, diyabetik+gliklazid ve diyabetik+losartan şeklinde 4 gruba ayrıldı. Diyabetik kontrol grubuna tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp diyabetik olmaları göz önünde bulundurularak uygun dozda sadece yem ve su verilmiştir. Diyabetik+resveratrol grubuna 5mg/kg/gün olacak şekilde orogastrik yoldan resveratrol üç hafta boyunca verilmiştir. Diyabetik+gliklazid grubuna 5mg/kg/gün olacak şekilde orogastrik yoldan gliklazid üç hafta boyunca verilmiştir. Diyabetik+losartan grubuna 30mg/kg/gün olacak şekilde orogastrik yoldan losartan üç hafta boyunca verilmiştir. İlaç alan gruplardaki hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp diyabetik olmaları göz önünde bulundurularak uygun dozda yem ve su verilmiştir. Sıçanlar 3 haftalık süre sonunda 12 saatlik açığı takiben ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edilen sıçanların batını açılıp karaciğerleri alınmıştır.

3.3.5. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Kan örneklerinde plazma glikoz düzeyi ve geçmişe dönük glikoz düzeyi hakkında bilgi veren HbA1c çalışılmıştır. Karaciğer örneklerinden kesit alınarak Presica marka hassas terazide 0,3 g olacak şekilde dokular tartıldı. 0.3 g karaciğer dokusu 3cc PBS (phosphate buffered saline) içinde homojenize edildikten sonra 10.000 devirde 10 dakika boyunca heraeus biofuge marka soğutmalı santrifüjde santrifüj edilip oluşan supernatanlar BioVision firmasından temin edilen hexokinaz, glikoz 6 fosfat ve glikoz 6 fosfat dehidrogenaz kitleri 450 nanometrede, pirüvat kinaz ve fruktoz 1,6 bifosfataz 570 nanometrede Grifols Triturus ELISA Reader ile okutulmuştur. Kan serumundan glikoz ölçümü 450 nanometrede yapılmıştır. HbA1c HPLC ile ölçülmüştür. Kitler Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri kapsamında 13-TF-37 kod numarası ile temin edilmiştir.

3.3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi ile literatür bilgileri ışığında değerlendirilmiştir. $p < 0,005$ anlamlı olarak kabul edilmiştir

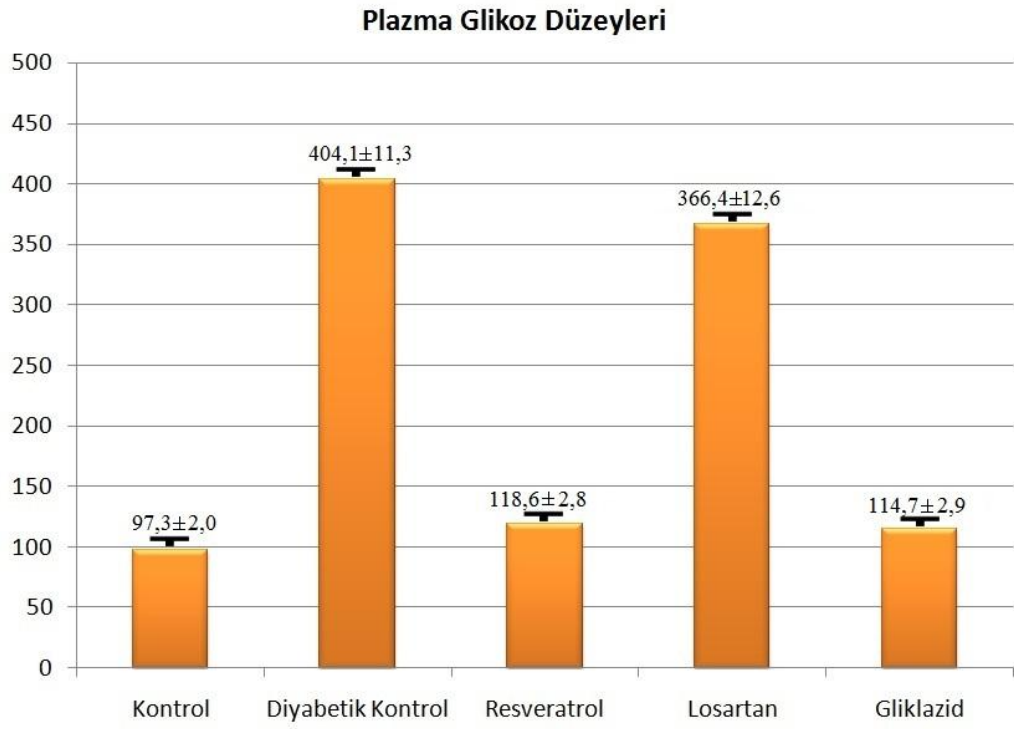
3.4. Bulgular

3.4.1. Plazma Glikoz Düzeyleri

Ratların deney sonunda kan şekeri düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama kan şekeri 97,3, diyabetik kontrol grubunda 404,1, resveratrol grubunda 118,6, losartan grubunda 366,4, gliklazid grubunda 114,7 olup gruplar kan şekeri yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubu, diyabetik kontrol, resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.003$). Diyabetik kontrol grubu resveratrol ve gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$). Diyabetik kontrol grubu ile losartan grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.030$). Resveratrol grubu ile gliklazid grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.274$). Resveratrol losartan grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$). Losartan grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). (Tablo 1)

Tablo 1. Grupların glikoz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Glikoz düzeyi (mg/dl) (ortalama \pm standart sapma)
Diyabetik + Resveratrol	118,6 \pm 2,8
Diyabetik + Losartan	366,4 \pm 12,6
Diyabetik + Gliklazid	114,7 \pm 2,9
Diyabetik kontrol	404,1 \pm 11,3
Kontrol	97,3 \pm 2,0



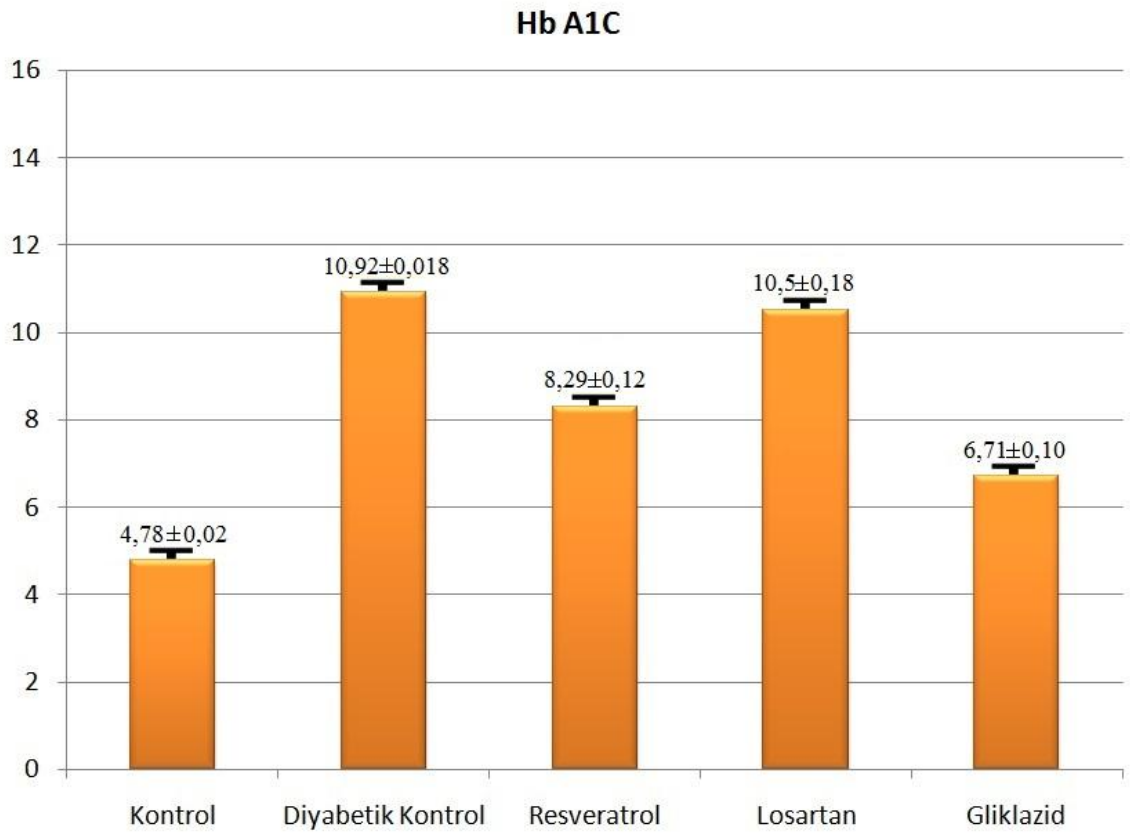
Şekil 8. Plazma Glikoz Düzeyleri (mg / dl)

3.4.2. HbA1c Düzeyleri

Ratların deney sonunda HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama Hb A1c düzeyi 4,8, diyabetik kontrol grubunda 10,92, resveratrol grubunda 8,3, losartan grubunda 10,5, gliklazid grubunda 6,71 olup gruplar HbA1c düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubu, diyabetik kontrol, resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Diyabetik kontrol grubu resveratrol ve gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$). Ancak diyabetik kontrol grubu ile losartan grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.159$). Resveratrol grubu, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$, $p=0.003$). Losartan grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). (Tablo 2)

Tablo 2. Grupların HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	HbA1c düzeyi (% Hb) (ortalama \pm standart sapma)
Diyabetik + Resveratrol	8,29 \pm 0,12
Diyabetik + Losartan	10,5 \pm 0,18
Diyabetik + Gliklazid	6,71 \pm 0,10
Diyabetik kontrol	10,92 \pm 0,18
Kontrol	4,78 \pm 0,02



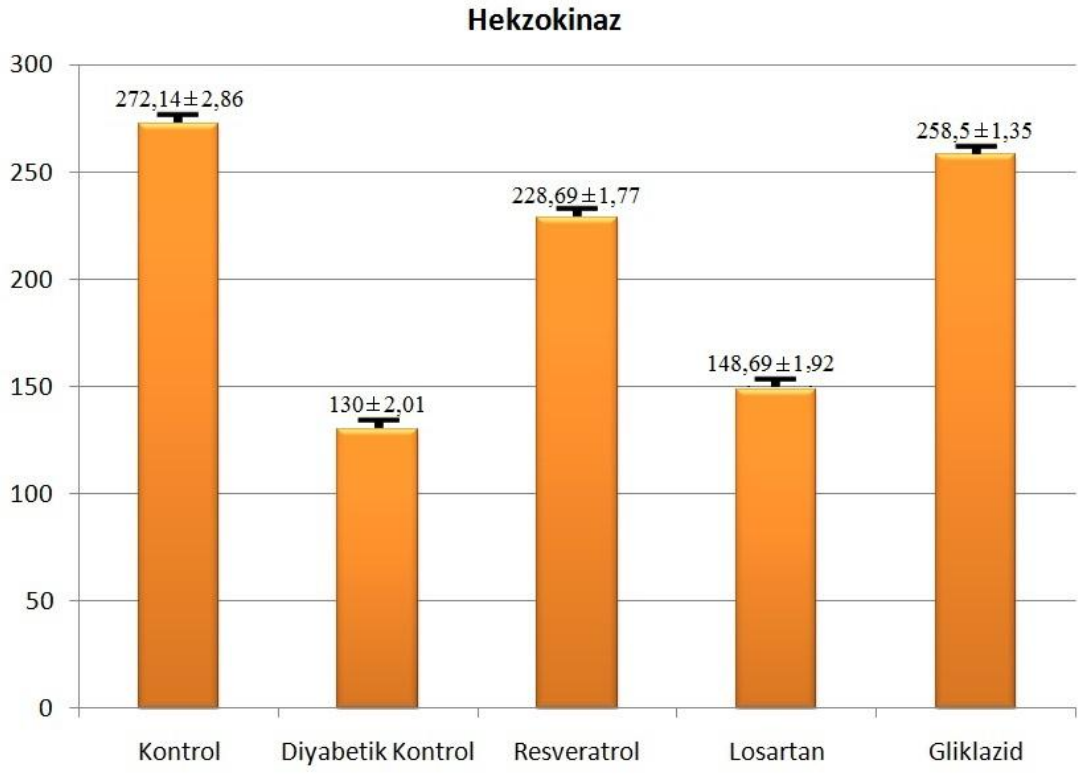
Şekil 9. HbA1C Düzeyleri (%Hb)

3.4.3. Karaciğerde Heksokinaz Düzeyleri

Ratların deney sonunda heksokinaz düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama heksokinaz düzeyi 272,14, diyabetik kontrol grubunda 130, resveratrol grubunda 228,69, losartan grubunda 148,69, gliklazid grubunda 258,5, olup gruplar heksokinaz düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubu, diyabetik kontrol, resveratrol ve losartan grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Ancak kontrol grubu ile gliklazid grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.006$). Diyabetik kontrol grubu resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Resveratrol grubu losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$). Losartan grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$). (Tablo 3)

Tablo 3. Grupların heksokinaz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Heksokinaz (µmol/mg) (ortalama ± standart sapma)
Diyabetik + Resveratrol	228,69±1,77
Diyabetik + Losartan	148,69±1,92
Diyabetik + Gliklazid	258,5±1,35
Diyabetik kontrol	130±2,01
Kontrol	272,14±2,86



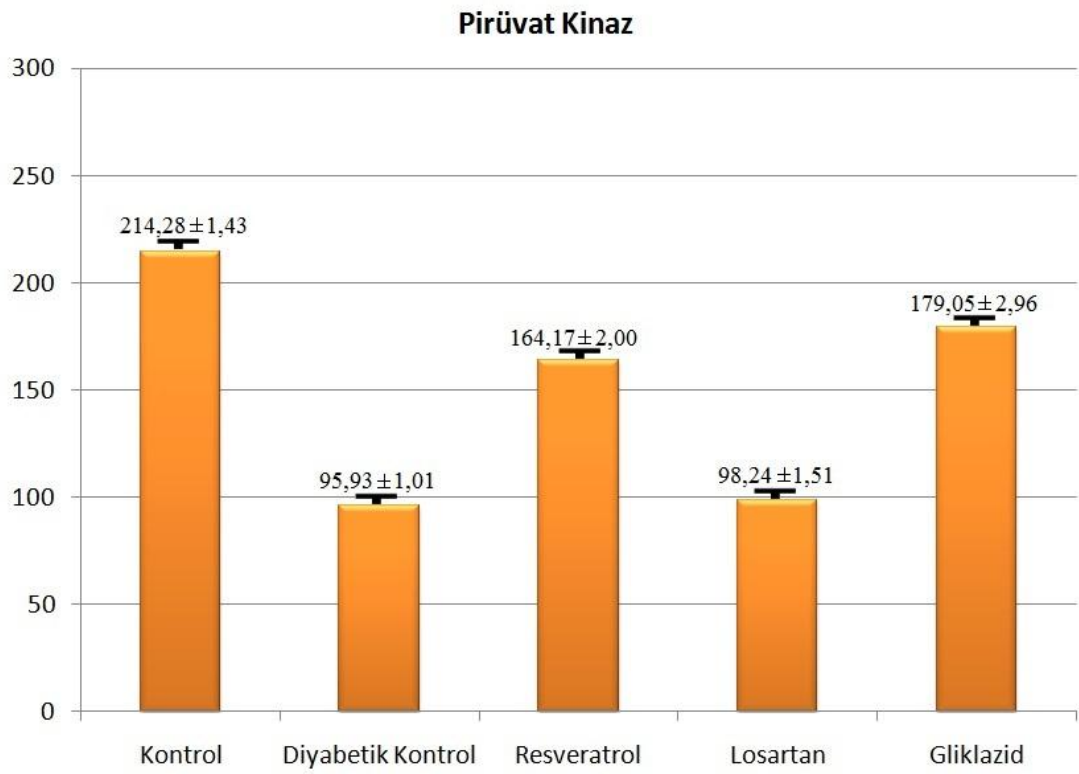
Şekil 10. Karaciğerde Hekzokinaz Düzeyleri (µmol / mg)

3.4.4. Karaciğerde Pirüvat Kinaz Düzeyleri

Ratların deney sonunda pirüvat kinaz düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama pirüvat kinaz düzeyi 214,28, diyabetik kontrol grubunda 95,93, resveratrol grubunda 164,17, losartan grubunda 98,24, gliklazid grubunda 179,05 olup gruplar pirüvat kinaz düzeyi yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubu, diyabetik kontrol, resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Diyabetik kontrol grubu resveratrol ve gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$). Ancak diyabetik kontrol grubu ile losartan grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.225$). Resveratrol grubu losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$). Losartan grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$). (Tablo 4)

Tablo 4. Grupların pirüvat kinaz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	pirüvat kinaz ($\mu\text{mol/mg}$) (ortalama \pm standart sapma)
Diyabetik + Resveratrol	164,17 \pm 2,00
Diyabetik + Losartan	98,24 \pm 1,51
Diyabetik + Gliklazid	179,05 \pm 2,96
Diyabetik kontrol	95,93 \pm 1,01
Kontrol	214,28 \pm 1,43



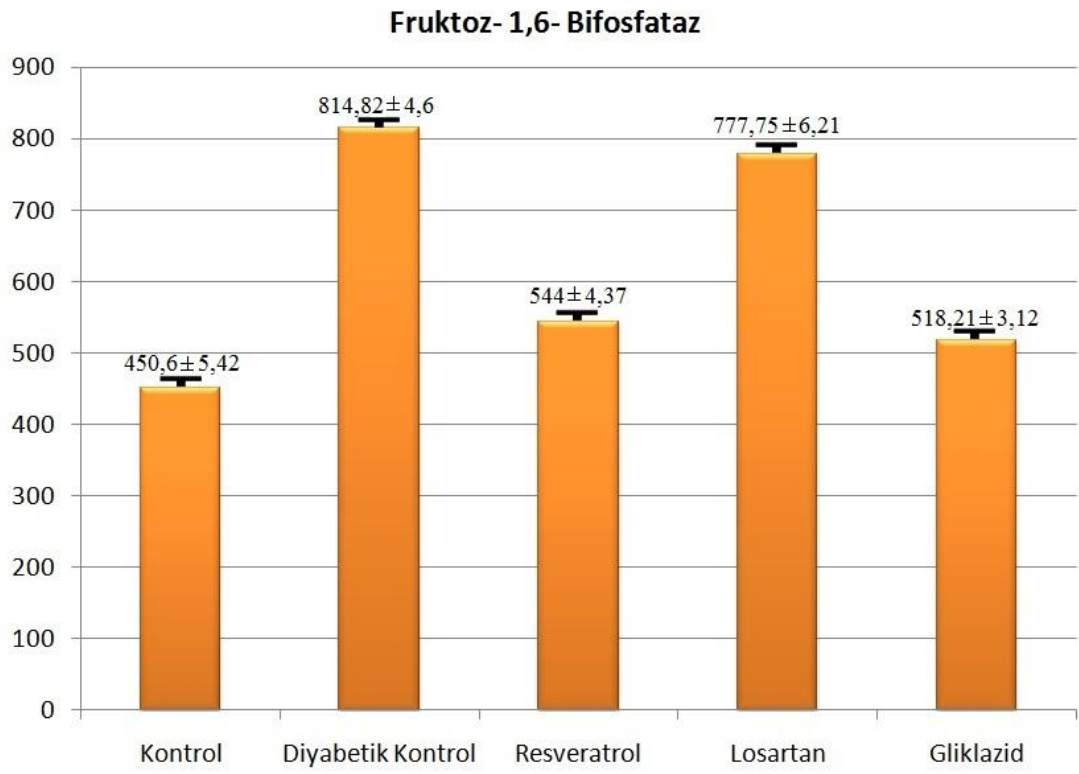
Şekil 11. Karaciğerde Pirüvat kinaz Düzeyleri (µmol / mg)

3.4.5. Karaciğerde Fruktoz 1,6-bifosfataz Düzeyleri

Ratların deney sonunda fruktoz 1,6 bifosfataz düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama fruktoz 1,6 bifosfataz düzeyi 490,6, diyabetik kontrol grubunda 814,82, resveratrol grubunda 544, losartan grubunda 777,74, gliklazid grubunda 518,2 olup gruplar fruktoz 1,6 bifosfataz düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubu, diyabetik kontrol, resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.003$). Diyabetik kontrol grubu resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Resveratrol grubu losartan anlamlı olarak düşük ve gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$). Losartan grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). (Tablo 5)

Tablo 5. Grupların fruktoz 1,6 bifosfataz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Fruktoz 1,6 bifosfataz düzeyi ($\mu\text{mol} / \text{mg}$) (ortalama \pm standart sapma)
Diyabetik + Resveratrol	544 \pm 4,37
Diyabetik + Losartan	777,75 \pm 6,21
Diyabetik + Gliklazid	518,21 \pm 3,12
Diyabetik kontrol	814,82 \pm 4,6
Kontrol	450,6 \pm 5,42



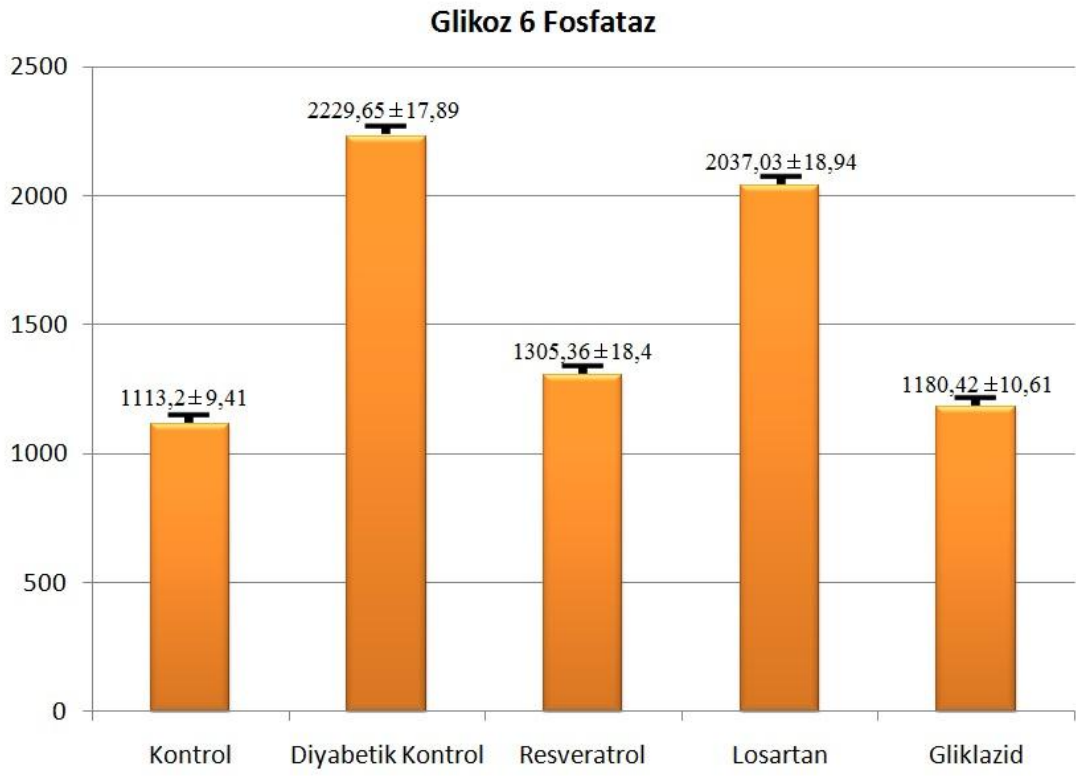
Şekil 12. Karaciğerde Fruktoz 1,6- bifosfataz Düzeyleri (µmol / mg)

3.4.6. Karaciğerde Glikoz 6 Fosfataz Düzeyleri

Ratların deney sonunda glikoz 6 fosfataz düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama glikoz 6 fosfataz düzeyi 1113,19 diyabetik kontrol grubunda 2229,65, resveratrol grubunda 1305,36, losartan grubunda 2037,02, gliklazid grubunda 1180,42 olup gruplar glikoz 6 fosfataz düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubu, diyabetik kontrol, resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.004$). Diyabetik kontrol grubu resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Resveratrol grubu losartan grubundan anlamlı olarak düşük ve gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$). Losartan grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). (Tablo 6)

Tablo 6. Grupların glikoz 6 fosfataz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Glikoz 6 fosfataz (ortalama \pm standart sapma) ($\mu\text{mol} / \text{mg}$)
Diyabetik + Resveratrol	1305,36 \pm 18,4
Diyabetik + Losartan	2037,03 \pm 18,94
Diyabetik + Gliklazid	1180,42 \pm 10,61
Diyabetik kontrol	2229,65 \pm 17,89
Kontrol	1113,2 \pm 9,41



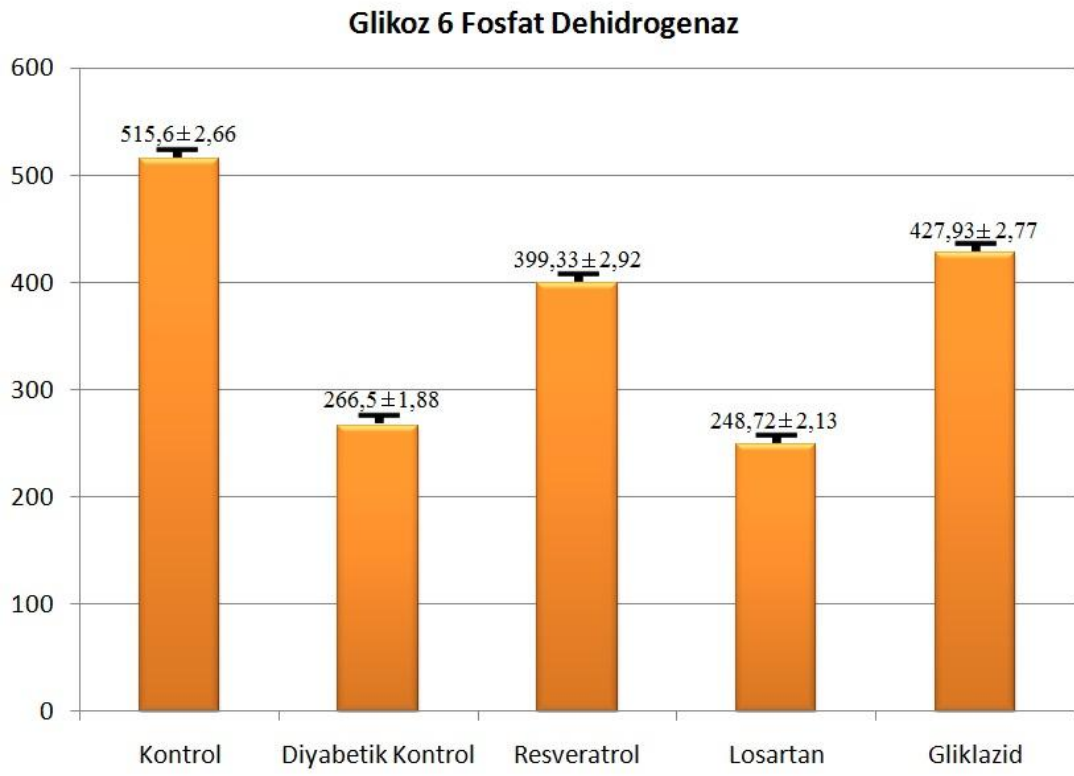
Şekil 13: Karaciğerde Glikoz 6 fosfaz Düzeyleri (µmol / mg)

3.4.7. Karaciğerde Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri

Ratların deney sonunda glikoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama glikoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyi 515,6 diyabetik kontrol grubunda 266,5, resveratrol grubunda 399,33, losartan grubunda 248,72, gliklazid grubunda 427,93 olup gruplar glikoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyi değerlendirildiğinde kontrol grubu, diyabetik kontrol, resveratrol, losartan ve gliklazid grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Diyabetik kontrol grubu resveratrol, ve gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ve losartan grubundan ise anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Resveratrol grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ve losartan grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.002$). Losartan grubu gliklazid grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$). (Tablo 7)

Tablo 7. Grupların glikoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (ortalama \pm standart sapma)
Diyabetik + Resveratrol	399,33 \pm 2,92
Diyabetik + Losartan	248,72 \pm 2,13
Diyabetik + Gliklazid	427,93 \pm 2,77
Diyabetik kontrol	266,5 \pm 1,88
Kontrol	515,6 \pm 2,66



Şekil 14. Karaciğerde Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri (µmol / mg)

3.5. Tartışma

Diyabetes Mellitus genetik, çevresel faktörler ve sedanter yaşam tarzının getirmiş olduğu etkileşimler nedeniyle oluşur. Diyabetes Mellitus insülin salgılanması, insülin etkisi veya bu nedenlerden her ikisinde de oluşmuş olan defektlerden kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan kan glikoz düzeyinin yüksek seyretmesi ile karakterize metabolik bir rahatsızlıktır (57).

Günümüz toplumlarında Diyabetes Mellitus'a çok sık rastlanmaktadır. Türkiye'de 1997-1998 yıllarında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I'e (TURDEP-I) göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP -II 'ye göre ise bir önceki çalışmadaki %7,2 olan diyabet sıklığı oranı %90 artarak %13,7'e yükselmiştir (15,57).

Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre 2007 yılı itibarı ile dünyada 220 milyon diyabetli yaşadığı ve bu hızla görülmeye devam ederse 2030 yılına gelindiğinde, bu sayının iki katına çıkacağı bildirilmiştir. (57) Dünyada hastalığın profili hızla değişmektedir. Bu durum özellikle kişi başı milli geliri düşük olan ülkelerde dikkati çekmektedir. Bu ülkelerde kronik hastalıkların yarattığı ekonomik yük son 10 yılda ikiye katlanmış ve enfeksiyon hastalıkları yükünü aşmıştır (58).

Diyabetes Mellitus son derece ciddi ve ilerleyici bir hastalıktır ve kontrolün sağlanamadığı durumlarda birçok akut ve kronik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bu komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi arttırırken bireysel ve toplumsal açıdan büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkar (59).

Diyabet ve komplikasyonlarının hastalara, ailelerine sağlık sistemine ve ülkelere ekonomik yükü çok yüksektir. Örneğin DSÖ öngörülerine göre Çin 2006-2015 yılları arasında, yalnızca diyabet, kalp hastalıkları ve inme nedeniyle ulusal gelirinin 558 milyar dolarını kaybedecektir (60).

Endüstriyel sanayisini tamamlayan büyük ülkelerde artmakta olan Tip 2 DM yaygın, kronik ve masraflı bir hastalıktır. Andrea Morsanutto ve arkadaşlarının İtalya'daki Centro Antidiabetico (bir diyabet merkezi) yapmış olduğu çalışmada hasta başına yıllık sağlık bakım faaliyeti 1909,67 avro olarak saptandı. Doğrudan tıbbi maliyetin en büyük oranını farmakolojik tedaviler (% 52), ardından hastaneye yatış (%28) ve tanısal tetkikler (%11) oluşturuyordu. Diyabete bağlı yandaş hastalık sayısı arttıkça yıllık maliyetler de artıyordu. Komplikasyonsuz veya 2'den fazla komplikasyonu olan hastalarda maliyet açısından sırasıyla, hasta başına 1039'dan 3141 avro'ya artış görüldü. Tip 2 DM'a eşlik eden hastalık sayısı arttıkça ortaya çıkan uzun dönemli komplikasyonlar sonucunda tedavi giderleri oldukça artmaktadır. Bu komplikasyonların henüz daha başlamadan önlenmesi hastaların sağlığını geliştirirken uzun vadede tıbbi maliyetleri azaltabilir (61,62).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) Dubai'de düzenlediği Dünya Diyabet Kongresi'nde sunulan "Türkiye'de Tip 2 Diyabet Komplikasyonlarının Maliyeti" başlıklı çalışma, diyabetin kamuya toplam yıllık maliyetinin yaklaşık 13 milyar TL olduğunu gösterdi. Bu rakamın yüzde 84'ünü diyabetin etkin tedavi edilememesi nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlar ve ilgili maliyetler oluşturuyor. Ülkemizde de yaklaşık 7 milyon hastayı etkilediği düşünülen diyabet hastalığı ve komplikasyonlarının kamuya doğrudan maliyetinin 5.144 milyar Euro'ya (13 milyar TL) yakın olduğu açıklandı (63).

Diyabetin tedavisi öncelikli olarak eğitimidir. Hastaya hastalığı hakkında tüm bilgiler detaylı bir şekilde anlatılır. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri Tip 2 diyabetin tedavisinde temeli oluşturmaktadır. Diyabet tedavisinde kan glikoz düzeylerinin normale yakın düzeylere düşürülmesi esastır. Bunun yanı sıra kilo kontrolü ve kan basıncı, lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol edilmesi gereklidir. Tip 1 DM de tedavi olarak insülin verilirken Tip 2 DM'de ise insülin direncini azaltan biguanid grubu ilaçlardan metformin ve tiazolidinedion grubundan pioglitazon grubu ilaçlar, insülin salgılatmayı amaçlayan sülfonilüre grubu ilaçlar olan gliklazid, glimepid, glibenklamid, glinid grubundan ise repaglinid ve nateglinid tercih edilirken

bağırsaktan karbonhidrat emilimini azaltan alfa glikozidaz inhibitörleri kullanılır. Ancak tedavisinin pahalı olması, etkin bir tedavinin her zaman sağlanamaması ve tedaviye uyumun özellikle insülin gerektiren vakalarda zor olması alternatif tedavi yöntemlerin önemini arttırmaktadır. Bu durum bitkisel tedavi yöntemlerinin de kullanımının önemini arttırmaktadır.

Resveratrol doğal bir polifenolik fitoaleksindir. Diyabette resveratrolün yararı ile ilgili çalışmalar bu ajanın kan şekerinin düşürülmesinde tedavisinde etkili olduğunu ifade etmekle beraber tedavide kullanımına dair yeterli veri sağlayamamıştır (64). Antioksidan özellikte olup birçok metabolizma üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Bu çalışmada resveratrolün diyabetik ratlarda kan şekeri ve kan şekeri ile ilişkili olan karbonhidrat metabolizması ile ilişkili enzimler üzerine etkisini inceleyerek hem yararını hem de olası mekanizmaları araştırmayı amaçladık.

Sirtuin ailesi proteinlerinden SIR-2 (silent information regülatör-2) olarak adlandırılan protein bir histon deasetilazdır ve DNA stabilizatörü olarak fonksiyon görür. Bu proteinin aktive olması vücut glikoz dengesinde düzenlenme, yağ, kas ve karaciğer dokusunda insülin hassasiyetinde artış ile sonuçlanmaktadır. Bu proteini aktive eden ajanların da diyabetik hastalarda kan şekeri düzenlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (65). Resveratrol de SIR-2 aktivasyonuna neden olan bir ajandır. Bu nedenle diyabette kan şekerini düzenlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (66). Diğer taraftan resveratrolün diyabetik ratlardaki damarsal komplikasyonları önlemede NTPDaz, E-NPP VE 5' nükleotidaz enzimleri üzerine etki ederek yararlı rol oynadığı belirtilmektedir (67,68,69). Bu nedenle Resveratrol tedavisi bir taraftan kan şekeri düzenlemesi sağlarken diğer taraftan oluşabilecek veya oluşmuş diyabet ile ilişkili komplikasyonları da önlemiş olacaktır. Resveratrolün streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetik modellerde serum serbest radikallerinin yüksek olduğu saptanmış ve antioksidan tedavi ile bu modellerde kan şekerinin düşürülebildiği ifade edilmektedir (64). Ayrıca Resveratrolün antioksidan özelliği de kan şekeri düzenlenmesine ilave yarar sağlamaktadır.

Resveratrol vücut ağırlığı değişmediği müddetçe uykuyu, bazal metabolizma hızını azaltmaktadır. Ayrıca resveratrol iskelet kasında mitokondriyal işlevleri iyileştirmekte ve yağ oksidatif kapasitesini arttırmaktadır. (70).

Streptozotosin beta hücrelerine doğrudan toksik etkisi vardır. Yapısındaki glikoz molekülü sayesinde plazma membranındaki glikoreseptöre bağlanıp glikozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. Temel etki yerlerinden biri nükleer DNA'dır. Streptozotosinin hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur. Yetişkin sıçanlarda tek doz (40-60 mg/kg) damar içi yolla STZ uygulamasının insüline bağımlı diyabete, yeni doğmuş sıçanlara tek doz periton içi veya damar içi yolla 100 mg/kg STZ uygulamasının ise insülin bağımsız diyabete neden olduğu bildirilmiştir (29,42,43).

Diyetle alınan karbonhidratlar sindirilip emilimi gerçekleştikten sonra vena porta aracılığıyla karaciğere ulaşır. Bir kısmı karaciğer tarafından alınırken önemli bir kısmı ise kan dolaşımına geçer. Karbonhidrat metabolizmasının kaynağı olan glikozun kandaki düzeyi ise bazı reaksiyonlarla dengede tutulmaya çalışılmaktadır. Glikoliz, glikojenez, glikozun oksidasyonu ve glikozun yağ asitlerine dönüşümü kan şekerini düşürücü yani glikozun hücre içinde kullanılmasıyla ilgili olan reaksiyonlar iken bağırsaklardan glikozun emilmesi, glikojenolizis ve glikoneogenez kana glikoz sağlayarak dolaşımdaki kan şekerini yükseltici etki yapar (31,32).

Çalışmamızda ortalama kan şekeri değerleri deneyin sonunda resveratrol grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve gliklazid grubu ile benzerlik gösterdi. Diğer taraftan resveratrol sonrası kan şekeri diyabetik kontrol grubuna göre daha düşük idi. Resveratrol de kan şekerini gliklazide benzer şekilde düşürdü. Bu sonuç Resveratrolün kan şekerini düşürmek için iyi bir seçenek olduğu kanısı oluşturmaktadır. Resveratrolün diyabet komplikasyonları üzerine olan olumlu etkileri de göz önünde bulundurulduğunda tedavi alternatifi olması fikri daha da güçlenmektedir.

Oksijen taşımakla görevli olan eritrositler hemoglobin isimli demir bileşenini içerir. İnsanlarda ortalama eritrosit ömrü yüz yirmi gündür. Eritrositlerdeki

hemoglobin kan şekeri ile karşılaştığında şeker molekülü hemoglobine yapışır glikozillenme meydana gelir ve Glikolize Hemoglobin (HbA1c) oluşur. Eritrositlerin ömrü olan yüz yirmi gün boyunca hemoglobinin glikozillenme oranı kan şekerlerine paralel olarak artar (71).

Bu nedenle insanlarda HbA1c son 3 aylık kan şekeri profili hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Ancak wistar türü ratlarda eritrosit yaşam süresinin yaklaşık 60 gün olduğu ifade edilmiştir (72). Ayrıca HbA1c diyabet tanı kriterleri arasında yer alır ve diyabetli hastalarda tedavinin etkinliğinin ölçülmesinde oldukça faydalıdır (64,73). Çalışmamızda, resveratrol grubunda HbA1c düzeyleri diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olmakla beraber gliklazid grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi. Ancak ratların ortalama eritrosit ömürlerinin 2 ay olması, deneklerin ise sadece 3 hafta hiperglisemik olması HbA1c düzeylerinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Hekzokinaz glikozu fosforilleyip glikoz 6 fosfata dönüştüren enzimdir. Bu dönüşüm glikozun yıkımında anahtar basamaklardan biridir. Hekzokinaz düzeylerindeki yükseliş daha fazla glikoz yıkımı demektir. Bir çalışmada resveratrol verilen ratların insülin düzeylerinin kontrol grubuna yakın olmak üzere diyabetik kontrolden anlamlı olarak daha yüksek olduğu ifade edilmiş ve bunun resveratrolün rezidüel beta hücrelerinden insülin salınımını artırarak sağladığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda hekzokinaz düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu hekzokinaz yüksekliği kan şekeri düşürülmesinde etkili mekanizmalardan biri olarak düşünülebilir. Ancak çalışmamızda eş zamanlı insülin düzeyi bakılmadığından kan şekeri düşüşü üzerine rezidüel beta hücrelerinden resveratrol aracılığıyla salınan insülinin etkisi gösterilemedi.

Fruktoz 1,6 bifosfataz glikoneogeneizde etkili bir enzim olup fruktoz 1,6 bifosfatın fruktoz 6 fosfata dönüşümünü gerçekleştirir. Normalde böbrek ve karaciğerde çokca bulunur ancak pankreastaki beta hücrelerde son derece nadir bulunur. Diyabetik hayvan çalışmalarında kan fruktoz 1,6 bifosfataz düzeylerinin yüksek olduğu ifade edilmektedir (74). Fruktoz 1,6 bifosfatazın aktivitesinin artması

glükoneogenezin hızlanması ile sonuçlanır ve plazma glükozu yükselir. Diyabetiklerde glükoz artışının muhtemel mekanizmalarından birinin de bu enzim aktivitesindeki artış olduğu düşünülmektedir (74). Çalışmamızda fruktoz 1,6 bifosfataz düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Resveratrol verilen grupta fruktoz 1,6 bifosfatazın aktivitesinin azalması glükoneogenezin inhibisyonuna katkı sağlamış olabilir.

Glikoz 6 fosfataz, glikoz 6 fosfatı kana salınan serbest glükosa çevirir. Hem glükoneogenezde hem de glikojenolizde görev alan bir enzimdir. Glikolizin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve fruktoz 6 fosfataz ile tersine çevrilir. Bu enzimin karaciğer ve böbreklerdeki varlığı glükoneogenezi mümkün kılar. Beyin ve iskelet kasında glikoz 6 fosfataz olmadığı için bu dokularda glükoneogenez olmaz. Glikoz 6 fosfataz siklik AMP (cAMP) tarafından uyarılırken insülin tarafından salgılanması baskılanır. İnsülin eksikliği olanlarda glikoz 6 fosfataz aktivitesi artar. Çalışmamızda glikoz 6 fosfataz düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Resveratrol grubunda glikoz 6 fosfataz aktivitesinin düşük olması da kan şekeriindeki düşüklüğe katkı sağlayan diğer bir faktör olarak değerlendirilebilir. Ancak Resveratrolün glikoz 6 fosfataz düzeyini nasıl düşürdüğü ile ilgili mekanizma net değildir.

Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) X'e bağlı resesif kalıtım gösteren heksos monofosfat yolunun en önemli enzimidir. Pentoz fosfat yolunun başlangıcında G6PD enzimi etkisiyle 6 fosfoglikonolaktone dönüşür. Burada koenzim olarak NADP rol alır. Reaksiyon sonucunda NADPH açığa çıkar. NADPH antioksidan etkisi olan glutatyonun redüksiyonunu gerçekleştirir. Hücreyi oksidan hasardan korumakla görevli olan G6PD hücre büyümesi ve ölümünde önemlidir (75,76). G6PD aktivitesinin düşüklüğü diyabetin komplikasyonlarının patogeneziyle ilişkilendirilmektedir (77,78). Çalışmamızda G6PD düzeyleri resveratrol grubunda diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu nedenle Resveratrol değişik mekanizmalarla kan şekeri düşüşüne katkı sağladığı gibi G6PD düzeylerini arttırarak antioksidatif etki de sağlıyor gibi görünmektedir. Bu da özellikle diyabetin organ hasarlarını önleyerek ikincil bir olumlu katkı sağlayabilir.

İnsülinin değişik düzeylerinin adenosin tri fosfat (ATP) düzeyi üzerine etkisi farklı olmaktadır (79). İnsülin düzeyleri ekstrasellüler ATP düzeyleri tarafından düzenlenmektedir (80). Adenosin tri fosfat pirüvat kinazın allosterik inhibitörüdür. Pirüvat kinaz ise fosfoenol pirüvik asidi piruvata dönüştüren gliolitik yolun son anahtar enzimidir.

Çalışmamızda pirüvat kinaz düzeyleri diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Her ne kadar çalışmamızda ratların deney sonunda kan insülin seviyeleri ölçülemedi olsa da bu pirüvat kinaz yüksekliği muhtemel insülin yüksekliğine bağlı ATP düşüklüğünün sonucu olabilir. Burada ATP'nin piruvata kinaz ile allosterik inhibisyonu muhtemeldir.

Tüm bunlara karşılık resveratrol kan şekeri üzerine olumlu etki göstermiş olmakla beraber resveratrolün bu etkisi glizid kadar belirgin olmamıştır.

Losartan da literatürde diyabetik modellerde çalışılmış ancak kan şekeri düşüşüne belirgin etki sağlayamamış bir ajan olarak göze çarpmaktadır (81). Nitekim çalışmamızda da losartan kan şekeri, HbA1c ve kan şekeri düşüşüne etki ettiği düşünülen enzimler üzerinde diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı etki sağlamış gibi görülmekte glizid ve resveratrol kadar istenen bir düzeltme sağlayamamıştır.

3.6. Sonuç

Bu çalışmada resveratrolün, gliklazid ve losartanın streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda antidiyabetik etkilerini karşılaştırdık. Resveratrol doğal bir polifenolik fitoaleksindir. Resveratrol, diyabet tedavisinde kullanımda olan bir ilaç olan gliklazid kadar kan şekeri ve ilişkili parametreler üzerine olumlu etki gösterememiştir. Ancak resveratrolün kan şekeri üzerine olan etkisi göz ardı edilecek kadar hafif de olmamıştır. Resveratrolün doz profiline henüz daha ileri faz çalışmalarıyla ortaya konmamış olması daha uygun dozlarda daha iyi yanıtlarında alınmasına neden olabilir. Diğer taraftan resveratrolün antioksidan özelliğinin de bulunması ve muhtemel yan etkilerinin, daha az olması bu ajanı daha değerli kılmaktadır.

3.7. Kaynakça

- 1 Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2004
- 2 Sobacı G. Diyabetik Retinopati. In: Özata M, Yöner A (eds). Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Kitabı. 1.Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006:353-358.
- 3 Yeşil S. Diyabetik Nöropati. Editörler: Özata M, Yöner A. Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Kitabı. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık 2006;367-378
- 4 Evrenkaya R. Diyabetik Nefropati. Editörler: Özata M, Yöner A. Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Kitabı. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık 2006;359-366
- 5 Adewuyi YG Ind.Eng. Chem. Res 2001. 40: 4681-4715
- 6 Lorengil M, Salen P Mediterranean diet and French paradox, Cardiovasc Res 2002;54:503-505
- 7 J A. Baur "Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet", Nature2006; 444, 337-342.
- 8 Sodeman WA., Sodeman TM: Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal. 1. Baskı, Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992 Ankara, Cild 2.
- 9 Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1996, 7: 497-499.
- 10 Robert B. Ratter Sall. The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Pickup JC. Williams G. Eds.oxford: Blackwell-science: 1.1-1.21.
- 11 Von Mehring J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach pankreasexstirpation. Arch Exp Pathol Pharmacol 1890; 26: 371-387.
- 12 Nabipour, I., "Clinical Endocrinology in the Islamic Civilization in Iran", International Journal of Endocrinology and Metabolism 2003;1: 43-45 [44-5]

- 13 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;87:4-14
- 14 Çetinkalp Ş. Diyabet Tedavisinde Oral Antidiyabetiklerin Bugünü ve Yarını. *Ege Diyabet ve Çalışma Grubu* 2005;1:1-15.
- 15 Satman İ, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32.TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya
- 16 Alberti KGM,Zimmet PZ. For the World Health Organization consultation, definition, diagnosis and classification of DM provisional report of WHO consultation. *Diabetic Med.*1998;15;539-553
- 17 The Expert Committee on the diagnosis and classification of DM: Report of the Expert Committe on the diagnosis and classification of DM. *Diabetes Care* 2003;26 (suppl.1):S 5-20
- 18 Rother, KI. 'Diabetes Treatment-Bridging the Divide'. *N Engl J Med* 2007;356: 1499–1501
- 19 Lasaridis AN, Sarafidis PA. Diabetic nephropaty and antihypertensive treatment: what are the lessons from clinical trials. *Am J Hypertens* 2003;16:689-697.
- 20 Eberhart, MS; Ogden C, Engelgau M, Cadwell B, Hedley AA, Saydah SH "Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes --- United States, 1988--1994 and 1999--2002" (19 November 2004).
- 21 Araz M. Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15. basım çevrisi, çeviri editörü: Sağlıkker Y. Nobel Tıp Kitabevi, 2004, s: 2109-2141.
- 22 DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus:contributions of excessive hepatic glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387-95

- 23 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35:11-63
- 24 The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997,20(suppl 1):1183-97.
- 25 National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glocose tolerance.*Diabetes* 1999;28:1039-57.
- 26 Newgard CB, McGarry JD "Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction". *Annu. Rev. Biochem.* 1995;64: 689–719
- 27 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association; Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient- Centered Approach, *Diabet Care* 2012;35:1364-1379.
- 28 Dunn JS, Duffy E, Gilmour MK, Kirkpatrick J, McLetchie NG Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets, *J Physiol.*,1944; 103, 233-243.
- 29 Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol*,2000;72, 69-76.
- 30 Öntürk H ve Özbek H. Deneysel diyabet ve kan sekeri ölçümü, *Genel Tıp Dergisi*, 17. 2007
- 31 Tablolarla biyokimya cilt iki Prof. Dr. Tanju Ası Ankara-1999
- 32 Harper's Illustrated Biochemistry 29 ed. 2012
- 33 P.C. Champe, R.A. Harvey, Lippincott's Illustrated rewievs Biochemistry, Lippincott Company 111-189. 1997
- 34 Mustafa ALTINIŞIK, Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarına Biyokimyasal Yaklaşım, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 11(1) : 51 – 59.

- 35 Lehninger Principles of Biochemistry. 4 ed 2005
- 36 J A. Baur et al., "Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet", Nature 2006; 444, 337-342
- 37 Ozelci Kavas, P. Aribal Kocaturk and D. Iren Büyükkagnici. "Resveratrol: Is There Any Effect On Healthy Subject?". Biol. Trace Elem. Res.,2007; 118(3): 250-254
- 38 Langcake P, Pyrcce RJ The production of resveratrol and viniferins by grapevines in response to ultraviolet irradiation, Phytochemistry 16; 1193-1196
- 39 www.sigmaaldrich.com/catalog/ 21.12.2009
- 40 Freemont L Biological effects of resveratrol . Life Sciences 66: 663-673
- 41 Bertelli AA, Giovanni L, Stradi R, Bertelli A, Tillement JP Plasma, urine and tissue levels of trans and cis resveratrol after short-term or prolonged administration of red wine to rats . Dnt J Tissue React. 18:67-71
- 42 P. Aribal Kocaturk and G. Ozelci Kavas. "Resveratrol effects on streptozotcin-induced diabetes". Trace Elem Electrolytes 2007;24 (2), 112-116
- 43 P. Aribal Kocaturk, G. Ozelci Kavas and D. Iren Buyukkagnici. "Pretreatment Effect Of Resveratrol On Streptozotocin-Induced Diabetes", Biol. Trace Elem. Res., 2007; 118(3): 244-249.
- 44 Nigdikar SV, William N, Griffin BA, Howard AN Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. Am J Clin Ntr. Aug 68(2):258-265
- 45 Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. J Cardiovasc Pharmacol. 2009 Dec;54(6):468-76.

- 46 Bertelli AA, Giovanni L, Stradi R, Bertelli A, Tillement JP Plasma, urine and tissue levels of trans and cis resveratrol after short-term or prolonged administration of red wine to rats. *Dnt J Tissue React.* 18:67-71
- 47 Gehm BD, Meandrews JM, Chien PY Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 14138-14143
- 48 Pervaiz S Resveratrol; from grapevines to mammalian biology, *The FASEB Journal* 17:1975-1985
- 49 She QB, Bade A Resveratrol induced activation of p53: *Cancer research* 61:1604-1610
- 50 Chi TC1, Chen WP, Chi TL, Kuo TF, Lee SS, Cheng JT, Su MJ. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2007 Apr 10;80(18):1713-20. Epub 2007 Feb 9
- 51 Therapeutic potential of resveratrol in obesity and type 2 diabetes: new avenues for health benefits? Silvie Timmers, Matthijs K.C. Hesselink, and Patrick Schrauwen
- 52 Naderali EK, Doyle PJ, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clin. Sci. (Lond.)* 2000; 98(5):537-543.
- 53 Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury, *Free Radic. Biol. Med* 1999 (27):160. 169.
- 54 Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res.* 2000 Aug 18;47(3):549-55.
- 55 Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robbins Temel Patoloji, 8.baskı, Saunders Elseviers, 2007. syf. 28,

- 56 Moynihan KA, , Plueger MM, Bernal-Mizrachi E, Ford E, Cras-Méneur C, Permutt MA, Imai S. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. 2005 Aug;2(2):105-17.
- 57 Uncu Y, Ersun HG. Aile Hekimliğinde Diabetes Mellitus'a Yaklaşım. In: Bilgel N (ed). Aile Hekimliği, 1. Baskı, Ankara: Medikal Tıp Kitabevi, 2006:479-497
- 58 IDF Diabetes Atlas, 4th Edition, 2009
- 59 Aksoy DY, Gürlek A. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: Thiazolidinedionlar. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:123-126
- 60 World Health Organization The Diabetes Program. Diabetes Action Online. A web based resource for diabetes health care planning. <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/>
- 61 Andrea Morsanutto, Patrizia Berto, Stefania Lopatriello, Renzo Gelisio, Dario Voinovich, Paola Perelli Cippo, Lorenzo Giovanni Mantovani; Majör komplikasyonların diyabetin toplam yıllık tıbbi maliyeti üzerine etkisi vardır (2004) 27(7) 1841-2
- 62 Andrea Morsanutto, Patrizia Berto, Stefania Lopatriello, Dario Voinovich, Renzo Gelisio, Lorenzo G. Mantovani .Major diabetes complications have an impact on total annual medical cost of type 2 diabetes Diabetes care (2004) 27(7) 1841-2
- 63 Assessment of the Direct Medical Costs of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications in Turkey P-1707 IDF World Diabetes Congress, Dubai 4-8 December 2011
- 64 Chi TC, Chen WP, Chi TL, Kuo TF, Lee SS, Cheng JT, Su MJ. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci. 2007 Apr 10;80(18):1713-20. Epub 2007 Feb 9
- 65 Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 2006; 444: 337-42.

66 Kathryn A. Moynihan, Andrew A. Grimm, Marie M. Plueger, Ernesto Bernal-Mizrachi, Eric Ford, Corentin Cras-Méneur, M. Alan Permutt, and Shin-ichiro Imai Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic β cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice.

67 Bradamante, S., Villa, A., Cardiovascular protective effects of resveratrol Cardiovascular Drug Reviews 2004 (3), 169-188.

68 Penumathsa, S.V., Thirunavukkarasu, M., Koneru, S., Juhasz, B., Zhan, L., Pant, R., Menon, V.P., Otani, H., Maulik, N., Statin and resveratrol in combination induces cardioprotection against myocardial infarction in hypercholesterolemic rat. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2007; 42 (3), 508–516

69 Hung, L.M., Su, M.J., Chen, J.K., Resveratrol protects myocardial ischemia–reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms. Free Radical Biology and Medicine 2004; 36 (6), 774–781.

70 Therapeutic potential of resveratrol in obesity and type 2 diabetes: new avenues for health benefits? Silvie Timmers, Matthijs K.C. Hesselink, and Patrick Schrauwen

71 Tests of Glycemia in Diabetes", Diabetes Care 2003;26 (Supplement 1): S106–108

72 Derelanko MJ Fundam Appl Toxicol. Determination of erythrocyte life span in F-344, Wistar, and Sprague-Dawley rats using a modification of the ^3H diisopropylfluorophosphate (^3H]DFP) method. 1987 Aug;9(2):271-6.


73 Verspohl EJ1, Johannwille B, Waheed A, Neye H Can J Physiol Pharmacol.. Effect of purinergic agonists and antagonists on insulin secretion from INS-1 cells (insulinoma cell line) and rat pancreatic islets. 2002 Jun;80(6):562-8

74 N. Nurjhan, A. Consoli, J. Gerich, Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus, J. Clin. Invest. 89 (1992) 169–175.

- 75 W.N. Tian, L.D. Braunstein, J. Pang, K.M. Stuhlmeier, Q.C. Xi, X. Tian, R.C. Stanton, Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity for cell growth, *J.Biol. Chem.* 273 (1998) 10609–10617.
- 76 W.N. Tian, L.D. Braunstein, K. Apse, J. Pang, M. Rose, X. Tian, R.C. Stanton, Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in cell death, *Am. J. Physiol.* 276 (1999) C1121–C1131.
- 77 B.M. McDermott, P.R. Flatt, J.J. Strain, Effects of copper deficiency and experimental diabetes on tissue antioxidant enzyme levels in rats, *Ann. Nutr. Metab.* 38 (1994) 263–269.
- 78 Y. Xu, B.W. Osborne, R.C. Stanton, Diabetes causes inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase via activation of PKA, which contributes to oxidative stress in rat kidney cortex, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 289 (2005) F1040–F1047.
- 79 Verspohl EJ1, Johannwille B, Waheed A, Neye H *Can J Physiol Pharmacol.* Effect of purinergic agonists and antagonists on insulin secretion from INS-1 cells (insulinoma cell line) and rat pancreatic islets. 2002 Jun;80(6):562-8.
- 80 Dong Hyeon Lee, MD, Kyu-Sang Park, Dae-Ran Kim, Joong-Woo Lee, and In Deok Kong Dual Effect of ATP on Glucose-Induced Insulin Secretion in HIT-T15 Cells
- 81 Mahmut Gümüş , Birsal Kavaklı, Semra Aktaş, Mehmet Sargını, Mehmet Aliustaoğlu, Kamil Özdil, Ali Yayla Anjiotensin II Reseptör Blokajının Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Kan Lipid Düzeylerine Etkisi

3.8. Etik Kurul Raporu

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURULU
(DÜHADEK)

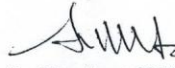

 Committed to excellenc

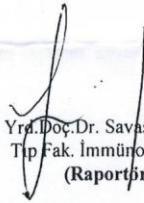
ETİK KURUL KARARI


TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ
10.04.2012	2	Prof.Dr.Abdurrahman ŞERMET

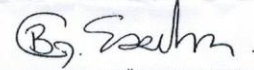
KARAR

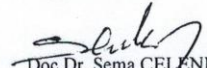
“diyabetik sıçanlarda resveratrol glyclazide ve losartanın antidiyabetik etkilerinin karşılaştırılması” konulu ve 2012/17 protokol numaralı araştırma projesi Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.



 Prof.Dr. Ahmet ONAY
 Fen Fak. Biyoloji AD
 (Başkan V.)



 Yrd.Doç.Dr. Savaş KAYA
 Tıp Fak. İmmünoloji AD
 (Raportör)

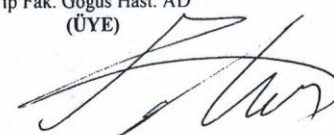

 Prof.Dr. Yüksel KOÇYİĞİT
 Tıp Fak. Fizyoloji AD
 (ÜYE)


 Doç.Dr. Berna GÜNEY SARUHAN
 Veteriner Fak.Hist. ve Embr. AD
 (ÜYE)


 Doç.Dr. Sema ÇELENK
 Diş Hek. Fak. Çocuk Diş Hek. AD
 (ÜYE)


 Yrd.Doç.Dr. Mehmet ÇOLAK
 Diş Hek. Fak. Ağ Diş Çene Rad. AD
 (ÜYE)


 Yrd.Doç.Dr. Ali İhsan DİKER
 Veteriner Fak. Parazitoloji AD
 (ÜYE)


 Yrd.Doç.Dr. Abdurrahman ABAKAY
 Tıp Fak. Göğüs Hast. AD
 (ÜYE)

Dicle Üni. Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM)
 Tel: 0 412 248 83 31/4062, Fax: 2488431, E-Posta: dusam@dicle.edu.tr Web: www.dicle.edu.tr/merkez/sagmer

3.9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ümit Can

Soyadı: YAZGAN

Doğum Yeri ve Tarihi: Bornova/ 05.05.1984

Eğitim Bilgileri:

**2010-2014 Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Eğitimi**

2002-2009 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce