

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

**ERKEK BEYAZ YENİ ZELANDA TAVŞANINDA ORAL
ANTİDİYABETİK AJANLAR METFORMİN, ROSİGLİTAZON VE
REPAGLİNİD'İN DİYABETİK ANJİYOPATİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

MERVE TAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FARMAKOLOJİ
ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AHMET ALTUN**

SİVAS-2018

“Erkek Beyaz Yeni Zelanda Tavşanında Oral Antidiyabetik Ajanlar Metformin, Rosiglitazon Ve Repaglinid’in Diyabetik Anjiyopati Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması adlı Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmakoloji** Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan _____

Üye _____

Üye _____

Üye _____

Üye (Danışman) _____

ONAY

Bu tez çalışması, tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

Genel Bilgi: Diyabetik anjiyopati diyabetes mellitusun vasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabet tedavisinde çok fazla farklı tedavi seçeneği bulunduğundan bu ilaçlar arasında vasküler koruma açısından farklılıkları bulmak önemlidir.

Amaç: Biz bu çalışmada alloksanla diyabet indüklenen tavşanlarda, sıklıkla kullanılan oral antidiyabetik ajanlar metformin,rosiglitazon ve repaglinidin diyabetik anjiyopati üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma Düzeni: Erkek Yeni Zelanda tavşanları her grupta 6 tavşan olmak üzere 5 gruba ayrıldı. İntravenöz alloksan enjeksiyonuyla diyabet indüklendi. Denekler 3 ay boyunca oral antidiyabetik ajanlar metformin,rosiglitazon ve repaglinidle tedavi edildi.

Metod: Aort halkalarının kasılma yanıtları ve endotelial fonksiyonu organ banyosu kullanılarak değerlendirildi ve vasküler cGMP içeriği radyoimmunoessay yöntemle belirlendi.

Sonuçlar:Çalışmanın sonucunda kullanılan oral antidiyabetik ajanlar metformin,rosiglitazon ve repaglinidin diyabetin neden olduğu gevşeme fonksiyon bozukluğunu tersine çevirdiği gözlemlendi. Bu ilaçlar arasında gevşeme fonksiyon bozukluğunu en iyi geri çevirenin metformin olduğu bulundu. Bu antidiyabetik ajanların aort halkalarının SNP gibi endotel-bağımsız ajanlar ve asetilkolin gibi endotel bağımlı ajanlara karşı gevşeme yanıtlarını da iyileştirdiğini gözlemlendi. Ayrıca, gevşeme yanıtlarının bu antidiyabetik ajanlarla iyileştirilmesinin cGMP yolağı aracılığıyla olduğu gözlemlendi.

Tartışma: Bu çalışma endotelial fonksiyon bozukluğunun önlenmesinde metforminin diğer antidiyabetik ajanlar rosiglitazon ve repaglinidle karşılaştırıldığında daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber bu bulguların çok sayıda hastaya antidiyabetik ajanların uygulandığı klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik anjiyopati, metformin, rosiglitazone, repaglinide, cGMP.

Background: Diabetic angiopathy is a vascular complication of diabetes mellitus. Since there are too many different therapeutic options in the treatment of diabetes mellitus, it is essential to find out differences in vasculoprotection between these drugs.

Aim: we aimed to compare effects of three commonly used oral antidiabetics namely metformin, rosiglitazone, and repaglinide in diabetic angiopathy by using diabetic angiopathy model in alloxan-induced rabbits.

Study Design: Male New Zealand rabbits were divided into four groups eight rabbits in each. Diabetes was induced by intravenous alloxan injection. Animals have treated either saline or antidiabetic agents including Metformin, rosiglitazone, and repaglinide for three months.

Methods: Endothelial function and contractile responses of the aortic rings were evaluated by using organ bath and vascular cGMP content was assessed via radioimmunoassay method.

Results: We found that both metformin, rosiglitazone, and repaglinide reversed the impairment of relaxation function caused by diabetes. Among these drugs, metformin was found to be the best in reversing the impairment of relaxation function. We demonstrated that these antidiabetic agents had increased relaxation responses of aortic rings to both endothelium-independent vasodilator agents, such as SNP, and endothelium-dependent vasodilator agent acetylcholine (Ach). Also, we managed to show these antidiabetic agents repair relaxation function via cGMP pathway.

Conclusion: This study suggests that metformin might be more useful in preventing endothelial dysfunction associated complications compared to other oral antidiabetics such as rosiglitazone and repaglinide. However, the findings need to be confirmed by clinical studies that use these drugs in a significant number of patients.

Keywords: Diabetic angiopathy, metformin, rosiglitazone, repaglinide, cGMP.

İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
YÖNERGE.....	iii
ÖZET TÜRKÇE.....	iv
ÖZET İNGİLİZCE	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1. Tip 1 Diyabet.....	2
2.1.2. Tip 2 Diyabet.....	2
2.1.3. Gestasyonel Diyabet.....	3
2.1.4. Diğer Diyabet Tipleri.....	3
2.2. Diyabet Tanısı	3
2.3. Diyabetin Kliniği.....	4
2.3.1. Tip 1 Diyabetin Klinik Dönemleri.....	4
2.3.2. Tip 1 Diyabetin Klinik Seyrinde Özel Durumlar	4
2.4. Diyabet Tedavisi ve Kontrol Altına Alınması.....	5
2.4.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Yaşam Tarzı Değişikliği	5
2.4.2. Egzersiz Tedavisi.....	6
2.4.3. İlaç Tedavisi	6
2.4.3.1. Oral Antidiyabetikler	7
2.4.3.2. İnsülin	7

2.5. Diyabetin Komplikasyonları	8
2.5.1. Akut Komplikasyonlar	9
2.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz.....	9
2.5.1.2. Nonketotik Hiperosmolar Koma.....	9
2.5.1.3. Laktik Asidoz Koması	9
2.5.1.4. Hiperglisemi Koması	9
2.5.2. Kronik Komplikasyonlar	10
2.5.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	10
2.5.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	11
2.5.2.3. Diyabetik Nöropati	11
2.5.2.4. Diyabetik Ayak.....	13
2.6. Diyabetin Tedavisi	13
2.6.1. İnsülin	14
2.6.2. Oral Antidiyabetikler.....	16
2.6.2.1. Sülfonilüreler	17
2.6.2.2. Meglitidler (Glinidler)	17
2.6.2.3. Biguanidler.....	18
2.6.2.4. Thiazolidinler.....	18
2.6.2.5. α –Glikozidaz İnhibitörleri	19
3. MATERYAL VE METOD	21
4. SONUÇLAR	26
5. TARTIŞMA.....	31
6. KAYNAKLAR.....	36
7. ÖZGEÇMİŞ.....	42

Şekiller ve Resimler Dizini

Resim 1. Eksize edilmiş torakal aorta damar segmenti.....	23
Resim 2. Çevre dokulardan temizlenmiş olan toralak damar segmenti	23
Resim 3. Halka şeklinde hazırlanmış damar segmentleri	24
Resim 4. Tavşanın arteria auricularis'inden kan alınışı	24



Tablolar Dizini

Tablo 1.Diyabetin Komplikasyonları	8
Tablo 2.İnsülin Çeşitleri	15
Tablo 3.Oral Antidiyabetik İlaçlar	16
Tablo 4. Plazma Glikoz ve Kolesterol Seviyeleri	26



KISALTMALAR DİZİNİ

DM	Diyabetes Mellitüs
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OAD	Oral Anti Diyabetikler
SC	Subkütan
BKI	Beden Kitle İndeksi
MI	Miyokard İnfarktüsü
NPDR	Non-proliferatif Diyabetik Retinopati
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
KAH	Koroner Arter Hastalığı
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Kontrol, Diyabet , Diyabet+Metformin , Diyabet+Rosiglitazon ve Diyabet+Repaglinid gruplarının KCl kasılma yanıtları	27
Grafik 2. Diyabetik tavşan aort halkalarında Ach-stimüle gevşeme yanıtları	28
Grafik 3 . Diyabetik tavşan aort halkalarında SNP-stimüle gevşeme yanıtları ...	29
Grafik 4. Diyabetik tavşan ve kontrol grubu aort halkalarında metformin, rosiglitazon ve repaglinid'in cGMP üzerine etkileri	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet dünya nüfusunun yaklaşık %10'unu direkt olarak ilgilendiren kronik, ilerleyici ve böbrek, kalp, damarlar, sinirler gibi hayati organlarla ilgili uzun dönem kötü etkileri bulunan bir hastalıktır. Akut komplikasyonlardan ölüm oranları tüm dünya çapında azalmış olmasına rağmen uzun dönem kronik komplikasyonların neden olduğu morbidite ve mortalite önemini hala korumaktadır. Diyabetin meydana getirmiş olduğu damar hasarı ve buna bağlı oluşan patolojiler görme bozuklukları, inme, kalp krizi ve doku beslenme bozuklukları gibi birçok önemli sağlık probleminin altında yatan asıl problemidir.

Diyabet tedavisinde birçok farklı yöntem önerilmektedir. Diyabetin hastadaki seyrine göre egzersiz tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi beslenme tedavisi önerilir. Bu yöntemlerin yetersiz gelmesi durumunda oral antidiyabetik ajanlar ve insülinler kullanılmaktadır. Oral antidiyabetik ajanların etki mekanizmaları birbirinden farklıdır ve bu mekanizma farklılıklarının kan şekeri kontrolündeki etkinlikleri üzerinde birçok araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmalar ışığında tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Fakat bu ajanların uzun dönem komplikasyonlar üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları üzerine literatürde yeterince çalışma yoktur. Biz de bu çalışmada diyabet tedavisinde sıkça kullanılan oral diyabetik ajanlar metformin, rosiglitazon ve repaglinid isimli ilaçların diyabetik anjiopati üzerindeki etkinliklerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM); pankreasta insülin salgılanma yetersizliği, insülin etkisizliği ya da insülinin molekül yapısındaki bozukluklar sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile bilinen; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarındaki bozukluk ile seyreden bir hastalıktır (1).

Dünyada gittikçe artan önemli bir sağlık sorunudur ve yaşam boyu süren, geri dönüşümsüz, yaşam kalitesini etkileyen sosyal ve toplumsal bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2). Epidemiyolojik olarak bugün dünyada 250 milyondan fazla insan diyabetlidir ve bu oranın 2030 yılında 439 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte her yıl 7 milyon kişinin daha diyabet tanısı aldığı bildirilmektedir (3). Türkiye’de ise 6 milyon diyabet hastasının olduğu bildirilmektedir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ’nün verilerine göre dünyada her yıl ölümlerin %5’i diyabet nedenlidir ve diyabetlilerin %80’i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan orta yaş grubu (45-64) ve yaşlı (65+) bireylerdir (4). Diyabet genel olarak hipoglisemik bozuklukların sınıflandırılmasına göre 4 grupta incelenir.

2.1.1. Tip 1 Diyabet : Bu alt grupta belirgin olarak insülin yetersizliği vardır. T1 diyabetes mellitus, pankreasın β -hücrelerinin hücresel temelli yıkımı ve sonrasında gelişen inflamatuvar olaylar sonucu insülitis gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır. Hastaların % 90’ında otoimmün (Tip 1A), %10’unda nonotoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı söz konusudur. Tip 1A diyabette, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, duygusal stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi % 80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar.

2.1.2. Tip 2 Diyabet : Bu alt grup tüm diyabetlilerin % 90-95’ini oluşturur. İnsülin sekresyonunda bozukluk ve insülin direnci ile karakterizedir. İnsülin

direnci, pankreastan salgılanan veya dışardan verilen insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması durumudur.

2.1.3. Gestasyonel Diyabet : Bu alt grup ilk defa gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında teşhisi konulan glukoz tolerans bozukluğudur.

2.1.4. Diğer Diyabet Tipleri : β -hücrelerinin genetik bozuklukları, endokrinopatiler, ekzokrin pankreas hastalıkları, insülin etkisindeki genetik bozukluklar, ilaç veya kimyasalca indüklenen diyabet, immün temelli diyabetin nadir formları, diyabetle ilişkilendirilen diğer genetik sendromlar gibi klinik olarak hiperglisemi ile sonuçlanan hastalıklar diyabetin diğer özel tipleridir (5).

2.2. Diyabetin Tanısı

Aşağıdaki kriterlerin birinin varlığında kişiye DM tanısı konur ve tedaviye başlanır;

- Öğüne bakılmaksızın gün içinde herhangi bir vakitte ölçülen plazmadaki glukoz değerinin 200 mg/dl değerinden büyük olması, polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetik semptomlar
- En az 8 saat süreli tam açlık sonrası açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl olması
- Oral glukoz tolerans testi yapıldıktan sonra 2. Saat plazma glukoz düzeyi > 200 mg/dl

Amerikan Diyabet Birliğine (ADA) göre diyabetes mellitus' un en basit teşhisi açlık plazma glukoz seviyesinin ard arda yapılan en az 2 ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk farketmeyecek şekilde randomize venöz plazma glukozunun 200 mg/ dl' nin üzerinde olması ve polifaji, polidipsi, zayıflama, poliüri gibi diyabetik semptomların varlığı ile ve ikinci bir ölçüm ile doğrulama kaydıyla tanı konulabilir. Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/ dl üstünde olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet araştırılmalıdır (6).

2.3. Diyabetin Kliniği

2.3.1. Tip 1 Diyabetin Klinik Dönemleri

- a. **Preklinik dönem:** Genetik olarak hikayesi bulunan kişilerde, çevresel etmenlerin beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden, klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süredir. Preklinik dönemde tanı için en önemli belirteçler genetik risk, humoral otoimmünite belirteçleri ve erken dönem insülin salgısında bozukluktur.
- b. **Erken klinik dönem:** Hiperglisemi ve diğer klinik semptomların başladığı ancak beta hücre rezervlerinin henüz hasara uğramadığı dönemdir. En sık görülen semptomları; nokturi, susama, sık idrara çıkma, zayıflama, yorgunluk, ağız kuruması ve aşırı yemek yemedir. Erken klinik döneme ait kesin tanı kriterleri, hiperglisemi ve glikozuri varlığıdır.
- c. **Klinik dönem:** Beta hücre rezervlerinin oldukça düşük görüldüğü (<0.1 ng/ml) ve klinik semptomların iyice kendini gösterdiği dönemdir. Ketoasidoz ve hipoglisemi gibi akut komplikasyonlar sık görülür.
- d. **İleri klinik komplikasyonlu dönem:** Endojen C-peptit düzeyinin azaldığı ve kronik mikroanjyopati ve makroanjyopati komplikasyonlarının ortaya çıktığı dönemdir. Bu süreçte dönemde kanda glukoz düzeyi kontrolü zordur.

2.3.2. Tip 1 Diyabetin Klinik Seyrinde Özel Durumlar

- a. **Remisyon dönemi:** Eksojen insüline ihtiyaç duymaksızın endojen insülin ile glisemi düzenlenmesinin sağlandığı dönemdir. DM başlangıcından kısa bir süre sonra hastaların yaklaşık % 10-30'unda görülür.
- b. **Brittle diyabet:** Hastaların endojen insülin sekresyonunun tamamen bittiği sık tekrarlayan hiperglisemi ve/veya hipoglisemi atakları geçirdiği dönem.
- c. **Dawn fenomeni:** Hipoglisemi olmaksızın sabah vakitlerinde gerçekleşen hiperglisemidir. İnsülin klirensinde artış veya büyüme hormonu salgılanmasının geceleri artması durumunda ortaya çıkar.
- d. **Somogy fenomeni:** Hipoglisemiye cevap olarak oluşan hiperglisemidir. Düzenleyici hormonların salınımıyla oluşur (7).

2.4. Diyabetin Tedavisi

Diyabet, sürekli tıbbi bakım ve eğitim gerektiren kronik bir hastalıktır. Tedavi aşamasında hedeflenen sonuç; kişinin öz yönetimini başarması ve metabolizmasının kontrolü,diyabete bağlı komplikasyonların ortaya çıkma ve ilerlemesinin önlenmesi bunların sonucunda da yaşam kalitesinin korunması, geliştirilmesidir.

Diyabet ve tedavisi, günlük yaşamı birçok yönleri ile etkilemektedir. Bu yüzden tedavi kaçınılmaz olarak hasta tarafından düzenlenmekte ve hastanın etkinliği, eğitimi ve kendine bakım sonuçlarının hasta tarafından değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Diyabet tedavisinin pek çok bileşeni bulunmaktadır. Bunlar;

1. Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Yaşam Tarzı Değişikliği
2. Egzersiz Tedavisi
3. İlaç Tedavisi

2.4.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Yaşam Tarzı Değişikliği

Tıbbi beslenme tedavisi diyabetin en önemli tedavi şekillerinden biridir. Tıbbi beslenme tedavi planı hastanın kişisel özellikleri ve ihtiyaçları doğrultusunda bireysel olarak hazırlanmalıdır.

Tıbbi beslenme tedavisinin amacı,

- İstenen kan glukoz hedeflerine ulaşmak,
- İstenen lipit düzeylerine ulaşarak, makrovasküler hastalık riskini azaltmak,
- İdeal kiloyu sağlamak ve sürdürmek, gebelik ve laktasyon için yeterli kalori sağlamak,
- Beslenmeye bağlı akut ya da kronik komplikasyonları önlemek,
- Dengeli beslenme yolu ile sağlığı geliştirmektir.

Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %30'unun sadece diyetle kan şekeri düzeyleri ayarlanabilmektedir. Diyabetli bireyin diyeti düzenlenirken; bireyin yaşı, cinsiyeti, beslenme alışkanlıkları, sosyo-ekonomik durumu, Beden Kitle İndeksi (BKI), çalışma koşulları, eğitim düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır (8).

2.4.2. Egzersiz Tedavisi

Düzenli fiziksel aktivite, yaygın olarak metabolik bozuklukları düzeltmek ve kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonları önlemek için bilindiği gibi, tip 2 diyabetik hastalar için tavsiye edilir.

Yapılan çalışmalarla, diyabetlilerde egzersizin dokuların insüline duyarlılığını arttırdığı, kan şekeri kontrolü sağladığı, kilo vermeyi kolaylaştırdığı, yüksek lipid düzeyini düşürdüğü, hipertansiyonda iyileşme sağladığı, kardiyovasküler sistem koordinasyonunu artırdığı ve sonuç olarak metabolik kontrol sonuçlarını iyileştirdiği kanıtlanmıştır.

2.4.3. İlaç Tedavisi

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun yayınladığı konsensusa göre, tip 2 diyabetli bireylerde hipergliseminin yönetilmesinde temel yaklaşım; yaşam tarzı değişikliği (tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz) ile kombine metformin tedavisine başlamak ve ilerleyen zamanlarda diğer ajanları da (erken insülin tedavisi de dahil) ekleyerek hedeflenen glisemik kontrol olan % 7'nin altındaki HgA1c düzeyine ulaşmaktır (9).

Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar; insülin ve oral antidiyabetik (OAD) ilaçlardır.

2.4.3.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

OAD grubu ilaçlar başlıca etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir.

- **İnsülin salgılatıcı ilaçlar:** Sülfonilüre ve Glinidler/ Pankreas b hücrelerinden insülin salınımını arttırmaları.
- **İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar:** Metformin ve Glikozanlar/Periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırmaları.
- **Glikozidaz inhibitörü ilaçlar:** Glikozidaz inhibitörleri barsaklardan karbonhidrat emilimini yavaşlatarak yemek sonrası kan şekeri yükselmesini engellerler (10)(11).

2.4.3.2. İnsülin Tedavisi

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinden salgılanan bir proteindir. Günümüzde rekombinant yolla üretilen insan insülini sığır, domuz gibi hayvanlardan elde edilen insülinlere tercih edilmektedir. İnsülin tedavisi tip 1 diyabetik hastalara, oral ajanlarla kan şekeri kontrol edilmeyen tip 2 diyabetik hastalara, gebelere, komplikasyonlu diyabetik hastalara, diyabete bağlı koma durumları olanlara uygulanır.

İnsülin Çeşitleri

Günümüzde en sık kısa etkili insülinler ve orta etkili insülinler kullanılmaktadır. Son yıllarda bir insülin analogu olan çok kısa etkili “lispro” insülin üretilmiş ve kullanıma girmiştir. Uzun etkili insülinler glukoz düzeyinin kontrolünü sağlamada başarılı olamadıklarından dünyada ve ülkemizde kullanımı git gide azalmıştır. Çok kısa etkili insülin subkütan (SC) enjeksiyondan sonra 5-15 dakika içinde

emilebildiğinden tokluk hiperglisemisi bulunan veya yaşam biçimi hareketli ya da düzensiz olan diyabetlilerde tercih edilmektedir. Öğünden 10-15 dakika önce yapılması yeterlidir. Öğün için beklenemeyecek durumlarda öğüne başlarken de yapılabilir. Enjeksiyon sonrası öğün için bekleme gerektirmemesi günlük yaşamda esneklik sağlar.

Kısa etkili insülinler SC uygulandıktan 30 dakikada sonra etki göstermeye başlar, en fazla aktiviteyi 2-4 saatte gösterir ve 6-8 saatte de etkileri biter. Tek başına veya orta etkili insülinle birlikte mix olarak kullanılır. Öğünlerden 30 dakika önce uygulamak gereklidir.

Orta etkili insülinler uygulandıktan 1- 2 saat sonra etki etmeye başlar, en fazla etkiyi ortalama 4-6 saatte gösterir ve 8-12 saatte de etkileri biter. Bu insülinler tek başına kullanılıyorsa öğünlerden 30 dakika önce uygulanabilir. Maksimum etki görülen saat aralıklarında kişinin ara öğün alması hipoglisemiyi önleme açısından çok önemlidir.

Karışım (Mix) insülinler orta etkili insülinler ile kısa etkili veya çok kısa etkili insülinlerin değişik oranlarda hazırlanmasıyla elde edilmiştir. Karışım insülinler kullanılıyorsa uygulanacak insülinin oranlarına dikkat edilmeli, reçete edilen oranlara uygun olduğu doğrulanmalıdır. Diyabetli bu konuda eğitilmelidir (11)(12).

2.5.Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır;

Tablo 1. Diyabetin Komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
Diyabetik ketoasidoz	Mikrovasküler komplikasyonlar
Nonketotik hiperosmolar koma	•Diyabetik Retinopati
Laktik asidoz koması	• Diyabetik Nefropati
Hiperglisemi koması	Makrovasküler komplikasyonlar
	• Ateroskleroz

	<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• İskemik kalp hastalığı ve MI• Serebrovasküler atak (inme, iskemik felç) <p>Diyabetik Nöropati</p> <p>Diyabetik Ayak</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.5.1. Akut Komplikasyonlar

2.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz : Ketonemi,hiperglisemi ve metabolik asidoz tablolarının izlendiği bir durumdur. İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur dağınıklıklarına sebep olabilen akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur.

2.5.1.2. Nonketotik Hiperosmolar Koma : Adı üzerinde ketoasidoz görülmez. İleri derecede dehidratasyon, hiperosmolarite, hiperglisemi ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal de olsa bir vücutta insülin rezervinin var olması lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır.

2.5.1.3.Laktik Asidoz Koması: Serumda laktat ve hidrojen iyon konsantrasyonunun artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen sodyum nitroprussid, biguanid türevi ilaçlar, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (14).

2.5.1.4.Hiperglisemi Koması: Çok yüksek glisemi değeri, bilinç kaybı, hiperosmolarite, ve ağır dehidratasyon ile oluşan ketoneminin (kanda keton cisimlerinin miktarının artması) fazla önemli olmadığı özel bir tablodur. Komanın

ortaya çıkmasına diüretik, kortikosteroid ve difenilhidantoin gibi insülin sekresyonunu kısmen inhibe eden ilaçlarla; diyaliz, pankreatit, akciğer enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, kalp yetmezliği ve yaygın yanıklar gibi bazı patolojik koşullar zemin hazırlar. Tüm bu olaylar insülin sekresyonunu azaltarak, su kaybını artırarak veya her ikisinin beraber görüldüğü bir mekanizmayla hiperozmolariteye yol açarlar (15).

İnsülin yetersizliğine bağlı olarak glukoz metabolizmasındaki bozulmadan dolayı kan glukoz düzeyinin aşırı artışıyla görülür. Yüksek plazma glukoz düzeyleri dehidratasyonla sonuçlanan belirgin glikozüri ve osmotik diürece neden olur. Bu da poliüri, polidipsi ve kilo kaybına yol açar (16).

2.5.2. Kronik Komplikasyonlar

2.5.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

•**Diyabetik Retinopati** : Tip 2 DM'nin oftalmik komplikasyonları arasında katarakt, glokom ve kranial sinir felci bulunur. Ancak diyabetik retinopati en sık görülen ve en çok görme kaybına yol açan komplikasyondur. Diyabetik retinopati prevalansı diyabetin süresi ve glisemi kontrolündeki yetersizliğin düzeyi ile artar. Oftalmolojistler, diyabetik retinopatiyi non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak sınıflarlar. NPDR'li gözlerde oküler değişikliklerin hepsi retina seviyesinde gelişir. Başka bir erken bulgu olan retina kanamaları, mikroanevrizmaların, kapillerlerin veya venüllerin rüptüre olması sonucu gelişir. NPDR yönetimi, hastanın eğitimi, periyodik tarama ve gerekirse lazer tedavisine dayanır. PDR ise retina yüzeyinin ötesinde kan damarlarında ve fibröz dokuda büyüme ile karakterizedir. Mikroanevrizma, atılmış pamuk gibi yumuşak eksudalar, retinal ödem, eksuda, venöz bozukluklar ve neovaskülarizasyon gibi diyabetik retinopatinin klinik bulguları, kapiller endotelin bozulmasına sekonder olarak gelişir. Tip 2 diyabetlilerde genel PDR prevalansı % 10'dur. Ancak insülin kullananlarda bu oran (%14) insülin kullanmayanlara göre (%3) daha yüksektir (8). PDR yönetiminde ise hedef vitröz kanamayı ve retina dekolmanını engellemektir (17).

• **Diyabetik Nefropati** : Diğer vasküler komplikasyonlar ile birlikte bulunmaları ve mortalite hızının yüksek olması açısından renal komplikasyonlar, diyabetik hastalarda çok ciddi sorunlara yol açar.

Renal değişikliklerin gelişim süresi Mogensen'in tanımladığı 5 evreden geçer (18).

Bu evreler ;

- Erken hiperfonksiyon ve hipertrofi dönemi
- Sessiz dönem
- Başlangıç halinde diyabetik nefropati dönemi
- Klinik diyabetik nefropati dönemi
- Son dönem böbrek yetmezliği

2.5.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Arterlerde meydana gelen hastalıklardır. Bu hastalıklar çeşitli kardiyovasküler hastalıklara neden olurlar.

• **Ateroskleroz:** Damar duvarında lipid parçalarının birikimi ile oluşan ve damar boşluğunu tıkararak normal kan akımını engelleyen patolojik bir durumdur. Aynı zamanda enflamatuvar bir süreç olarak kabul edilir. Diyabetlilerde; hiperglisemi, insülin direnci, obezite, lipid artışı ve hipertansiyona bağlı olarak daha sık ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler (19).

• **Hipertansiyon:** Diyabet hastalarında sıklıkla görülen bir durumdur. Hipertansiyon ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar için önemli bir risk faktörüdür.

• **İskemik kalp hastalığı /Miyokard Infarktüsü(MI) / Serebrovasküler atak (inme, iskemik felç) :** Büyük damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Kalpte koroner arter hastalığı (KAH) veya iskemik kalp hastalığı ve MI, periferik arterlerde periferik arter hastalığı, serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık olarak görülür. Kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalık, tip 2 diyabette önde gelen ölüm sebebidir. 1932'de yapılan çalışmada her yedi tip 1 diyabetli hastadan birinde MI mevcuttur (20).

2.5.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabete bağı olarak sinirlerin hasar görmesidir. Nöropatinin temelinde diyabete bağı hiperglisemi ve yine buna bağı oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozuklukları yatar.

Diyabetik nöropati; periferel ve otonom nöropati olmak üzere incelenir. Periferel nöropati ise mononöropati ve simetrik periferel nöropati olarak iki grupta incelenir. Hiperlipidemi ve sigara kullanımını hem periferel hem de otonom nöropatiyi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik nöropati prevalansı hastanın yaşı ve diyabetin süresi ile ilgili bulunmuştur. Periferel ve otonom nöropati çocukluk çağında çok nadir olup daha çok erişkin dönemde görülür. 15-59 yaş arasındaki diyabetik hastaların ancak %10'unda nöropati gelişmektedir (21).

2.5.2.3.1. Periferel Nöropati

- **Mononöropati** : Bir sinir segmentinin etkilenmesiyle karakterizedir. Sıklıkla kas güçsüzlüğü şeklinde kendini gösteren motor fonksiyon bozukluğu hakimdir. Bu hastalarda etkilenen sinire ait kas güçsüzlüğü, ağrı ve hassasiyet, karpal tünel sendromu, düşük el, düşük ayak olur. Sinir köklerinin etkilenmesine bağı olarak özellikle gövdede olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde ağrı görülür.
- **Simetrik periferel nöropati** : En sık görülen nöropati şeklidir. Birden fazla sinir segmentinin motor ve duyu fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Bilateral olarak hem üst hem de alt ekstremitel sinirleri etkilenebilir. Hastalarda etkilenen sinire ait bölgede karıncalanma, uyuşma ve ağrı yakınmaları olur. Eldiven-çorap tarzında duyu kaybı görülür. Hastalar giymedikleri halde ellerinde eldiven, ayaklarında çorap varmış gibi hissederler.

2.5.2.3.2. Otonom Nöropati

Diyabet, otonom nöropatinin önemli nedenlerindedir. Parasempatik ve sempatik sisteme ait sinir lifler etkilenir. Yapılan araştırmalarda diyabeti yeteri kadar uzun sürmüş olanlarda otonom sistemin yaygın olarak etkilendiği bildirilmiştir. Ancak patolojik bulgular ile klinik belirtiler her zaman paralellik göstermez. Semptomlar etkilenen sisteme göre oldukça geniş bir yelpaze oluşturur (22).

2.5.2.4. Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak yarasının gelişmesinin pek çok nedeni olmakla birlikte başlıca neden diyabetle ilişkili vasküler hastalığın ve nöropatinin kombine etkisidir. Diğer nedenler dışlandıktan sonra, ayak lezyonunda kızarıklık, sıcaklık artışı, şişlik, duyarlılık veya ağrı gibi inflamasyonun klasik bulgularının en az ikisinin varlığında ya da akıntı varlığında diyabetik ayak enfeksiyonu düşünülmelidir (23). Diyabetik ayak ülseri periferik nöropati, periferik damar hastalığı, arteriyel yetmezlik, travma ve enfeksiyona yatkınlık gibi çeşitli risk faktörlerinin karmaşık bir sonucudur. Periferik nöropatiler sonucu gelişen tekrarlayıcı travma oluşumu, basınç noktalarında değişim ve vücut ağırlığının asimetrik iletimi de diyabetik ayak oluşumuna neden olmaktadır (24) (25).

Ayrıca hastalarda “çekiç parmak”, “topuk diki”, “Charcot eklemi”, “hallux limitus” gibi ayak deformitelerinin bulunması da diyabetik ayak riskini artırmaktadır (25).

Diyabetik ayak tanısı alan hastalar, genellikle ayaklarında; karıncalanma, yanma, hiperestezi, sıcak-soğuk duyu kaybı, dokunma duyusu kaybı, kas atrofisi veya ayak yarası yakınması ile başvurmaktadır (24).

2.6.Diyabetin Tedavisi

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun yayınladığı konsensusa göre, tip 2 diyabetli bireylerde hipergliseminin yönetilmesinde temel yaklaşım; tanıda yaşam tarzı değişikliği (tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz) ile kombine metformin tedavisine başlamak ve ilerleyen zamanlarda diğer ajanları da (erken insülin tedavisi de dahil) ekleyerek hedeflenen glisemik kontrol olan % 7'nin altındaki HgA1c düzeyine ulaşmaktır (9).

Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar; insülin ve OAD ilaçlardır.

2.6.1.İnsülin

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarına bulunan beta hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Temel etkisi kan glukoz düzeyini düşürmektir. İnsülinin 1920'li yıllarda bulunması diyabet tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. İnsülin yokluğuna bağlı olarak ortaya çıkan Tip 1 diyabet, insülinin keşfinden önce ölümcül bir hastalık olarak bilinmekte iken insülin tedavisinin uygulamaya konulmasıyla tedavi edilebilir hastalıklar grubuna girmiştir. 1984'e kadar diyabetik hastalar enjektör ile insülin uyguluyorken 1984'te insülin kalemi uygulamasına başlanmıştır. Günümüzde, deri altına yerleştirilen katater aracılığıyla belirlenen miktarda sürekli olarak insülin salınımı yapan elektromekanik cihaz olan insülin pompaları da yaygın olarak kullanılmaktadır.

Normal sağlıklı kişilerde insülin salgılanması bazal ve bolus olmak üzere 2 türü vardır. Bazal salınımda, yemeklerden bağımsız olarak 24 saat boyunca, portal vene insülin salgılanmaktadır. Bazal insülin esas olarak hepatik glikoz çıkışını engellemektedir. Gün boyunca ortalama saate 1 ünite bazal insülin salgılanır ve 24 saat boyunca salgılanan bazal insülin miktarı günlük toplam salgılanan insülin miktarının %40-50'si kadardır. Yemeklerle beraber yükselen kan glikozunu karşılamak için pankreas bifazik insülin salgılamakta ve yemeğin durumuna göre portal vene salgılanan bolus insülin miktarı 10 kata kadar artmaktadır.

Tip 1 diyabetli hastalara genellikle 4'lü ya da 5'li doz insülin verilir. Buna yoğun insülin tedavisi denir. Nadir olarak günde iki ya da üç doz insülin verilmektedir.

Yoğun insülin tedavisinde bazal ve bolus insülin terimleri vardır. Bazal insülin günde tek doz veya iki doz verilir, öğün araları ve geceki glikoz yapımını suprese eder, insülin düzeyi hemen hemen sabittir, günlük insülinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Bolus (öğün sırası veya öncesi) insülin öğünlerden hemen önce yapılır, yemek sonrası hiperglisemiye engeller, bir saatte ani artar, keskin pik yapar, her öğün günlük toplam dozun %10-20'si yapılır.

Ülkemizde bazal insülin olarak orta etkili Neutral Protamine Hagedorn (NPH), uzun etkili (analog) olarak insülin glargine ve insülin detemir olmak üzere üç çeşit insülin vardır. Öğün öncesi veya sırası verilen bolus insülinler ise kısa etkili ve hızlı etkili olmak üzere ikiye ayrılır. Regüler insülin kısa etkili insülinlerdir. Hızlı etkili insülinler ise insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisine olmak üzere üç adettir ve bunlarda analog insülinlerdir.

Tablo 2. İnsülin Çeşitleri

İnsülin Adı	Etki Başlangıcı(Dk)	Pik Etki(Sa)	Etki Süresi(Sa)
Regüler İnsülin	30-60	2-4	6-8
İnsülin Lispro	5-15	1-2	3-4
İnsülin Aspart	5-15	1-2	3-4
İnsülin Glulisine	5-15	1-2	3-4
NPH İnsülin	60-120	5-7	13-16
Glargine İnsülin	60-120	Yok	22-24
Detemir İnsülin	60-120	Yok	18-24

Ülkemizde hazır karışım insülinler de bulunmaktadır. Bu insülinler daha çok Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Tip 1 diyabet tedavisinde ise nadiren kullanılmaktadır (26).

İnsülin Tedavisinin Yan etkileri

1. Hipoglisemi
2. Kilo artışı

3. İnsülin ödemi
4. İmmunolojik komplikasyonlar
 - a) Allerji
 - b) Antikor oluşumu
 - c) Lipodistrofiler
 - d) İnsülin direnci
5. Dawn fenomeni
6. Somogy etkisi

2.6.2.Oral Antidiyabetikler

Tip 2 diyabet tedavisinin ana özellikleri diyet, egzersiz ve yaşam şeklinin düzenlenmesidir. Hastaların % 80'inde insülin rezistansına şişmanlık eşlik eder. Bu tip hastalarda kalori kısıtlaması hepatic glikoz yapımını azaltarak insülinin etkilerinde düzelmeye sağlar. Diyet ve egzersizle kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli hastalarda ilk tercih edilen tedavi şekli ağız yoluyla alınan antidiyabetik ilaçlardır (27). Tip 1 diyabetik hastalar ise ömür boyu insülin tedavisi altında yaşamlarını sürdürürler (28).

Tablo 3. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Sülfonilüreler, Gliburid, Glipizid, Glimepirid	Pankreastan insülin salgılanmasını uyarırlar.
Meglitidler, Repaglinid, Nateglinid	Glikoz varlığında pankreastan hızlı insülin salgılanmasını uyarırlar.
Biguanidler ,Metformin	Karaciğerden glikoz üretimini durdurur ve dokuların insülin duyarlılığını artırır.
Thiazolidinler, Rosiglitazon, Pioglitazon	Dokuların insülin duyarlılığını artırır.

α-glukozidaz inhibitörleri, Akarboz, Miglitol:	Karbonhidratların sindirim sisteminden yavaş emilimiyle yemek sonrası glisemik pik seviyesini düşürürler
-------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------

Diyabette Tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım amaçları aşağıda verilmiştir:

2.6.2.1. Sülfonilüreler;

1950'li yıllardan beri kullanılan Tip 2 DM tedavisinin temel taşıını teşkil eden ilaç gruplarıdır. OAD kullanan hastaların takriben % 70-75'ni sülfonil üreler oluşturur. Bu grup ilaçlar pankreas β -hücrelerinden insülin sekresyonunu stimüle ederek etkinlik gösterirler (insülin sekretagogları). Sülfonilüreler genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri hipoglisemi ve kilo almadır. Obez hastalarda ilk tercih edilecek ilaç değildirler. Düşük dozda başlayarak en yüksek doza kadar çıkılmalıdır. Öğünlerden önce günde 2-3 kez kullanılmalıdır (29).

Gliklazid; insülinde bağımsız tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan sülfonilüre grubuna ait oral antipoglisemik ajandır. Pankreasta β -hücrelerinde bulunan ATP bağımlı-K kanallarını kanal üzerinde bulunan sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak sentezini etkilemeden depo edilmiş insülin salınımını artırırlar.

Sülfonilüreler periferik glikoz kullanımını artırırken hepatik glikoneojenezi azaltır ve insülin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığını artırabilir. Plazma glikoz, postprandiyal glikoz ve glikozolat hemoglobin (HbA1c) seviyesini hızlı bir şekilde düşürür (30).

Oral biyoyararlanımı yüksektir. Büyük çoğunluğu karaciğer yolu ile metabolize edilip idrar ve dışkı ile atılır. Hipoglisemi, diyabet komplikasyonları, stres, karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan bireylerde kullanımı kontraendikedir. Çok fazla yan etkiye sahip olmamasına karşın yumuşak ve ılımlı sindirim sistemi bozukluklarına neden olur. Günde tek dozluk dozaj rejimi uzun vadeli glisemik kontrolü sağlamaya yardım eder (31).

Terapötik konsantrasyonlarda glisemik kontrolden bağımsız olarak oksidatif stres (total plazma antioksidan kapasitesi, superoksit dismutaz vb) parametrelerinin üzerinde geliştirici etkiye yol açar. Platelet yapışma, toplanma ve hiperaktivitesini azaltırken, fibrinolizisi artırır (31) (32).

2.6.2.2 Meglitidler (Glinidler);

Sulfonilüre yapısında olmayan fakat sulfonilüre reseptörlerine bağlanarak aynı şekilde insülin sekresyonunu artıran ilaçlardır. Kısa etkili olmaları nedeniyle öğünler ve gece arasında daha az oranda hipoglisemi ortaya çıkabilir. Bu ilaçlar kısa etkili, glikoz düşürücü ilaçlardır. Yan etkileri sulfonilürelere göre daha az olmakla beraber hipoglisemi, kilo artışı, bulantı, diyare, baş dönmesidir. Repaglinid karaciğerde metabolize olduğu, safra ile itrah edildiği için karaciğer hastalarında ve karaciğer yetmezliğinde, nateglinid ise esas olarak böbrekte metabolize olduğu için renal yetmezlikte kullanılmamalıdır (33) (34).

2.6.2.3 Biguanidler;

Karaciğerden glikoz üretimini durdurur ve dokuların insülin duyarlılığını artırır (35). İki guanidin molekülünün, bir amino grubunun açığa çıkması ile bir araya gelmesinden oluşur. İki temel biguanid olan metformin ve fenformin 1957 yılında, daha sonraki yıllarda ise buformin bulunmuştur. Son ikisi, laktik asidoza neden olduğundan kullanımdan kaldırılmıştır (36).

Metformin; Metformin tip 2 diyabetin tedavisinin ilk adımı olarak tüm dünyada ilk tercih edilen oral antidiyabetik ilaçtır. Kan glikoz seviyesini düşürmesi yanında insan sağlığı üzerinde plazma lipid seviyesinde düşme, bazı damarsal bozukluklardan koruma, obezite ile mücadele ve polikistik over sendromu gibi durumlarda da etkileri vardır (37) (38). Metabolize edilmeden ve böbreklerden değişmeden tubuler sekresyonla atılır. Barsak, böbrek ve karaciğerde dâhil olmak üzere vücutta yaygın bir şekilde dağılır (39) (40).

Güncel çalışmalarda metformin ve bazı trozin kinaz inhibitörleri arasında ilaç-ilaç etkileşimleri olduğu ve bu nedenle dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (41). Biguanidin ajanı olarak bilinen metformin bazal ve postprandial (yemek

sonrası) plazma glikoz seviyelerini düşürür. Glikoneojenezi azaltarak aşırı hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikoz emilimini artırır, yağ asidi ve trigliserid sentezini düşürür (42).

2.6.2.4. Thiazolidinler;

Bu grup içinde prolitazon, siglitazon, troglitazon ve rosiglitazon bulunmaktadır. Hepsi kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırarak etki gösterir. Dolayısıyla insülin rezistansı azalır, insülin salınımı artmadığından hipoglisemiye neden olmazlar. Kan dolaşımında bulunan insülinin, glikozu yeni insülin yapımı olmadan enerjiye çevirmesine yardımcı olur. Klinik kullanımında yalnızca troglitazone bulunmaktadır.

Troglitazone etkisini perroxisome proliferator-activated reseptörlere bağlanarak gösterir. Bu molekül, insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunda rol oynar. Troglitazone insülin varlığında kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glikoz geri alınımını, GLUT-1, GLUT-4 reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca trigliserid klerenseni ve glikojen sentez aktivitesini artırırken, hepatik glikoneojenezi azaltmaktadır. İlacın insülin sekresyonuna etkisi yoktur. Troglitazonunun hipoglisemi riski yoktur ve karaciğerde metabolize olur (36) (43) (44) (45).

2.6.2.5. α -Glikozidaz inhibitörleri;

α -glikozidaz inhibitörleri ince barsaktaki α -glikozidaz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glikoz ve insülin düzeylerini düşürür. Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek başına gerekse sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde % 1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın önerilen günlük dozu 3x50-100 mg/kg'dır. Etkisinin artması için yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir. Bu ilacın kullanımında en büyük sorun, hastaların üçte birinde şişkinlik, diyare, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmesidir. Ayrıca bazı yayınlarda, karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme ve nadir olarak demir eksikliği

anemisi, B12 vitamini veya folik asit eksikliğine bağlı anemi vakaları bildirilmiştir.

α -glikozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları olarak; gebelik, emzirme, ağır gastrointestinal hastalıklar, ilaca aşırı duyarlılık durumları ve tip 1 diyabette tek başına kullanımı olarak sayılabilir. Antasitler, safra reğineleri, bağırsak absorbanları ve dijestif ajanlar bu grup ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını azaltırlar (46).

Günümüzde farklı sınıf ilaçların etkilerinden aynı anda yararlanabilmek için kombine ajanlar da üretilmiştir;

- 1) Metformin ile kombine glyburide
- 2) Metformin ile kombine glipizide
- 3) Metformin ile kombine rosiglitazone.

Diyabet tedavisinde insulin lispro, insulin aspart, regular, NPH, ultralente, glargine gibi çeşitli insülin tipleri kullanılmaktadır (35).

3. MATERYAL VE METOD

Kullanılan Deneysel Hayvanları

Bu çalışmanın deneysel protokolü Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Etik Kurulunun, 09.10.2017 tarihli toplantısında alınan 65202830-050.04.04-91 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Deneysel, 16-18 haftalık, 2100-3500 gr ağırlığındaki beyaz erkek Yeni Zelanda tavşanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tavşanlar, Cumhuriyet Üniversitesi deneysel Hayvanları Laboratuvarında barındırılmışlardır. Tavşanlar sıcaklık kontrollü (21-24°C) odalarda 12 saatlik karanlık/aydınlık periyodunda yaşatılmışlardır.

Çalışma Grupları

Grup 1 (Kontrol Grubu): Oral gavajla distile su beslenmesi yapılan grup

Grup 2 (Diyabet Grubu): 65 mg/kg alloxan kullanılarak diyabetik hale getirilmiş grup

Grup 3 (Diyabet+Metformin Grubu): 65 mg/kg alloxan kullanılarak diyabetik hale getirilmiş, sonrasında 3 ay boyunca 150 mg/kg/gün metformin alan grup

Grup 4 (Diyabet+Rosiglitazon Grubu): 65 mg/kg alloxan kullanılarak diyabetik hale getirilmiş, sonrasında 3 ay boyunca 3 mg/kg/gün rosiglitazon alan grup

Grup 5 (Diyabet+Repaglinid Grubu): 65 mg/kg alloxan kullanılarak diyabetik hale getirilmiş, sonrasında 3 ay boyunca 0.3 mg/kg/gün repaglinid alan grup

İlaç ve Materyaller

Asetilkolin, alloxan, indometazin, izobütilmetilksantin, potasyum klorür, sodyum nitroprussid ve tüm tampon çözeltiler Sigma Chemical (Poole, Dorset, UK) 'dan satın alınmıştır. Metformin Sandoz® Inc. Turkey, Rosiglitazon Biofarma® LTD, Turkey ve Repaglinid Eczacıbaşı® firmasından temin edilmiştir.

Diyabet İndüklenmesi

Yaşlarına uygun eşlenmiş Erkek Yeni Zelanda Beyaz tavşanlarının (3 kg) lateral kulak venlerine 65 mg/kg statik dozda alloksan (Sigma Chemical, Poole Dorset) enjekte edildi. Diyabetik tavşanlar standart SDS tavşan yemi (SDS, Whitham, UK) libitum ile beslendi ve suya serbetçe ulaşma imkanı verildi. Serumdaki üre ,elektrolit ,kolesterol ,trigliserid ve glikoz seviyeleri için aylık aralıklarla kan örnekleri alınarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Kimya Anabilimdalı tarafından biyokimyasal analizleri yapıldı.

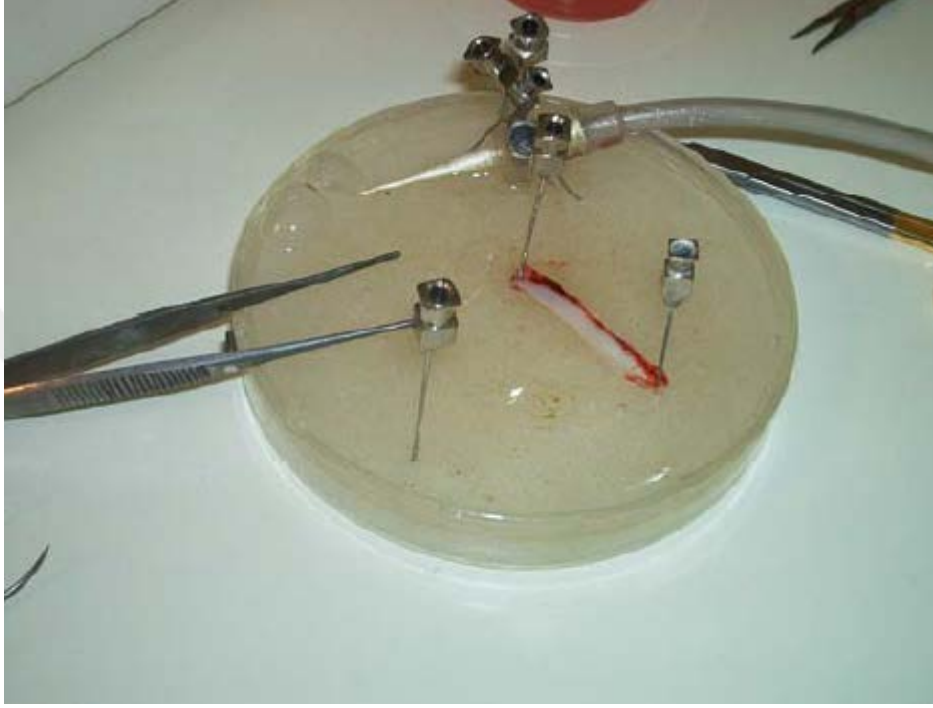
İlaçların Uygulanması

Kontrol ve Diyabet grubundaki hayvanlara oral gavaj kullanılarak distile su verilirken, metformin grubundaki hayvanlar 150 mg/kg/gün metformin, rosiglitazon grubundaki hayvanlar 3 mg/kg/gün rosiglitazon ve repaglinid grubundaki hayvanlar ise 0.3 mg/kg/gün repaglinid'i oral gavaj yolu ile almışlardır.

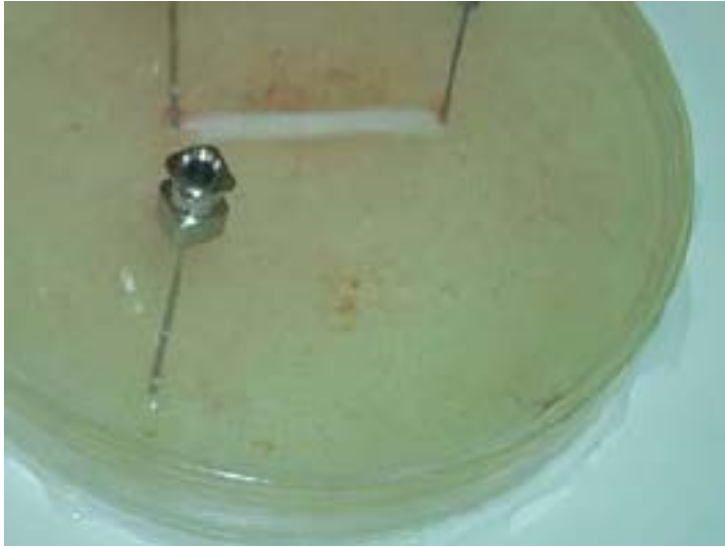
Organ Banyosu Çalışmaları:

Her 5 gruba ait tavşanlar kulak veninden 60 mg/kg sodyum tiopental verilerek öldürülmüştür. Tavşanların torasik aorta dokuları derhal alındıktan sonra soğuk (+4°C) Krebs solüsyonu içerisine alınmışlardır (Resim 1). Tüm dokular endotel hasarına sebep olmayacak şekilde dikkatlice temizlenerek çevreleyen bağ ve yağ dokularından temizlenmişlerdir (Resim 2). Damar dokuları 3–4 mm'lik halkalar halinde kesilmiş ve birbirine komşu olan damar segmentleri çalışmaya alınmıştır (Resim 3). Paslanmaz çelikten hazırlanmış olan üçgen şeklinde klipsler ile bir ucu izometrik transdüsa diğer ucu ise sabit metale bağlanan tüm damar segmentleri %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan ve sıcaklığı 37°C'de sabit tutulan Krebs solüsyonu içeren izole organ banyolarına alınmışlardır. Bu halkalar Grass FTO3 kuvvet yer değiştiricisine bağlı 20 ml kapasiteli organ banyosu havuzlarına dik pozisyonda takılmış ve bilgiler izometrik transdüser tarafından kaydedilmiştir. Her deneyde, aynı anda 4 halka hazırlanmıştır. Askıdaki doku şeritlerine 2 gr'lık başlangıç gerilimi uygulanmış ve bu durumda 30 dk dengede tutulmuşlardır. Daha sonra traseler bazal noktaya ayarlanmış ve deneylere başlanmıştır. Deney, 30 dk'lık dengeleme süresinden sonra tekrar başlanmıştır. Kontraksiyon KCl ile

oluşturulmuştur. KCl konsantrasyonu tüm halkalara aynı seviyede gerginlik verecek şekilde ayarlanmıştır. Halkalar endotel asetilkolin (Ach; 0.01–10 $\mu\text{mol/l}$) sodyum nitroprussid (SNP; 0.001–10 $\mu\text{mol/l}$)'in kümülatif konsantrasyonları kullanılarak gevşetilmıştir.



Resim 1. Eksize edilmiş torakal aorta damar segmenti



Resim 2. evre dokulardan temizlenmiş olan torasik aorta damar segmenti



Resim 3. Halka şeklinde hazırlanmış damar segmentleri

Kan Örneklerinin Toplanması

Alloksan uygulamadan önce (0. gün), ilaç uygulamalarını takiben 1., 2. ve 3. Aylarda olmak üzere toplamda 4 defa, her beş gruptaki tavşanlardan K-EDTA'lı tüplere ve serum tüplerine arteria auricularisten 5 ml kan örnekleri alındı (Resim 4). Kan örneği alınmadan 16 saat öncesinde tavşanlara yem verilmedi. Kan örnekleri sabah saat 09.00'da alındı.



Resim 4. Tavşanın arteria auricularis'inden kan alınışı

Vasküler cGMP İçeriğinin Tespiti

Dokudaki cGMP içeriği tarif edilen ayrı deneylerle saptanmıştır. Özet olarak, damar örnekleri donduruldu ve ilaç tedavisinin sonunda sıvı nitrojende pulverize edildi. Daha sonra örnekler -70°C 'ye soğutulmuş 10 vol %6 (v/v) trikloroasetik asit içinde homojenize edildi. Çözöldükten sonra 4°C 'de ve 15000 g'da 10 dakika boyunca sanrifüje tabi tutuldu. Süpernatant 5ml suda doymuş eterle 5 dakika ekstrakte edildi. Eter fraksiyonu atıldı ve ekstraksiyon 5 defa daha tekrarlandı. Numuneler azot altında buharlaştırıldı ve Phonix radyoimünoasay kitleri kullanılarak cGMP içerikleri tahlil edildi. Değerler ıslak doku ağırlığında pmol/mg olarak ifade edildi.

Data Analizleri ve İstatistik

3 aylık diyabetik gruplarda ve yaşlara göre eşlenmiş kontrollerde ağırlık, plazma glukoz ve plazma lipit karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile değerlendirildi. cGMP ölçümleri dakikadaki mg doku ile bağdaştırıldı. Her veri ortalama \pm standart hata olarak ifade edilir. İzole aort halkalarının asetil kolin ve SNP'ye cevapları PE'den kaynaklı kasılmanın gevşeme yüzdesi olarak ifade edilir. Maksimum gevşeme isteğe bağlı olarak bazal tansiyon kabul edilir (i.e. 100%). Organ banyosu ve cGMP dataları bağımlı Student t testi ile analiz edildi. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni ayarlamasına tabi ANOVA testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda gruplar arası fark anlamlı kabul edilecektir.

4.SONUÇLAR

Hayvanların ağırlıkları,serum glukoz ve kolesterol konsantrasyonları.

Başlangıç ağırlıkları hem diyabetik hem de kontrol tavşan gruplarında benzer olarak tespit edilmiştir (kontrol: ortalama 3.0 kg ; aralık 2.7-3.5 , n=6 ; diyabetik : ortalama 3.1 kg ; aralık 2.8-3.6 , n=6). Diyabetik tavşanlar kontrol grubundan daha hafiftir (p<0.03) (kontrol: ortalama 4.1 kg ; aralık 3.5-4.35,n:6 ;diyabetik : ortalama 3.6 kg ; aralık 3.0-3.9,n=6). Üçüncü ay sonunda serum glukoz konsantrasyonları karşılaştırıldığında, diyabetik grubun (26.1±3.4 mmol/l n=6) kan glikoz seviyelerinin, kontrol grubuna (7.3±0.8, n=6) göre artış gösterdiği görüldü (p<0.009). Bu artışın zamana bağlı olarak gerçekleştiği tespit edildi. Üç ay sonunda serum kolesterol konsantrasyonları karşılaştırıldığında, diyabetik grubun kan kolesterol değerleri (1.4±0.3 n=6) ve kontrol grubu (0.8±0.09, n=6) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05).

Tablo 4. Plazma Glikoz ve Kolesterol Seviyeleri

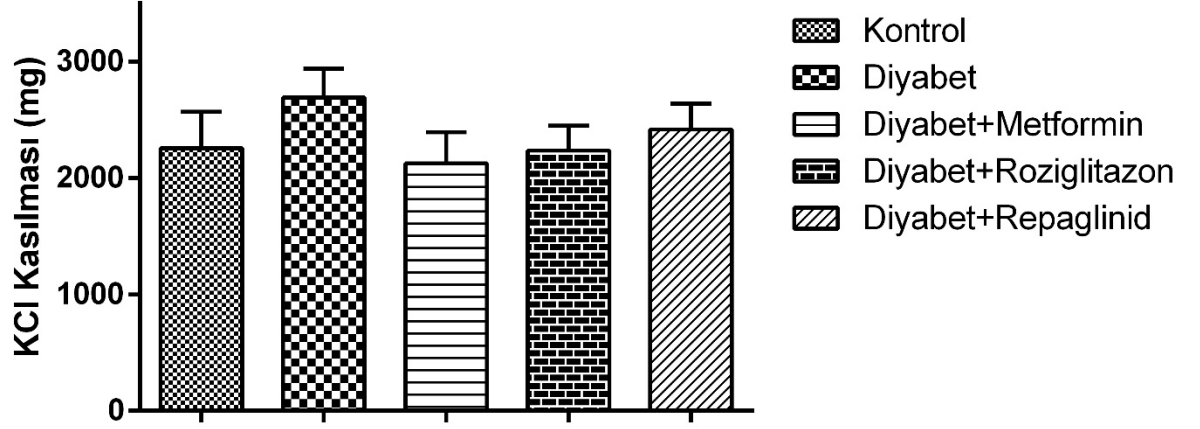
		Initial	1.Ay	2.Ay	3.Ay
Glukoz mmol/l	Kontrol	6.4±1.2	6.1±0.9	7.0±1.4	7.3±0.8
	Diabetik	13.2±1.5*	17.7±2.1*	22.3±2.3*	26.1±3.4*
	Metformin	7.4±0.8	7.1±1.2	7.8±2.9	7.3±2.1
	Rosiglitazon	8.3±2.2	8.1±3.2	8.9±3.7	9.3±2.9
	Repaglinid	8.4±2.1	8.7±2.8	8.2±2.7	8.6±1.9
Kolesterol mmol/l	Kontrol	1.2±0.2	1.8±0.3	1.5±0.1	0.8±0.09
	Diabetik	0.9±0.04	1.0±0.1	0.8±0.05	1.4±0.3
	Metformin	1.0±0.1	1.1±0.2	1.3±0.1	1.2±0.09
	Rosiglitazon	0.8±0.06	1.0±0.1	1.2±0.2	1.1±0.08
	Repaglinid	0.9±0.09	1.0±0.2	1.3±0.1	1.4±0.2

*: Kontrol grubuna ve tedavi gruplarına göre anlamlı farklılık vardır

Organ banyosu çalışmaları ve cGMP konsantrasyonları

Tüm gruplarda kasılma ve gevşeme yanıtlarının alınmasından önce 80 mM KCl ile kasılma yanıtı alındı. Kontrol (n=6), Diyabet (n=6), Diyabet+Metformin (n=6), Diyabet+Rosiglitazon (n=6) ve Diyabet+Repaglinid (n=6) gruplarının KCl kasılma yanıtları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (sırası ile 2256±311.8 mg, 2691±248.5 mg, 2125 ±269.2 mg; 2235 ±213.1 mg, 2416 ±222.3 mg p>0.05).

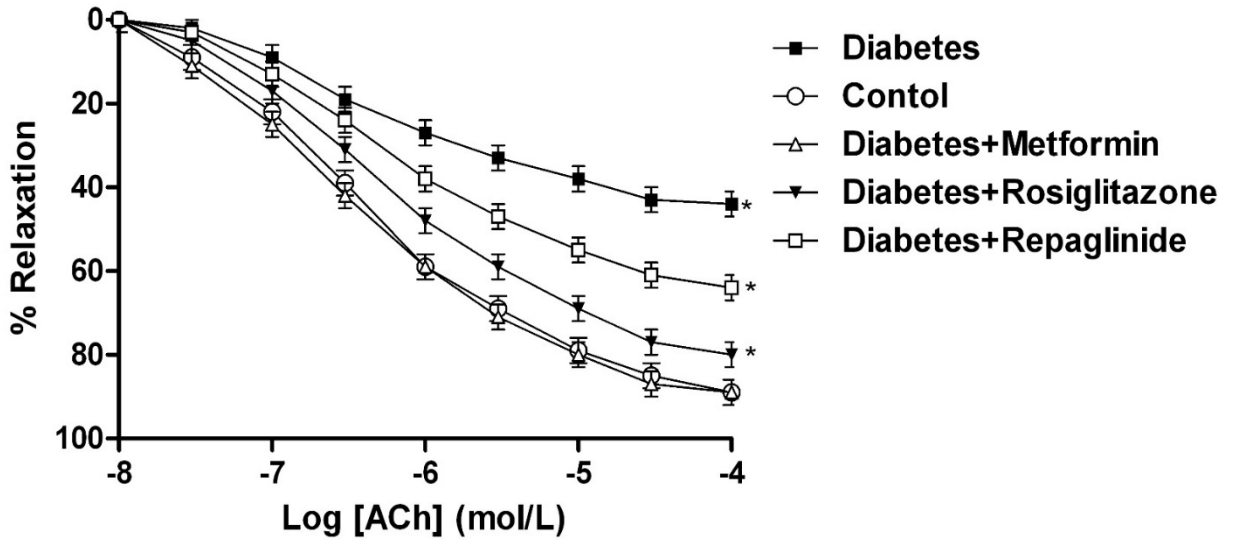
KCl Kasılma Yanıtları



Grafik 1. TA. Kontrol (n=6), Diyabet (n=6), Diyabet+Metformin (n=6), Diyabet+Rosiglitazon (n=6) ve Diyabet+Repaglinid (n=6) gruplarının KCl kasılma yanıtları.

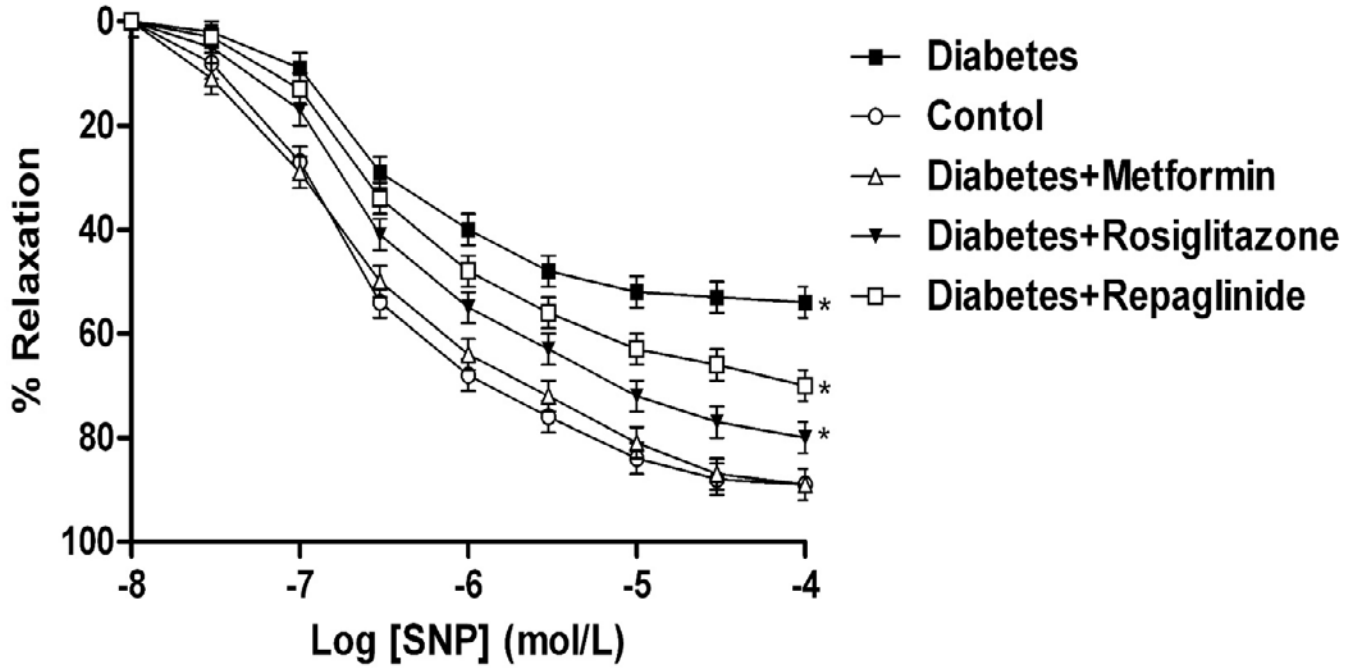
Aortta KCl kaynaklı kasılmalar diyabetik grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında fark göstermedi (Grafik 1). Ancak Ach stimülasyonuna bağlı gevşeme kontrol grubu tavşanları ile karşılaştırıldığında diyabetik tavşan aortlarında azalma gösterdi (Grafik 2).

Diyabetik tavşanlarda aortta Ach stimülasyonuna bağlı gevşemenin bozulması Metformin (150 mg/kg/gün), Rosiglitazon (3 mg/kg/gün) ve Repaglinid (0,3 mg/kg/gün) ile tersine çevrildi. Diyabetik tavşanların aort halkalarındaki bozulan gevşemeler metformin tarafından kontrol grubu seviyelerine kadar tersine çevrildi. Burada kontrol grubu ve diyabet+metformin grubunda belirgin bir farklılık gözlenmedi. Repaglinid ve Rosiglitazon tedavisinde de aort halkalarındaki bozulmalar tersine çevrilmesine rağmen ikisi de Metformin kadar etkili bulunamadı (Grafik 2).



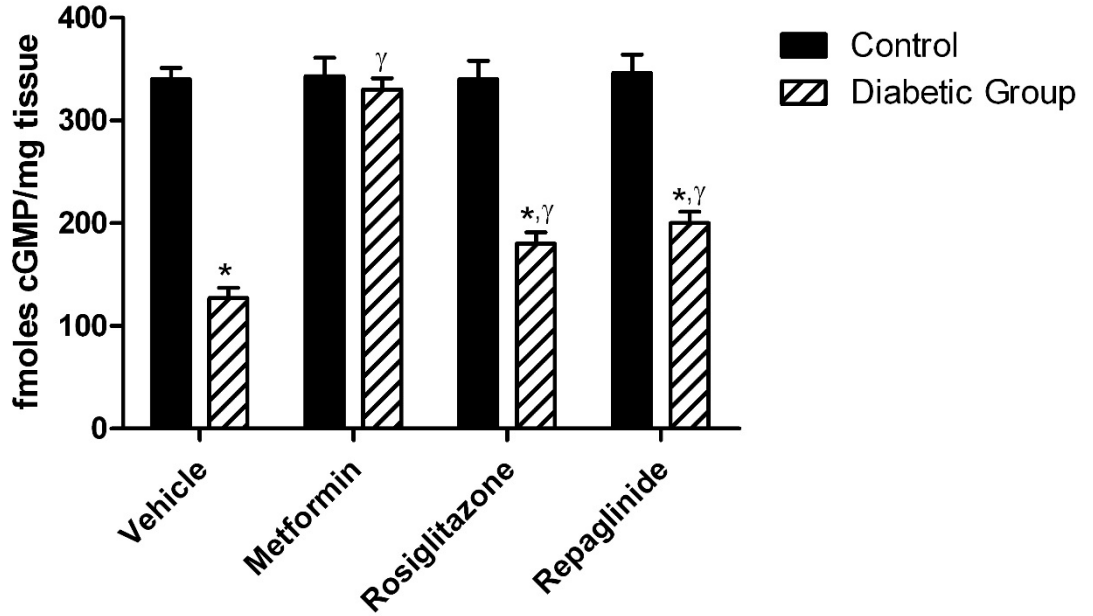
Grafik 2 . Diyabetik tavşan aort halkalarında Ach-stimüle gevşeme(içi dolu kareler). Kontrol grubu aort halkalarında Ach-stimüle gevşeme(boş halkalar). Diyabet+Metformin (boş üçgenler). Diyabet+Rosiglitazon (içi dolu üçgenler). Diyabet+Repaglinid(boş kareler). Her değer \pm SEM , n=6 hayvan, *bütün gruplar için $p < 0.05$

Diyabetik tavşan aort halkası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sodyum nitroprussid (SNP) stimülasyonuna bağlı gevşemelerde belirgin bir farklılık gözlenmiştir (Grafik 3). Diyabetik tavşanlarda aortta SNP stimülasyonuna bağlı gevşemenin bozulması Metformin (150 mg/kg/gün), Rosiglitazon (3 mg/kg/gün) ve Repaglinid (0,3 mg/kg/gün) ile tersine çevrildi. Diyabetik tavşanların aort halkalarındaki bozulan gevşemeler metformin tarafından kontrol grubu seviyelerine kadar tersine çevrildi. Burada kontrol grubu ve diyabet+metformin grubunda belirgin bir farklılık yoktur. Repaglinid ve Rosiglitazon tedavisinde de aort halkalarındaki bozulmalar tersine çevrilmesine rağmen ikisi de Metformin kadar etkili olmamıştır



Grafik 3 . Diyabetik tavşan aort halkalarında SNP-stimüle gevşeme(içi dolu kareler). Kontrol grubu aort halkalarında Ach-stimüle gevşeme(boş halkalar). Diyabet+Metformin (boş üçgenler). Diyabet+Rosiglitazon (içi dolu üçgenler). Diyabet+Repaglinid(boş kareler). Her değer \pm SEM , n=6 hayvan, *bütün gruplar için $p < 0.05$

Ach ve SNP'ye bağılı gevşeme cevabındaki cGMP oluşumunun bozulmasındaki benzerlik, diyabetik aortadaki gevşemenin azalmasına diğere yolaklardan ziyade nitrik oksit-cGMP yolağındaki bozulmadan ötürü olduğunu pekiştirmektedir. Metformin, Repaglinid ve Rosiglitazon ile devam eden 3 aylık tedavinin sonunda diyabet+metformin, diyabet+rosiglitazon, diyabet+repaglinid gruplarında ölçülen cGMP seviyeleri diyabet grubuyla karşılaştırıldığında oldukça yüksek çıkmıştır. Diyabet+rosiglitazon ve diyabet+repaglinid gruplarında ölçülen sGMP seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük çıkmıştır. Ancak diyabet+metformin grubu ve kontrol grubu arasında belirgin bir farklılık yoktur (Grafik 4).



Grafik 4. Diyabetik tavşan ve kontrol grubu aort halkalarında metformin,rosiglitazon ve repaglinid'in cGMP üzerine etkileri. Her değer ortalama \pm SEM,n=6

* $p < 0.05$ Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardır

^{*,γ} $p < 0.05$ Kontrol grubu ve tedavi olmamış diyabetik gruba göre anlamlı farklılık vardır

^γ $p < 0.05$ Tedavi olmamış diyabetik gruba göre anlamlı farklılık vardır

5.TARTIŞMA

Diyabette endotel disfonksiyonun (ED) patogenezi karmaşık bir süreçtir. Asıl olarak yağ asitleri etkileri ve hem endotelyal nitrik oksit sentaz aktivitesi ve hem de mitokondriyal fonksiyonun ayrılmasındaki insülin direncine bağlıdır. Protein kinaz C (PKC), poliol, heksosamin ve nüklear faktör kappa B yolları ED'nin şiddetlenmesine de yol açan oksidatif stres tarafından aktive edilir (47). Normal endotelial fonksiyon bozulduğu zaman monositlerin, plateletlerin adezyonları artmakta, proinflatuar ve pro-trombotik faktörlerin sentezi artmakta, oksidatif stress artmakta ve damarda uygunsuz kasılma ve gevşemeler meydana gelmektedir. Endotelial disfonksiyon hem Tip 1 hem de Tip 2 Diyabet, obezite, hipertansiyonu olan hastalarda gözlenmekte ve aterosklerozis ile kardiyovasküler hastalıkları önlemek için önemli bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır (48).

Bu bağlamda çalışmada metformin, rosiglitazon ve repaglinid ile diyabet tedavisi yapılan hayvanlarda damar yanıtlarını inceleyerek bu antidiyabetik ajanların endotel fonksiyonunu koruyucu özellikleri olup olmadığını araştırdık. Kullandığımız her üç antidiyabetik ajan da tedavi almayan diyabetik hayvanlarla kıyaslandığında anlamlı bir endotel fonksiyonu koruyucu etki meydana getirdi. Bu ilaçlar arasında gevşeme fonksiyonları bozukluğunu en iyi iyileştirenin metformin olduğu gözlemlendi. Bu antidiyabetik ajanların ACh ve SNP'ye olan gevşeme cevabını maksimal derecede artırdığını gösterdik. Dokuda yaptığımız cGMP ölçümleri her üç ajanın da etkilerinin en azından bir kısmını NO/cGMP yolağı üzerinden gösterdiğini ortaya koymuştur. Metforminin makrovasküler komplikasyonları azalttığına dair birçok çalışma bulunmasına rağmen (49) (50) , bu etkinin mekanizmasına dair fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalar genellikle endotel hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinin ne kadar azaltığına odaklanmakta, bu da çalışmamızın endotelin fonksiyonunu direk olarak göstermesinin önemini bir kat daha artırmaktadır. Çalışmalarda metformin için speküle edilen olası mekanizma artan cGMP üretiminin vazodilatasyona neden olması ve kemotaksis ve trombosit agregasyonu engellemesi şeklindedir (51). Bizim çalışmamızda antidiyabetik uygulaması ile dokularda yükselen cGMP seviyesi direkt olarak gösterilmiş, ayrıca başta metformin olmak üzere kullanılan

antidiyabetiklerin damarın nitrik oksite verdiği yanıtı da iyileştirdiği gösterilmiştir.

Katakam ve arkadaşları metforminin insülin duyarlılığını artırdığını ve hepatik glukoz çıkışını azalttığını tespit etmişlerdir. Çalışmalarına göre *in-vivo* ve *in-vitro* ortamda, metformin tedavisi, fruktozla beslenen ratlarda, insülin direnci modelinde endotele bağlı vazodilatatör asetilkolinin *in vitro* vasküler yanıtını iyileştirmiştir (52). Tip 2 diyabet hastalarının herhangi bir klinik bulgu ortaya çıkmadan önce oksidatif stres ve kronik inflamasyona maruz kaldıkları bilinmektedir (53). Saroretto ve arkadaşlarına göre metformin eNOS ifadesinde herhangi bir değişiklik yapmadan nitrik oksit sentaz aktiviteni artırmıştır ki bu STZ diyabetik ratlarda mikrovasküler reaktiviteyi artırmaya katkıda bulunabilir (54). Ayrıca bu çalışma metformin tedavisinin oksidatif stresi azalttığını göstermiştir (55). Bizim çalışmamızda metformin hem endotel bağımlı hem de endotel bağımsız gevşeme fonksiyonunu diğer antidiyabetiklere göre anlamlı derecede daha fazla iyileştirmiş, bunu da NO/cGMP yolağı üzerinden gerçekleştirmiştir.

Rosiglitazon tıpkı peroksizom proliferasyon-aktive reseptör γ (PPAR γ) gibi davranıp insülin direncini artırır ve serbest yağ asidi (SYA) düzeyini düşürür. Bu rosiglitazonun endotelyal fonksiyonu geliştirdiğini ve tip 2 diyabet hastalarında nitrik oksit salınımını artırdığını gösterir (56). Ayrıca rosiglitazonun hayvanlarda endotel-bağımlı vasküler fonksiyonu artırdığı da ifade edildi (57). Lu X ve arkadaşları (58) da endotelyal fonksiyonların iyileştiğini bildirmiştir ancak rosiglitazon tedavisi damar duvarının değişen mekanik özelliklerini geriye döndürmemiştir. Rosiglitazon serbest yağ asidine bağlı endotelyal bozukluğu önler ve damarlarda anti-inflamatuar ve antioksidatif etkileri sergiler (59)(60). Bu çalışmalara paralel şekilde Jin ve ark. (61) vasküler endotelyal hücre hasarı modeli kullanarak yaptıkları çalışmada pioglitazonun diyabet ve insülin direncine bağlı olarak gelişen endotel hasarını göre döndürdüğünü göstermişlerdir. Araştırmacılar ayrıca bu meydana gelen etkinin nitrik oksit aracılı olduğunu da ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda literatürdeki benzer çalışmalarını destekler şekilde 3 aylık rosiglitazon tedavisinin, vasküler fonksiyonu iyileştirdiği ve cGMP düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Yani rosiglitazon endotel koruyucu etkisini NO/cGMP yolağı üzerinden meydana getiriyor gibi görünmektedir.

Repaglinid kısa etkili bir meglitid grubuna ait bir glibenklamiddir. Yemek sonrası hipergliseminin prooksidatif etkisinin aterogeneze aktif olarak katkıda bulunduğu bilinmektedir. Repaglinid yemekle ilgili erken insülin salınımını seçici olarak artırır ve bu yemek sonrası hipergliseminin daha iyi kontrol ile sonuçlanabilir. Bu repaglinidin anti hiperglisemik etki gücünün sülfonilüre insülin sekretogogları ile benzer olduğunu göstermiştir (62). Akut hiperglisemi serbest radikal oluşumunu tetikleyebilir, bu durum da NO'nin başka yollara yönlendirerek hücreler tarafından kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Manzella ve arkadaşları repaglinid tedavisinin yemek sonrası glukoz seviyelerini iyi kontrol ettiğini, brakiyal reaktiviteyi iyileştirdiğini ve oksidatif stres işaretlerini azalttığını bildirmiştir. Repaglinidin ana etkisi NO tarafından kontrol edilmektedir. Repaglinidin endotel fonksiyon düzenlenmesi üzerine yararlı etkisi NO inhibitörlerine engellendiği belirtilmiştir (63). Bizim çalışmamız repaglinidin endotel fonksiyonunu iyileştirici etkisinin metformin kadar olmasa da var olduğu ve cGMP düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Yani repaglinid de rosiglitazon ve metformin gibi endotel koruyucu etkisini NO/cGMP yolu üzerinden göstermektedir.

Çalışmamızdaki potansiyel bir sınırlama inflamasyonu (CRP, interlökin-6, tümör nekrosis faktör- α ve fibrinojen) ve endotelial bozulmayı (von Willebrand faktör, doku plazminojen aktivatör) gösteren markerlerin eksikliği olabilir. İnflamasyon ve endotel bozukluk markerlerinin sonuçlarımızı etkilediği kesin değildir.

Bildiğimiz kadarıyla, bizim çalışmamız endotel bozukluk üzerinde metforminin repaglinid ve rosiglitazondan daha etkin olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Eriksson ve ark. (64) 2012 yılında koroner arter endotel hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada, insülin, metformin, rozuvastatin ve pioglitazon'un apoptozisi engellediği ve DNA hasarını geri çevirdiğine dair bir çalışma yapmış ve tüm bu ajanları etkin bulmuş olmalarına rağmen, ajanların birbirine olan üstünlüğüne dair bir karşılaştırma yapmamışlardır. Bu alanda yapılan çalışmalar genellikle ya ajanların tek başlarına kardiyovasküler komplikasyonları önleme güçleri üzerine ya da in-vitro endotel hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine odaklanmaktadır. Bu yüzden bizim *in-vivo* ilaç uygulamalarının etkinliklerini, direkt damar yanıtı olarak değerlendirdiğimiz çalışmamız literatürde farklı bir yerde durmaktadır.

Sonuçlar;

- Alloksan ile indüklenmiş diyabet modeli tavşanlarda kullanılabilir en uygun diyabet modeli olup, model literatürde tarif edildiği şekli ile uyguladığında kan şekeri ve kolesterol düzeylerinde yükselme meydana getirmekte ve diyabeti uygun şekilde taklit etmektedir. Çalışmamızda diyabet grubunda endotel fonksiyonlarının bozulduğunun gösterilmesi, bu modelin diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarının araştırılmasında kullanılabilir uygun bir model olduğunu göstermektedir.
- Diyabet grubunda serum kan şekeri seviyeleri zamana bağlı olarak artış gösterirken, her üç antidiyabet ajan kullanıldıkları dozlarda uygun bir kan şekeri regülasyonu sağlamış ve kan şekeri seviyelerini kontrol grubu düzeyinde tutmuşlardır.
- KCl kasılma yanıtları yönünden gruplar arasında hiç bir fark gözlenmemiştir. Bu durum dokuların benzer ölçülerde ve uygun şekilde alındığını, dokuların canlılıkları ve fonksiyonellikleri yönünden bir problem olmadığını göstermektedir.
- Asetil Kolin ile gevşeme yanıtları incelendiğinde, diyabetin damar gevşeme yanıtlarını oldukça olumsuz etkilediği, antidiyabetik tedavinin bu fonksiyon bozukluğunu geri çevirdiği, bunu da en iyi metformin tedavisinin yaptığı gözlenmiştir.
- SNP ile gevşeme yanıtları incelendiğinde ise asetil koline benzer şekilde antidiyabetiklerin damar gevşeme yanıtlarını anlamlı şekilde düzelttiği, metforminin diğer iki antidiyabetikten daha farklı şekilde gevşeme yanıtlarını kontrol düzeylerine getirdiği görülmüştür.
- Diyabet oluşumu ile birlikte dokuda cGMP miktarı anlamlı şekilde düşmektedir. Bu düşüşü her üç antidiyabetik de azaltmış olmasına rağmen

rosiglitazon ve repaglinid birbirinden farklı olmamak üzere kısmi bir engelleme yaparken, metformin grubunda cGMP miktarlarının kontrolle aynı olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, diyabet özellikle vasküler komplikasyonları ile hem hasta yaşam kalitesi olumsuz yönde etkileyen hem de ülke ekonomisine büyük yükler getiren bir hastalıktır. Çalışmamızda açık şekilde gösterdiğimiz üzere kan şekeri regülasyonunun düzenli şekilde yapılması vasküler fonksiyonların korunacağı anlamına gelmemektedir. Bu bağlamda metformin, diğer antidiyabetik ilaçlardan farklı şekilde endotel fonksiyonunu olumlu yönde korumakta ve potansiyel komplikasyon riskini en aza indirmektedir. Çalışmamızda bu koruyucu etkiyi NO/cGMP yolağı üzerinden meydana getirdiğı ve endotel gevşeme yanıtlarını koruduğı ortaya konmuştur. Bu etkiye katkı sağlayan başka mekanizmalar olup olmadığının ortaya konabilmesi için, bu mekanizmaları da hedefleyen ileri araştırmalara gereksinim vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Gümüş E, Satman I, Yetkin İ, Hatun Ş, Çakır B. Türkiye Diyabet Programı 1. 2015.
2. Demirtaş A, Akbayrak N. Tip 2 Diabetes mellituslu hastaların hastalıklarını kabullenme ve uyum kriterlerinin belirlenmesi. *Anatolian Journal o Clinical Investigation*. 2009; 3(1): 10-18
3. International Diabetes Federation, About Diabetes (Çevirimiçi) <http://www.worlddiabetesday.org>, 20 Ağustos 2010
4. World Health Organization, Media Center, Diabetes (Çevirimiçi) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>, Ağustos 2011
5. Inzucchi S, Bergenstal R, Fonseca V, Gregg E. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):62-9.
6. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T Endokrinoloji, İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S, İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara, s. 2279-2232; 2003.
7. Ozata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet İstanbul Medikal Yayıncılık 1.Baskı 2006 s 284-290
8. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1): 36-46
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31(1):12- 54
10. Bahçeci M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar. İstanbul, Yılmaz T. Bahçeci M. Diabetes mellitusun modern tedavisi. Büyükbeşe matbaacılık, 2003; 35-54
11. Özcan Ş. Oral Antidiyabetik tedavisinin yönetimi. İstanbul, Erdoğan S. Diyabet hemşireliği. Tavaslı Matbaacılık:Yüce Yayım, 2002:56-66
12. Karakoç A, Konca C. Diabetes Mellitus'ta insülin tedavisi. *Mised*. 2010;23:14-18
13. Özcan Ş. İnsülin tedavisinin yönetimi. İstanbul, Erdoğan S. Diyabet hemşireliği. Tavaslı Matbaacılık:Yüce Yayım, 2002:39-54
14. İnci H. Tip 2 Diyabet hastalarında kan urik asit düzeyi ile idrar albumin atılımı düzeyi arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi. Sivas 2007. S 1-16

15. Diabetes mellitus tedavisinde yenilikler. Çağ Tıp Merkezi, Ankara s:55-77. 1996.
16. Carbohydrate metabolism disorders in: Merck manuel of diagnosis and therapy. Ed. Berkow, R. Merck Co. Inc., New Jersey.1992.
17. Klein R. Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy. III. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 or more years. Arch Ophtalmol 1984;102:527-32.
18. Gürlek, A. : Hipoglisemiler, Derleyenler : İliçin, G., Ünal, S., Biberoglu, S. , Akalın , S. , Süleymanlar, G. : Temel İç Hastalıkları , Ankara ,Güneş Kitabevi ,1997,
19. Turner R C., Milns H., Neil H A W., Stratton I M., Manley S E., Matthews D R., Holman R R.: Risk Factors Coronary Artery in Non-İnsulin Dependent Diabetes Mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ. 1998, 316(7134): s 823-828.
20. Özcan Ş. Kronik komplikasyonları. İstanbul, Erdoğan S. Diyabet Hemşireliği.Tavaslı Matbaacılık:Yüce Yayım, 2002:105-116
21. Simmons, D.A. (1994). Pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Kahn, C.R., Weir, G.C. (eds). Joslin's Diabetes Mellitus (13th ed). Lea&Febiger, Philadelphia.
22. Trasy, D., Freeman,R. (1994). The nervous system and diabetes mellitus In: Kahn, C.R., Weir, G.C. (eds). Joslin's Diabetes Mellitus (13th ed). Lea&Febiger, Philadelphia.
23. Satma, I., Omer, B., Tutuncu, Y., ve ark., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults, Eur J Epidemiol, 28(2), 80-169, 2013.
24. Khanolkar, MP., Bain, SC., Stephens, JW., The diabetic foot. Q J Med., 101, 685–95, 2008.
25. Frykberg, RG., Lavery, LA., Pham, H., Harvey, C., Harkless, L., Veves, A., Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration, Diabetes Care. 21(10), 1714–19, 1999.
26. Boström, E., Isaksson, U., Lundman, B., Graneheim, U.H., Hörnsten, A. (2014). Interaction between diabetes specialist nurses and patients during

- group sessions about self-management in type 2 diabetes. *Patient Educ Couns.* 94(2). 187-92.
27. Bağrıaık N. Diabetes Mellitus sınıflandırılması, diabetteki metabolik bozukluklar ile klinik arasındaki ilişkiler. *Türk Diyabet Yıllığı* 1983; 13(5): 1-14.
28. Wayne Katon MD, Michael Von Korff ScD, Elizabeth Lin MD, et al. Improving primary care treatment of depression among patients with diabetes mellitus: the design of the Pathways Study. *General Hospital Psychiatry* 2003; 25: 158-168.
29. Campbell İW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *The British Journal of Cardiology* 2000; 7: 625-631.
30. Baba S. Double-blind randomized control study with gliclazide *Clin Eva* 1983; 11(1): 51-94.
31. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, et al. In-vitro and in-vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications* 2000; 14:201-206.
32. Golay A, Broquet C, Chabot V, et al. Effets métaboliques du gliclazide chez le diabétique de type II. Étude par calorimétrie indirect. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 114(8):261-264.
33. Güler E, Korkmaz A, Gönç N, ark. Diyabetin kronik komplikasyonlarının Etiyopatogenezi; Retinopati, noropati. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18(1):92-108.
34. Çorakçı A, Azal Ö. Diabetes Mellitus'ta Oral Ajan Tedavisi. İmamoğlu Ő (editör). *Diabetes Mellitus* 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009; 138-75.
35. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2007; 44: 127-153.
36. Salihli M. Troglitazon'un rat aortasında bazı direkt farmakolojik etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, 1999.
37. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:541-549.

38. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 157–167.
39. Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 185–210.
40. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 81–98.
41. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 531–539.
42. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*.2000; 49: 2063–2069.
43. Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, 2006; 275-343.
44. Zoralı F. Streptozotosin-diyabetik sıçanlarda oksidatif stres ve vasküler reaktivite üzerinde tek başına ve insülin ile kombine halde uygulanan A vitamini tedavisinin etkileri. Yüksek Lisans tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
45. Porker JC. Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002; 54: 1173-1197.
46. Akalın A, Kebapçı N, Ertürk E. *Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus*. İmamoğlu Ş (editör). *Diabetes Mellitus* 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009; 254-82.
47. Hamilton SJ, Chew GT, Watts GF. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 89-102
48. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:46–56. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease:

- endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:46–56.
49. Griffin SJ(1)(2), Leaver JK(3), Irving GJ(3). Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1620-1629.
50. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101.
51. Levine TB, Levine AB. 2006. The endothelium and nitric oxide In: Levine TB. *Metabolic syndrome and cardiovascular disease*, 1st edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, pp. 175-6.
52. Katakam PV, Ujhelyi MR, Hoenig M, Miller AW. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats. *Hypertension* 2000; 35: 108–12
53. Shurtz-Swirski R, Sela S, Herskovits AT, Shasha SM, Shapiro G, Nasser L, Kristal B. Involvement of polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2001; 24: 104-10.
54. Sartoretto JL, Melo GA, Carvalho MH, Nigro D, Passaglia RT, Scavone C, Cuman RK, Fortes ZB. Metformin treatment restores the altered microvascular reactivity in neonatal streptozotocin-induced diabetic rats increasing NOS activity, but not NOS expression. *Life Sciences* 2005; 77: 2676–89
55. Rösen P, Wiernsperger NF. Metformin delays the manifestation of diabetes and vascular dysfunction in Goto-Kakizaki rats by reduction of mitochondrial oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 323-30.
56. Laughlin MH, Turk JR, Schrage WG, Woodman CR, Price EM. *J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 1307-12
57. Oltman CL, Davidson EP, Coppey LJ, Kleinschmidt TL, Lund DD, Adebara ET, Yorek MA. Vascular and neural dysfunction in Zucker diabetic fatty rats: a difficult condition to reverse. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 64-74

58. Lu X, Guo X, Karathanasis SK, Zimmerman KM, Onyia JE, Peterson RG, Kassab GS. Rosiglitazone reverses endothelial dysfunction but not remodeling of femoral artery in Zucker diabetic fatty rats. Cardiovasc Diabetol 2010;19: 9-19
59. Mohanty P, Aljada, A, Ghanim, H. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2728-35.
60. Tao L(1), Liu HR, Gao E, Teng ZP, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL, Batinic-Haberle I, Willette RN, Ohlstein EH, Yue TL. Antioxidative, antinitrative, and vasculoprotective effects of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist in hypercholesterolemia. Circulation 2003; 108: 2805-11.
61. Jin J, Zeng H, Yang O, Kong J. The endothelial protective effects of pioglitazone on insulin resistance in endothelial cells. Clin Lab. 2014;60(7):1129-34.
62. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2001; 61: 1625–60.
63. Schmoelzer I, Wascher TC. Effect of repaglinide on endothelial dysfunction during a glucose tolerance test in subjects with impaired glucose tolerance. Cardiovasc Diabetol 2006; 10: 5-9.
64. Eriksson L(1), Erdogdu O, Nyström T, Zhang Q, Sjöholm Å. Effects of some anti-diabetic and cardioprotective agents on proliferation and apoptosis of human coronary artery endothelial cells. Cardiovasc Diabetol. 2012 Mar 21;11:27. doi: 10.1186/1475-2840-11-27.

7.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Merve TAŞ
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-1991
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Eczanesi, Sivas
E-posta Adresi	eczmervetas@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Fen Lisesi, 2009
Lisans	İnönü Üniversitesi, 2014
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 2018
Ünvan	Eczacı

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi Eczacı, 2015-