



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE İNDÜKLENEN DİABETES
MELLİTUS'TA OLEUROPEİNİN PROFLAKTİK ETKİLERİ
ÜZERİNE PATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
İNCELEMELER**

Ceren DÜDEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LABORATUVAR VE DENEY HAYVANLARI (DİSİPLİNLERARASI)
ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN

BURDUR-2019

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE İNDÜKLENEN DİABETES
MELLİTUS'TA OLEUROPEİNİN PROFLAKTİK ETKİLERİ
ÜZERİNE PATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
İNCELEMELER**

Ceren DÜDEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LABORATUVAR VE DENEY HAYVANLARI DİSİPLİNLER ARASI
ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0504-YL-18 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2019

KABUL ve ONAY

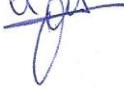
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Ceren DÜDEK tarafından *Prof. Dr. Özlem ÖZMEN* yönetiminde hazırlanan *Streptozotosin ile İndüklenen Diabetes mellitus'ta Oleuropeinin Proflaktik Etkileri Üzerine Patolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Laboratuvar ve Deney Hayvanları Disiplinler Arası Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 14/01/2019


Prof. Dr. Özlem ÖZMEN
MAKÜ Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Başkan



Prof. Dr. Asım KART
MAKÜ Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı

Jüri



Doç. Dr. Ahmet AYDOĞAN
ÇÜ Ceyhan Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Jüri



ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 18. 01/2019 Tarih ve 3 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU

Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve uyarıları ile beni yönlendiren, tezimin oluşturulmasında ve her aşamasında bilgi birikimini, tecrübe ve görüşlerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e,


Araştırmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen meslektaşım Uzm. Vet. Hek. Hüseyin DOLU'ya, araştırma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Uzm. Biyolog Dilnur İLERİ'ye çalışmamın deney aşamasında verdiği emeklerden dolayı meslektaşım Vet. Hek. Orçun SAV'a, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yön veren hocam Sayın Doç. Dr. Zafer ÖZYILDIZ'a, değerli zamanını ve tecrübelerini paylaşan hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Volkan İPEK'e, eğitim ve öğretim hayatımda maddi manevi desteğini esirgemeyen, tüm zorluklarda her zaman arkamda olan aileme, teşekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

“Streptozotosin ile İndüklenen Diabetes mellitus’ta Oleuropeinin Proflaktik Etkileri Üzerine Patolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu Prof. Dr. Özlem ÖZMEN danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Ceren DÜDEK


14.01.2019

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetin Tarihçesi	2
2.2. Normal İnsülin Fizyolojisi ve Glikoz Dengesi	3
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Tip 1 Diyabetin Patogenezi	6
2.5. Tip 2 Diyabetin Patogenezi	7
2.6. Diyabetin Diğer Spesifik Tipleri	10
2.7. Gestasyonel Diyabet	10
2.8. Diyabetin Tanı Kriterleri	11
2.9. Oksidatif Stres ve Diyabet	12
2.10. Diyabette Komplikasyonlar	13
2.11. Diyabetin Tedavisi	13
2.11.1. Tip 1 Diyabetin Farmakolojik Tedavisi	13
2.11.2. Tip 2 Diyabetin Farmakolojik Tedavisi	14
2.11.3. Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkiler	15
2.12. Zeytin Yaprağı ve Oleuropein	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Deney Modeli Oluşturma	17
3.2. Histopatolojik İnceleme	21
3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme	22
3.4. Elisa Yöntemi	23
3.5. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Klinik Bulgular	25
4.2. Nekropsi Bulguları	25
4.3. Histopatolojik Bulgular	27
4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular	29
4.4.1. İnsülin İmmunohistokimya Bulguları	29
4.4.2. Glukagon İmmunohistokimya Bulguları	32
4.4.3. İnsülin Reseptör İmmunohistokimya Bulguları	34
4.5. İstatistiksel Bulgular	37
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	47

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Çizgili kasta, yağ dokusunda ve karaciğerde insülinin metabolik etkileri.	4
Şekil 2.2.	Tip 2 DM'de β hücre disfonksiyonu ve insülin direnci gelişimi.	9
Şekil 3.1.	Deney gruplarının barındırılması.	18
Şekil 3.2.	Farelere oral gavaj yoluyla oleuropein verilmesi.	18
Şekil 3.3.	Farelere intraperitoneal yolla streptozotosin enjekte edilerek diyabet modeli oluşturulması.	19
Şekil 3.4.	Nekropsi öncesi inhalasyon anestezisi uygulaması.	19
Şekil 3.5.	Nekropsi yapılan farelerden pankreas, idrar ve kan örneklerinin toplanması.	20
Şekil 3.6.	Kan şekeri ölçüm cihazıyla glikoz oranı ölçülmesi.	20
Şekil 3.7.	Doku örneklerin %10'luk tamponlu formaldehitte tespit edilmesi.	21
Şekil 3.8.	Tespit olmuş pankreas dokularının trimlenip takip kasetlerine alınması.	22
Şekil 3.9.	Plazma insülin düzeyi sonuçlarının Elisa cihazında okunması.	23
Şekil 4.1.	STZ uygulamasından 24 saat sonra idrar stikleriyle yapılan glikozüri değerlendirmesi (STZ verilen gruplarda kahverengi renk değişimleri glikoz pozitif reaksiyon (oklar)).	25
Şekil 4.2.	STZ verilen gruptaki farelerin nekropsi sırasında glikozüri açısından değerlendirilmesi.	26
Şekil 4.3.	STZ uygulanan farelerin pankreasındaki hiperemik alanlar (oklar).	26
Şekil 4.4.	Kontrol grubundaki bir farenin normal görünümdeki pankreası, HE, Bar=50 μ m.	27
Şekil 4.5.	Oleuropein verilen gruptaki bir farenin pankreasının normal mikroskopik görünümü, HE, Bar=50 μ m.	28
Şekil 4.6.	STZ verilen bir farenin pankreasının histopatolojik görünümü, belirgin hiperemi (ok başları), hücrelerde vakuoler dejenerasyonlar (siyah ok) ve nekrozlar (beyaz ok), HE, Bar=50 μ m	28
Şekil 4.7.	STZ+OLE verilen gruptaki bir farenin pankreasının normale çok yakın mikroskopik görünümü, HE, Bar=50 μ m.	29
Şekil 4.8.	Kontrol grubundaki bir farenin normal Langerhans adacıklarında belirgin insülin immunoekspresyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Bar=50 μ m.	30
Şekil 4.9.	OLE grubundaki bir farenin normal Langerhans adacıklarında şiddetli insülin ekspresyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Bar=50 μ m.	30
Şekil 4.10.	STZ grubundaki bir farenin Langerhans adacıklarında belirgin şekilde azalmış insülin reaksiyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Bar=50 μ m.	31
Şekil 4.11.	STZ+OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacıklarında STZ grubuna göre artmış insülin ekspresyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Bar=50 μ m.	31

Şekil 4.12.	Kontrol grubundaki bir farenin Langerhans adacığındaki periferal bölgede yoğunlaşan hücrelerde belirgin glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	32
Şekil 4.13.	OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacığındaki belirgin glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	33
Şekil 4.14.	STZ grubundaki bir farenin Langerhans adacığında artmış glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	33
Şekil 4.15.	STZ+OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacığında STZ grubuna göre azalmış glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	34
Şekil 4.16.	Kontrol grubundaki bir farenin Langerhans adacığındaki insülin reseptör immunoreaksiyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	35
Şekil 4.17.	OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacığındaki insülin reseptör immunoreaksiyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	35
Şekil 4.18.	STZ grubundaki bir farenin azalmış insülin reseptör ekspresyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	36
Şekil 4.19.	STZ+OLE grubundaki bir farenin pankreasında STZ grubuna göre artmış insülin reseptör ekspresyonu, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.	36

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	İnsülinin etki şekilleri.	4
Tablo 2.2.	Glisemik bozuklukların etiyolojik klasifikasyonu.	5
Tablo 2.3.	Diyabet tanı kriterleri.	11
Tablo 2.4.	Diyabette komplikasyonlar.	13
Tablo 3.1.	Deney grupları ve uygulanan işlemler.	17
Tablo 4.1.	Kan insülin ve glikoz değerlerinin istatistik sonuçları.	37



SİMGELER ve KISALTMALAR

%	: Yüzde
/	: Oran
µm	: Mikrometre
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
Anti-GAD	: Glutamik Asid Dekarboksilaza Karşı Antikorlar
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
°C	: Santigrad Derece
DAB	: 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride
dL	: Desilitre
DM	: Diabetes mellitus
g	: Gram
GADA	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HbA _{1C}	: Glikozillenmiş Hemoglobin
HE	: Hematoksilen Eozin
IA-2	: Anti Tirozin Fosfataz Antikoru
IA-2β	: Anti Fogrin Antikoru
IAA	: İnsülin Otoantikoru
ICA	: Adacık Hücre Sitoplazmik Antikoru
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
MS	: Milattan sonra
ng	: Nanogram
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OLE	: Oleuropein
PBS	: Fosfat Tamponlu Solüsyon
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SD	: Standart Sapma
STZ	: Streptozotosin
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Streptozotosin ile İndüklenen Diabetes Mellitus'ta Oleuropeinin Profilaktik Etkileri Üzerine Patolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler

Diabetes Mellitus (DM); bozulmuş glikoz toleransı veya insülin eksikliğiyle karakterize en yaygın görülen endokrin bozukluktur. Diyabet hastaları hayatları boyunca insülin ya da antidiyabetik ilaç kullanmak zorundadır. İnsülin enjeksiyonlarının uygulama zorluğu oral antidiyabetik kullanımlarına olan ilgiyi artırmıştır. Antioksidan özellik taşıyan bitkilerin, diyabetin oksidatif etkilerini azalttığı yönünde çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bunlar arasında zeytin yaprağının bileşenlerinden biri olan oleuropeinin antioksidan özelliğe sahip olduğuyla ilgili görüşler vardır. Bu çalışmanın amacı; farelerde streptozotosinle deneysel olarak oluşturulan diyabet modelinde oleuropeinin etkilerinin incelenmesidir. Çalışmada toplamda 40 fare 10'ar hayvandan oluşan 4 gruba ayrılmış ve bir ay süreyle oleuropein oral gavaj yoluyla verilip ardından diyabet oluşturuldu. Streptozotosin uygulamasından 5 gün sonra tüm fareler ötenazi uygulanarak idrar, kan ve pankreas örnekleri toplandı. Serum örneklerinde insülin ve glikoz düzeyleri, idrarda glikozüri varlığı incelendi. Pankreas örnekleri ise histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirildi. Streptozotosin uygulaması serum örneklerinde insülin düzeylerinde düşüş, glikoz düzeylerinde ise artışa ve idrarda ise glikozüriye sebep olduğu gözlemlendi. Pankreas örneklerinin histopatolojik incelemesinde streptozotosin uygulamasının hiperemi, Langerhans adacıklarındaki hücrelerde vakuoler dejenerasyon ve küçük nekrozlara yol açtığı gözlemlendi. İmmunohistokimyasal değerlendirmede streptozotosinin insülin ve insülin reseptör aktivitesinde azalma, glukagon ekspresyonlarında artışa sebep olduğu gözlemlendi. Oleuropeinin hem biyokimyasal hem de patolojik bulgularda düzelmeye sebep olduğu görüldü. Bu çalışma oleuropeinin diyabetin profilaksisinde etkili olduğunu gösterdi.

* Bu çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 0504-YL-18).

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, İmmunohistokimya, Oleuropein, Patoloji, Profilaksi,.

ABSTRACT

Pathological and Immunohistochemical Investigations on the Prophylactic Effects of Oleuropein in Streptozotocin Induced Diabetes mellitus

Diabetes Mellitus (DM); the most common endocrine disorder characterized by impaired glucose tolerance or insulin deficiency. patients with Diabetes have to use insulin or antidiabetic drugs throughout their lives. The difficulty of administration of insulin injections increased the interest in oral antidiabetic use. There are several studies that suggest that antioxidant plants reduce the oxidative effects of diabetes. Among these, oleuropein, which is one of the components of olive leaf, has an antioxidant property. The aim of this study was to investigate the effects of oleuropein in experimentally induced diabetes with streptozotocin in mice. In the study, 40 mice were divided into 4 groups of 10 animals each and oleuropein was administered by oral gavage for one month and then diabetes was induced. Five days after the administration of streptozotocin, all mice were euthanized and urine, blood and pancreas samples were collected. Insulin and glucose levels in serum and presence of glycosuria in urine samples were investigated. Pancreas samples were evaluated histopathologically and immunohistochemically. Streptozotocin administration was shown to decrease insulin and increase in glucose levels in serum samples, and glycosuria in urine. Histopathological examination of pancreas samples showed that streptozotocin administration caused to hyperemia, vacuolar degeneration and small necrosis in Langerhans islets. Immunohistochemical evaluation showed that streptozotocin caused decreased in insulin and insulin receptor and increased glucagon expression. Oleuropein was observed to cause improvement in both biochemical and pathological findings. This study showed that oleuropein is effective in the prophylaxis of diabetes.

*This study was supported by scientific Projects Commission of University of Mehmet Akif Ersoy (Project number: 0504-YL-18).

Key words: Diabetes mellitus, Immunohistochemistry, Oleuropein, Pathology, Prophylaxis.

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin salınımında, insülin etkisinde veya her ikisinde oluşan bozukluklar sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalarla şekillenen kronik ve hiperglisemik bir hastalıktır. Susama, sık idrara çıkma, görmede bulanıklık, kilo kaybı gibi karakteristik bulguları olan bu hastalık tedavi edilmediği takdirde koma ve ölüm gibi ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Patolojik değişiklere sebep olan hiperglisemi hastalık teşhisinden yıllar önce var olabilir (Bennet ve Knowler, 2005). Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle göz, böbrekler, sinir sistemi ve kalbi etkileyen mikrovasküler hasarlar oluşturmakta ve hepsi birlikte makrovasküler hastalık riskini artırmaktadır (Alberti ve Zimmet, 2011). Dünya çapında yaygın bir hastalık olan diyabet insanlarda olduğu kadar hayvanlarda da görülmektedir. DM bilinen en eski hastalıklardan olmakla birlikte, endokrin bozukluklar içerisinde en yaygın görülen hastalıklar arasında yer almaktadır (Topsakal ve Özmen, 2016). Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) elde ettiği istatistiklerde; dünya çapında 20-79 yaş arası 415 milyon yetişkin diyabet hastası var iken 318 milyon yetişkinde bozulmuş glikoz toleransının mevcut olduğu saptanmıştır. Oranlardaki bu artış durdurulamaz ise 2040 yılında 642 milyon insanın bu hastalıkla yaşayacağı tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation, 2015).

2. GENEL BİLGİLER

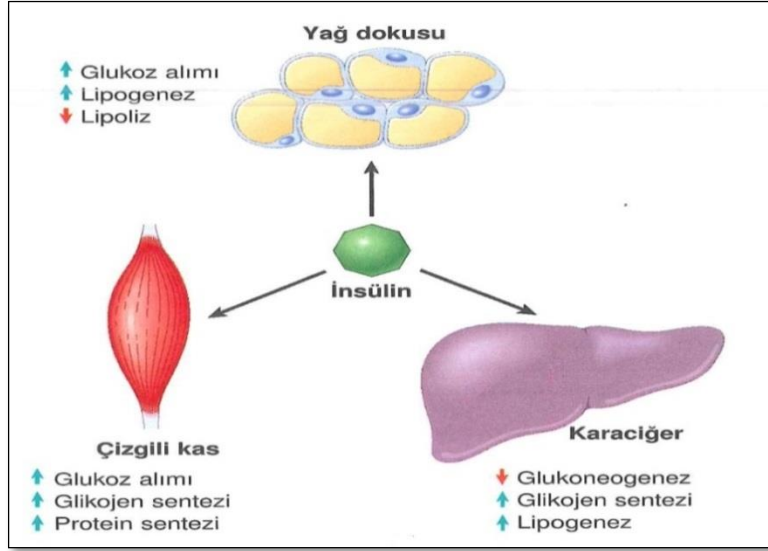
2.1. Diyabetin Tarihçesi

DM, patogenezi çözülemeyen, ancak bir dizi klinik semptom halinde kendini gösteren bir hastalık olarak ilk kez 3500 yıl önce Antik Mısırlı hekimlerce tanımlanmıştır (Ahmed, 2002). Bazı bilim insanlarına göre, DM'ye ilişkin ilk kaynağın Ebers papirüsü olduğu düşünülmektedir. Bu papirüste diyabete işaret eden aşırı zayıflık ve çok su tüketimi durumlarından bahsedilmiştir. Ebers papirüsünden sonra ikinci kez diyabetle ilgili ifadeler Hipokrat'ın aşırı zayıflama ve aşırı idrar yapma olgularını içeren bir hastalık olarak tanımladığı çalışmalarında rastlanmıştır (Dods, 2013). Yunanca akıp gitmek anlamına gelen diabetes kelimesi ilk kez Kapadokya'da Arateus tarafından kullanılmış (MS 81-138) ve 1674 yılında Thomas Willis'in diyabetli hastaların idrarının tatlı olmasını keşfetmesiyle bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimesi bu tanıma eklenmiştir (Ahmed, 2002). 1776 yılında diyabetli hastaların aslında idrarla birlikte glikozu attığını gösteren kişi ise İngiliz bilim insanı Matthew Dobson olmuştur (Barnett ve Krall, 2005). Diyabet tarihinde bir dönüm noktası olan karaciğerin glikojenezdeki rolü ve aşırı glikoz üretimine bağlı diyabet düşüncesi ise ilk kez 1857 yılında Claude Bernard (Fransa) tarafından ortaya atılmıştır (Ahmed, 2002). 1889 yılında Oscar Minkowski ve Joseph Von Mering'in yaptığı deneysel çalışmalar diyabet tarihinde önemli bir yer tutmuştur. Pankreasın yağların sindirimi ve absorpsiyonu üzerindeki olası rolü ile ilgilenen Von Mering, Claude Bernard'ın çalışmalarından pankreası tamamen çıkarılan bir hayvanın yaşamasının neredeyse imkansız olduğunu anlamıştır. Minkowski ve Von Mering önceki deneylerden cesaret alarak total pankreatomi operasyonu yaptıkları iki köpekte bir günden daha kısa süre içinde, sık ve fazla idrar çıkışı benzeri davranışlar gözlemlemişlerdir. Bu çalışma sonucunda pankreasın bir salgı bezi olduğu gösterilmiştir (Barnett ve Krall, 2005). 1921 yılında Kanada'da Banting ve Macleod tarafından insülinin keşfedilmesiyle birlikte diyabetli hastaların prognozu tekrar yazılmıştır (Chris, 2003). 1922 yılında Macleod ve Banting bu tarihi öneme sahip buluşla Nobel Ödülü'nü almıştır (Barnett ve Krall, 2005). İlerleyen yıllarda diyabetin en az iki ana formunun olduğu görüşü ortaya atılmıştır. 1960'lı yıllarda ise diyabetin, çoğunlukla gelişmiş ülkelerde ortaya çıkan, nadir görülen bir hastalık olduğu

düşünülmüştür. Fakat hastalığın prevalansının arttığı ve kullanılan farklı terimlerin karmaşık olduğu yönünde endişelerin varlığından dolayı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) konuyu düzene sokmak için DM üzerine ilk kez uzman kurulunu toplamıştır. Bu diyabet için modern çağın başlangıcı olarak değerlendirilmiştir (Alberti ve Zimmet, 2011).

2.2. Normal İnsülin Fizyolojisi ve Glikoz Dengesi

Diyabetin patogenezinin anlaşılması için metabolizmanın iyi bir şekilde kavranması gereklidir. Metabolizma; çoklu düzenleyici faktörler ve dokular arasındaki karşılıklı ilişkinin karmaşık bir sürecidir. Glikoz bütün vücut dokuları için temel yakıttır. Özellikle yüksek talep gerekliliğinde beyin total glikozun %50'sini kullanır. Beynin enerji deposu yetersiz olduğundan, fonksiyonlarını tam olarak yerine getirebilmesi için sürekli glikoz desteğine ihtiyacı vardır. Bu nedenle kan glikoz seviyesi, merkezi sinir sisteminin etkilenmemesi için 60-120 mg/dl aralığında olmalıdır. İnsülin kan glikoz seviyesini düzenleyen ayrıca kas, yağ ve karaciğer hücreleri tarafından alınan glikoz oranını kontrol eden en önemli hormondur (Guthrie ve Guthrie, 2009). Memelilerde insülin biyosentezi, endokrin pankreasın β hücreleri dışında, fetal karaciğer ve yolk kesesinde de yapılmaktadır (Rhodes ve ark., 2005). Normal glikoz dengesi, birbiriyle bağlantılı olaylar tarafından düzenlenmektedir. Bunlar; glikozun karaciğerde üretilmesi, özellikle iskelet kası olmak üzere periferik dokular tarafından alınıp kullanılması ile insülin ve glukagon gibi dengeleyici hormonların etkilerini kapsamaktadır. İnsülinin asıl metabolik görevi, glikozun belirli hücrelere giriş hızını artırmaktır. Bu hücreler vücut ağırlığının yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturan çizgili kas hücreleri ve az oranda da yağ hücreleridir. Beyin gibi diğer çevre dokularda ise glikozun hücre içine girişi insülinin bağımsızdır. İnsülin glikojen, lipid ve protein üretiminde artış yaratırken, parçalanmasını azaltır ve bu yüzden etkisi anaboliktir (Kumar ve ark., 2013). β hücresindeki insülin depolarının sabit kalabilmesi için insülin salgılanmasında herhangi bir artış insülin biyosentezinde artış ile dengelenir. Bu yüzden salınımı boyunca insülin molekülünün biyosentezi ve işlenmesi oldukça düzenli ve dinamik bir süreçtir (Rhodes ve ark., 2005).



Şekil 2.1. Çizgili kasta, yağ dokusunda ve karaciğerde insülinin metabolik etkileri (Kumar ve ark., 2013).

Tablo 2.1. İnsülinin Etki Şekilleri (Alberti ve Zimmet, 2011).

Metabolik Etki

Karaciğer

- Glikojenolizi baskılama
- Glikojen depolarını artırma
- Glikoz oksidasyonunu artırma

Kas

- Glikoz alımını artırma
- Glikoz oksidasyonunu hızlandırma
- Glikojen sentezini artırma
- Proteolizisi baskılama

Yağ Dokusu

- Lipolizisi baskılama
- Trigliserid sentezini artırma
- Adipoz olgunlaşmayı artırma

Diğer

- Hücre ve doku büyümesi
 - Bağışıklığı düzenleme
-

2.3. Etiyoloji

Diyabet hastalığının uygun bir şekilde sınıflandırılması, hastalığın yönetimi ile DM üzerine düzenli epidemiyolojik ve klinik araştırmalar yapmak için temel bir gereksinim olmuştur (Harris, 2014). Her ne kadar diyabetin farklı formları iki bin yıldan fazla zamandır biliniyor olsa da, iki ana tipin etiyojisinde görünen farklılıklar nihai sınıflandırmanın gelişimini güçleştirmiştir. WHO Uzman Komitesi, sınıflandırma olmadan klinik çalışmalar için sistemli epidemiyolojik bir yaklaşımda bulunmanın ve diyabet tedavisi ile profleksisinin geliştirilmesinin kolay olmayacağını ortaya koymuştur. Bu nedenle ilk kez 1964 yılında uygun bir sınıflandırma girişiminde bulunulmuştur. O yıllarda diyabetin farklı tiplerinin etiyojisi hakkındaki kısıtlı bilgilerle bir taraftan semptomatik sınıflandırmaya, diğer taraftan ise hastalık başlangıç yaşına göre sınıflandırmaya gidilmiştir (Alberti ve Zimmet, 2011). Diyabet ve diğer glikoz metabolizması bozukluklarının tanısı ve sınıflandırılmasında son yıllarda bazı değişiklikler yapılmıştır (TEMD, 2014). Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) 1997'de ve WHO'nun 1999'da düzenlemiş olduğu sınıflandırma ile diyabetin spesifik etiyojik tipleri belirlenmiştir (Bennet ve Knowler, 2005). Ardından 2006 yılı sonlarında yayınlanan bir raporda ve WHO ile Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından yayınlanan bir başka raporda 1999 kriterlerinin korunması esası benimsenmiştir (TEMD, 2014).

Tablo 2.2. Glisemik bozuklukların etiyojik klasifikasyonu (Bennet ve Knowler, 2005).

Tip 1 Diyabet (β hücre yıkımı çoğunlukla mutlak insülin yetmezliğine yol açan)

A. Otoimmün

B. İdiyopatik

Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon bozukluğu)

Diğer spesifik tipler

β hücresi fonksiyonlarının genetik defekti

İnsülinin etkisindeki genetik defektler

Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

Endokrinopatiler

İlaç veya kimyasal ajanlar

İmmün aracılı diyabetin nadir formları

Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

İnfeksiyonlar

Gestasyonel Diyabet

2.4. Tip 1 Diyabetin Patogenezi

Tip 1 diyabet, esas olarak endojen beta hücre antijenlerine karşı reaksiyon gösteren immun efektör hücrelerin sebep olduğu adacık yıkımlanması ile gelişen otoimmun bir hastalıktır (Joseph ve ark., 2011). Bu durum çoğunlukla doğrudan β hücrelerine karşı gelişen immünolojik aktivite sebebiyle, pankreatik β hücrelerinin otoimmun yıkımlanmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu tür otoimmun aktivitenin bulgusu hiperglisemiden birkaç yıl önce oluşur ancak otoantikörlerin varlığı Tip 1 diyabet sürecinin teşhisiyle ilgilidir (Alberti ve Zimmet, 2011). Bütün araştırmacılar pankreas adacık hücre antikörlerinin diyabet oluşumundan yıllar önce ortaya çıktığı konusunda hemfikirdirler fakat β hücrelerinin diyabet başlangıcında gerçekten kaybolup kaybolmadığı kesinlik taşımamaktadır (Eisenbarth ve Barker, 2004). Tip 1 diyabet en sık çocuklarda gelişmekle birlikte ergenlik döneminde belirginleşir, yaşlanmayla ilerler (Kumar ve ark, 2013). β hücre yıkım hızı değişkendir. Çocuk ve gençlerde yıkım hızlı olurken, erişkinlerde bu süreç yavaş gerçekleşmektedir (Bennet ve Knowler, 2005). Tip 1 diyabetli hastaların çoğu yaşamını insüline bağımlı olarak sürdürür (Kumar ve ark, 2013). İnsülin adipoz doku oluşumunda ve yıkımında büyük etkiye sahiptir. İnsülin eksikliği keton cisimciklerinde artışa sebep olur (Fonseca, 2009). Bu durumda hastalarda ketoasidoz ve koma gibi önemli komplikasyonlar oluşur (Kumar ve ark, 2013). İnsülin eksikliği olan, ketozise yatkın, Tip 1 diyabetli hastaların çok azında otoimmun aktivitenin bir bulgusu yoktur (Alberti ve Zimmet, 2011). Tip 1 diyabetin ortaya çıkışı anidir ve aslında hastalık β hücrelerine karşı, hastalık belirgin hale gelmeden yıllar önce başlamış olan kronik otoimmun bir saldırının sonucudur (Kumar ve ark, 2013). β hücrelerinin yıkımlanması insülinopeni ile sonuçlanır (Dods, 2013). Hastalığın standart belirtileri olan kan glikoz seviyesinde artış ve ketozis, hastalığın seyri sırasında β hücrelerinin %90'dan fazlasının yıkımından sonra geç dönemde ortaya çıkar (Kumar ve ark, 2013). Hastalık kendini klinik olarak göstermeden önce Tip 1 diyabetli hastalar metabolik yönden normal olabilir ancak β hücrelerinin yıkım süreci bazı antikörlerin varlığında erken tespit edilebilir (Bennet ve Knowler, 2005; WHO Consultation Group, 1999). Genellikle β hücre yıkımılması ile sonuçlanan otoimmun süreci gösteren anti-GAD, anti-adacık antikor ve anti-insülin antikörleri tip 1 diyabete karakterizedir. Bu antikörlardan bir veya daha fazlasına sahip

olan kişiler tip 1A, immün aracılı tip 1 diyabet olarak alt sınıflara ayrılabilirler. Beyaz ırkın dışında olan ırklarda tip 1 diyabet, herhangi bir otoimmün hastalık bulguları olmaksızın ve otoimmün antikorlar olmaksızın ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabetin bu formunda hastalığın doğal sürecinde ketozisin önlenmesi gereklidir ve hayatta kalmak için insüline ihtiyaç duyulur. Bazı bireyler tip 1B ya da idiyopatik diyabetli bireyler olarak sınıflandırılırlar. Bu bireyler otoimmün antikorların klinik belirtilerinin olmamasına karşın ketoasidoza eğilimlidirler. Bu özellikte olanların çoğu Afrika ve Asya kökenli hastalardır ve insülinopeninin patogenezinin hala net olmadığı bu hastalarda episodik ketoasidoz görülebilir (Bennet ve Knowler, 2005). Tip 1 diyabetteki temel immün bozukluk T hücrelerine karşı self toleransın kaybolmasıyla ilişkilidir. Bu kayıp düzenleyici T hücrelerinin işlevlerindeki bozukluk veya efektör T hücrelerinin düzenleyici hücreler tarafından baskılanmaya karşı direnç göstermesi kadar, timustaki self reaktif T hücrelerinin klonal eksilmesinin bir sonucudur. Bu yüzden DM'li hastaların %70-80'inin kanında bir grup beta hücre antijenine karşı gelişen otoantikorların saptanması şaşırtıcı değildir. DM'nin erken dönemlerinde pankreas lezyonlarının saptandığı nadir olgularda adacık nekrozu ve lenfosit infiltrasyonuna rastlanmaktadır (Kumar ve ark., 2013). Tip 1 DM hastalarında otoimmün süreç; çevresel faktörlere maruziyet, T hücrelerinin uyarılması, T hücrelerinin farklılaşması, β hücrelerinin zarar görmesi olmak üzere dört fazda gerçekleşmektedir. Otoimmün kaynaklı tip 1 DM'de insülin salınımındaki azalma iki mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki β hücrelerinin yıkımlanması iken diğeri ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın β hücrelerinden salınan insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır (Abacı ve ark., 2007). Hiperglisemi tip 1 diyabetli kişilerde tipik semptomları oluşturmaktadır. Hastalar genellikle aşırı susama, polidipsi, poliüri ve istem dışı kilo kaybı gibi semptomlar ile doktorlarına başvurmaktadır. Bulanık görme, tanıda oldukça yaygın bir semptomdur ve gözün lensindeki osmotik etkilerinden kaynaklanmaktadır (Scobie ve Samaras, 2014).

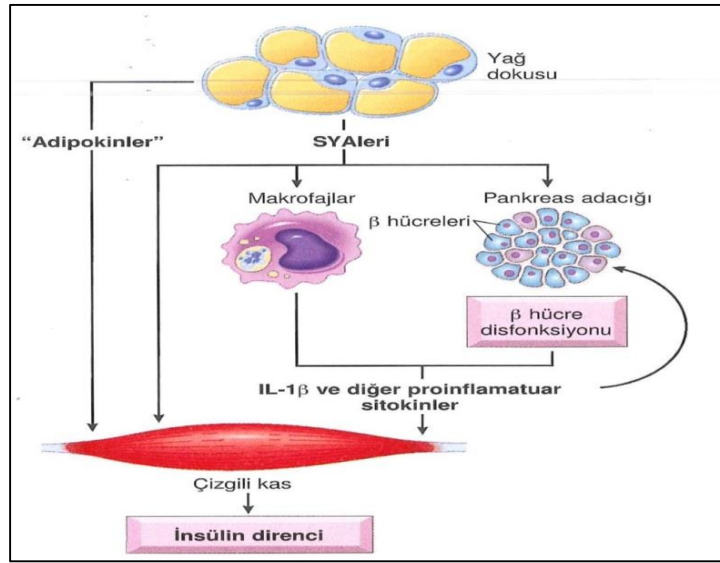
2.5. Tip 2 Diyabetin Patogenezi

Diyabetli hastaların %90-95'ine karşılık gelen ve geçmiş yıllarda insüline bağımlı olmayan diyabet olarak adlandırılan, yetişkin döneminde başlayan diyabetin bu formu insülin direnci ve nispeten insülin eksikliği olan bireylerde görülmektedir

(American Diabetes Association, 2014). Tip 2, DM'nin en yaygın formudur ve bu form insülin sekresyonunda ve etkinliğinde bozukluklarla karakterizedir (WHO Consultation Group, 1999). Tip 2 diyabet; insülin sekresyonunun insülin talebini karşılamadığı durumlarda oluşmaktadır (Singh ve ark., 2016). Hastalar hem hiperglisemi hem de hiperinsülinemi bulgusu göstermektedir (Dods, 2013). Tip 2 diyabet insülin direnci ve insülin salınım bozukluğuyla karakterizedir ve bunlardan biri daha baskın olabilmektedir. Diyabet tanısı koyulduğunda insülin seviyesi bazen yüksek bazen ise normal olabilmektedir (Magliano ve ark., 2015). Bu formun etiyopatogenezi hala kesin olarak bilinmemekle birlikte β hücre yıkımı bu formda gerçekleşmemektedir (Bennet ve Knowler, 2005). Tip 2 diyabetli bireyler en azından başlangıçta veya hayatları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duymamaktadırlar. Bu tip çoğunlukla asemptomatiktir ve yıllarca teşhis edilemez. Çünkü hiperglisemi ciddi semptomları ortaya çıkartacak düzeyde şiddetli değildir. Bununla beraber bu tip hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskleri bulunmaktadır (Magliano ve ark., 2015). Tip 2 DM genel olarak hayat tarzı hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Aslında Tip 2 diyabet, Tip 1 diyabete göre daha güçlü bir genetik temele sahiptir (Singh ve ark., 2016). Bu hastalarda genelde insülin yetmezliğinden ziyade insülin direnci bulunmaktadır (Bennet ve Knowler, 2005). İnsülin direnci; hedef dokuların insüline normal olarak yanıt vermesinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Bu durum karaciğerde glikoneogenezin baskılanmasında yetersizlik ve glikolizin azalması, kas dokusunda glikoz tutulumunun azalması ile sonuçlanır (Kumar ve ark., 2013). Bu formdaki diyabet hastaları çoğunlukla obezdirler ve obezite tek başına belli bir derecede insülin direncine sebep olmaktadır (American Diabetes Association, 2014). İnsülin direnci, hiperglisemi ile birlikte seyretmeyen obezite olaylarında bile görülebilmektedir. Bu durumda yağlanma ile birlikte insülin uyaran mekanizmalarda temel bir bozukluk şekillenmektedir (Kumar ve ark., 2013). Geleneksel kilo kriterleri yönünden obez sayılmayan bireylerde ise belirgin olarak abdominal bölgedeki yağ dağılım oranında bir artış olabilmektedir. Tip 2 diyabette ketoasidoz sık görülmez, görüldüğünde ise enfeksiyon gibi başka bir hastalıktan oluşan streten kaynaklanır (American Diabetes Association, 2014). Tip 2 diyabet oluşum riski yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı ile birlikte artmaktadır. Her ne kadar hastaların çoğuna Tip 2 diyabet tanısı yetişkinlik döneminde konulursa da, bu hastalık

temelinde obezite olan gençlerde ve çocuklarda artan düzeyde görülmektedir (Magliano ve ark., 2015). Tip 2 diyabet sürecinin altında yatan moleküler mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Tanım gereği, otoimmüniteye ve spesifik bir sebebe dair bir bulgu bulunmamaktadır. Obezite, fiziksel aktivite azlığı, aile geçmişinde hastalığın varlığı, hipertansiyon, dislipidemi ve makrovasküler hastalıkların varlığında tip 2 diyabet riski artmaktadır (Alberti ve Zimmet, 2011). β hücresi fonksiyon bozukluğu tip 2 diyabette daima bulunmaktadır ve büyük ihtimalle hiperglisemi oluşumundan önce erken dönemde geliştiği düşünülmektedir. İnsülin direnci, bozulmuş glikoz toleransından diyabete doğru olan süreçte çok az değişmekte iken β hücre fonksiyonu bunun tam tersine kayda değer değişiklikler geçirmektedir. Özetle β hücresi disfonksiyonunun tip 2 diyabette önemli ve gerekli bir rol oynadığı yönünde genel bir kabul vardır. Bir diğer kanı ise Tip 2 diyabetin progresif bir hastalık olduğu düşüncesidir (Leahy, 2005).

Vücut yağ oranı miktarının artmasıyla diyabet hastalığına yakalanma riski de artar. Adipo-insülin eksenini olarak bilinen bu durum vücut yağ oranı ve insülin direnci arasında olan bir doz-yanıt ilişkisi olduğuna işaret olabilir. Serbest yağ asitlerinin doğrudan β hücresi işlevinde bozukluk yaratması, hedef dokularda insülin direnci oluşturur ve insülin direnci oluşturan proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır (Kumar ve ark., 2013).



Şekil 2.2. Tip 2 DM'de β hücre disfonksiyonu ve insülin direnci gelişimi (Kumar ve ark., 2013).

2.6. Diyabetin Diğer Spesifik Tipleri

Diyabetin diğer spesifik tipleri daha az yaygındır (Magliano ve ark., 2015). Bu tipler diğer ayırt edici özellikleriyle veya altında yatan bozukluk ve hastalık sürecine göre tanımlanabilmektedir. Bu kategori, farklı etiyojolojiye sahip sendromlar ve hastalıklarla birlikte görülen diyabetin değişik türlerini kapsamaktadır. Spesifik monogenik bozuklukların oluşturduğu β hücre fonksiyonundaki genetik defektler bunlar arasında sayılabilir. β hücre fonksiyonundaki genetik bozukluklardan kaynaklanan diyabetlerin çoğunda erken yaşta başlayan hiperglisemi ve baskın kalıtım özelliği mevcuttur. DM; pankreatitis, pankreatik karsinom, kistik fibroz, pankreatomi, hemakromatozis gibi hastalıkların yanında sekonder olarak gelişebilmektedir (Bennet ve Knowler, 2005). Endokrinopatilerle ilişkili DM; büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve adrenalın gibi çeşitli hormonların artmış salınımları ile bağlantılıdır. Birçok ilaç ve zehir insülin salınımını ile etkinliğini engelleyebilmektedir ve dolayısıyla diyabet gelişebilmektedir. Bazı viral enfeksiyonlar Tip 1 diyabeti tetiklerken, çeşitli genetik sendromlar bazen diyabete yol açabilmektedir. İnsüline karşı otoantikolar taşıyan ve anti-insülin reseptör antikoları bulunduran hastaların içinde bulunduğu immün kaynaklı diyabetin nadir formları yine bu kategoride yer almaktadır (Alberti ve Zimmet, 2011).

2.7. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet daha önce sağlıklı olan kadınlarda gebelikte görülen diyabet tipidir. Bu sınıflandırma gebe kalan Tip 1 diyabetli veya Tip 2 diyabetli kadınları kapsamaz, sadece diyabeti gebelik sırasında ortaya çıkan kadınları kapsar (Guthrie ve Guthrie, 2009). İlk olarak gebelik sırasında tespit edilir ve değişik seviyelerde hipergliseminin görüldüğü bir karbonhidrat intoleransı mevcuttur. Tekrarlayan gebeliklerde glikoz intoleransı oluşması ve bu formun gelişmesi olasılığı vardır (Bennet ve Knowler, 2005). Daha önce glikoz intoleransı tanısı koyulmuş ileri yaştaki kadınlarda, önceki gebeliklerinden aşırı kilolu bebek doğurmuş olan kadınlarda, hikayesinde tekrarlayan düşük ve ölü doğum olanlarda ve açlık glikoz seviyesi yüksek olan kadınlarda gebelik diyabeti için risk var olabilmektedir (Topsakal ve Özmen, 2016). Gestasyonel diyabette fetüs ve anne için olumsuz sonuçlar

doğurabilecek riskler vardır. Gebelik öncesinde veya gebelik sırasında açlık glikozu seviyesindeki artış gebeliğin 4-8 haftası içerisinde intrauterin fetüs ölümlerine veya konjenital anomalilere sebebiyet verebilir. Bu bireyler gebelik döneminden sonra postpartum testlerde Tip 1 diyabetli veya Tip 2 diyabetli olarak yeniden sınıflandırılabilirler (Bennet ve Knowler, 2005).

2.8. Diyabetin Tanı Kriterleri

Erken tanı diyabet için kritik bir öneme sahiptir. Erken tanıyla birlikte uygun bir tedavi uygulaması; bireylerin yaşam kalitesindeki bozuklukları, diyabetin komplikasyonlarını ve ölüm riskini önleyebilmektedir. Bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransının erken tespit edilmesi, yaşam değişikliklerine erken müdahale etmeye olanak sağlar ve diyabetin başlangıcı ertelenebilir, hatta önlenir. Bu yüzden erken tanı, sağlığı iyi hale getirmede önemli bir rol oynamaktadır. Geçtiğimiz 20 yılda diyabetin tanısı aşamalı bir şekilde değişime uğramıştır ve tanı kriterlerinin gelecekte de değişebilecek olması muhtemeldir (Scobie ve Samaras, 2014). Eğer bir hastada susama, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı, uykulu olma hali veya dikkat çekici düzeyde glikozüri mevcutsa, diyabet hastalığının tanısı açlık hiperglisemisinin teşhis edilmesiyle koyulabilmektedir (Bennet ve Knowler, 2005).

Tablo 2.3. Diyabet tanı kriterleri (Türkiye Diyabet Vakfı, 2013).

Diyabet Tanı Kriterleri (tanı için bu kriterlerden sadece biri yeterlidir)	
Açlık plazma glikozu (APG) ^{1,2} ve DM semptomları	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal plazma glikozu ³ ve DM semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral glikoz tolerans testi (OGTT 2.st plazma glikozu)	≥ 200 mg/dl
HbA1C ^{6,7}	≥ %6.5

Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glikozu (BAG) karbonhidrat metabolizması bozukluğunun olağan bir aşaması olarak kategorize edilebilmektedir (Magliano ve ark., 2015). Bozulmuş glikoz toleransı; glikoz toleransı

normal değerin üzerinde fakat diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan bireylerdeki glikoz dzeninin bozulduğu bir evredir. BGT tanısını koymak için açlık glikozu seviyesine bakmak yeterli değildir. BGT genelde hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birlikte seyreder ve obez bireylerde obez olmayanlara göre daha sık görülür. Bozulmuş açlık glikozu ise bozulmuş glikoz dengesinin bir evresi olmakla birlikte açlık glikozu seviyesi yüksek ancak diyabet teğhisi koymak için gereken seviyenin altında olan bireyleri içermektedir. Sadece açlık glikozuna bakılarak glikoz toleransı normaldir demek mümkün olmadığı için Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılması gereklidir (Bennet ve Knowler, 2005). Standart OGTT, açlık plazma glikozu testine göre daha hassas ve tipiktir (TEMD, 2014). HbA1c; glikozun hemoglobine enzimatik olmayan bir şekilde bağlanmasıyla oluşan bir hemoglobin şeklidir (Magliano ve ark., 2015). HbA1c, uluslararası standartlara uygun yöntemlerle ölçüm yapıldığı takdirde tanı testi olarak kullanılabilir ve anemi, hemoglobinopati ve gebelik durumlarında faydalanılamayacak bir yöntemdir (Türkiye Diyabet Vakfı, 2013). Diyabete özgü otoimmün göstergelerin ölçümü yoluyla da teğhis yapılabilir. Bunlardan ICA: adacık hücre sitoplazmik antikoru, IAA: insülin antikoru, GADA: glutamik asit dekarboksilaz antikoru, IA:2β: anti fognin antikoru, IA-2: anti tirozinfosfataz antikoru en yaygın olarak kullanılan antikordur. Aktif metabolik bir endokrin organ görevinde olan yağ dokusu ile ilişkili olan adipokinler; inflamasyon, insülin direnci ve metabolik sendromlarda rol oynamaktadırlar. Adipositokinler ve inflamatuvar mediyatörlerin tespiti yoluyla da tanıya gidilebilir (Şahin ve Öncel, 2014).

2.9. Oksidatif Stres ve Diyabet

Diyabet, adezyon moleküllerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin fazla üretiminden kaynaklanan oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkilidir. Diyabet intraselüler antioksidan depolarının git gide azaldığı ve geriye kalan hücrenin hasara karşı hassas hale geldiği kronik proinflamatuvar bir durumdur. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek konsantrasyonları, hücre DNA'sına doğrudan oksidasyonla ya da hücre tamir mekanizmasına müdahale yoluyla zarar verebilir (Victor, 2014). Pankreas β hücreleri zayıf antioksidatif savunma mekanizmasına sahiptirler. Artan oksidatif stres hem DNA hem de proteinlerde oksidasyona sebep olur ve sinyal iletim

yolaklarına engel olması β hücresi disfonksiyonu ile sonuçlanır. Oksidatif stres hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabette merkezi rol oynar (Joseph ve ark., 2011). Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre; oksidatif stresin diyabetik komplikasyonların gelişimini artırdığı yönünde veriler mevcuttur (Johnstone ve Nesto, 2005).

2.10. Diyabette Komplikasyonlar

Tablo 2.4. Diyabette görülen komplikasyonlar (TEMD, 2014).

I. Akut Komplikasyonlar

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperozmolar hiperglisemik durum
3. Hipoglisemi
4. Laktik Asidoz

II. Kronik Komplikasyonlar

1. Makrovasküler komplikasyonlar
 - a. Koroner kalp hastalıkları
 - b. Serebrovasküler hastalıklar
 - c. Periferik arter hastalığı
2. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - a. Diyabetik nefropati
 - b. Diyabetik retinopati
 - c. Diyabetik nöropati

III. Diğer

Gastrointestinal komplikasyonlar
Genitoüriner komplikasyonlar
Dermatolojik komplikasyonlar
Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
Diyabetik ayak sendromu
Psikiyatrik veya psikolojik bozukluklar

2.11. Diyabetin Tedavisi

2.11.1. Tip 1 Diyabetin Farmakolojik Tedavisi

Diyabetsiz bireylerde normal fizyoloji, glukagon, insülin ve amilinin karmaşık etkileşimiyle kan glikoz seviyesini dengede tutmaktan ibarettir (Guthrie ve Guthrie, 2009). Tip 1 diyabette tedavi hedefleri; kan glikoz dengesini sağlamak, oluşan komplikasyonları önlemek, enfeksiyon sıklığı ve şiddetini düşürmek, yaşam kalitesini yükseltmektir ve bu amaçla insülin tedavisi uygulanmaktadır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2013). 1921 yılında Toronto Üniversitesinde köpek pankreasından ilk kez izole edilen

insülin, tarihinin ilk 60 yılında sadece sığır ve domuz preparatları şeklinde kullanılmakta iken 1980'li yıllarda insan insülini kullanılmaya başlanmıştır (Cheng ve Zinman, 2005). İnsülin tipleri; açlık plazma glikozunu kontrol etmek üzere kullanılan bazal insülinler, tokluk glisemisini kontrol etmek üzere bolus insülinler ve hazır karışım insülinlerdir (Türkiye Diyabet Vakfı, 2013). Farmakokinetik özelliklerine göre insülin; hızlı, orta, kısa ve uzun süre etkili olarak kullanılmaktadır. İnsülin eksikliği tip 1 diyabetin esasıdır. İnsülin tedavisi ise Tip 1 diyabetli hastalarda ilerleyici katabolik durumu ve ketozisi önlemek açısından hayati öneme sahiptir. İnsülin uygun bir şekilde kullanıldığında hipergliseminin klinik bulgularını ortadan kaldırır, diyabetik ketoasidozu önler, vücut kitlesini ve egzersiz kapasitesini düzeltir, bazı enfeksiyonların insidansını düşürür ve hastanın iyi olma halini artırır. Ayrıca insülinin yoğun tedavi rejimleriyle uygulanması mikrovasküler komplikasyonların oluşmasını geciktirir ve ilerlemesini yavaşlatır (Cheng ve Zinman, 2005).

2.11.2. Tip 2 Diyabetin Farmakolojik Tedavisi

Glikoz metabolizmasının düzenlenmesini içeren fizyolojik mekanizmanın daha açık bir şekilde anlaşılması, hiperglisemiye sebep olan farklı patofizyolojik süreçlerin daha detaylı analiz edilmesini sağlamıştır. Hiperglisemiye sebep olan farklı mekanizmaları seçici olarak iyileştiren antihiperglisemik ajanların yeni sınıfları mevcuttur. Çoğunlukla oral antihiperglisemik ajanlar veya bunların insülinle kombinasyonları uygun glisemik hedefe ulaşabilmek için gerekmektedir (Lebovitz, 2005).

Antihiperglisemik tedavide insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar sınıfında; karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak ve hepatik glikoz üretimini azaltarak etki gösteren metformin kullanılmaktadır. Bir diğer insülin duyarlılaştırıcı ajan ise thiazolidinedionlardır ve etki mekanizmaları yağ doku ve kas dokuda insülin duyarlılığını artıracak şekildedir. Farmakolojik tedavi yöntemi olarak kullanılan bir diğer grup ise içerisinde sülfonilüreler ve meglitinidlerin bulunduğu insülin salgılatıcı ilaçlardır (Oğuz, 2015). Diyet, egzersiz ve birden fazla oral ajanla birlikte yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı takdirde Tip 2 diyabetli hastalarda insülin kullanımı endike olabilmektedir. Bazı çalışmalara göre belli durumlarda insülinle birlikte oral

ajanların alınımı, yalnızca insülin kullanımı olan rejimlere göre daha iyidir (Cheng ve Zinman, 2005).

2.11.3.Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkiler

Tıbbi bitkiler; hem geleneksel tıp, hem de modern tıpta ham madde kaynağıdır. Bu bitkiler aynı zamanda gelişmiş ülkelerde de etkinliği, güvenilirliği ve az yan etkisi sebebiyle diyabet tedavisinde talep görmektedir (Singh ve ark., 2016). Oksidatif stres diyabet ve diyabetin komplikasyonları olan; nöropati, retinopati, nefropati ve kalp hastalıklarını tetikleyen bir faktördür. Geçmişten günümüze ilaç olarak kullanılan bazı bitkiler günümüzde değerli birer antioksidan kaynağı olarak kabul edilmektedir (Cazzola ve Cestaro, 2014). Diyabetin tedavisinde bitkiler binlerce yıldır kullanılmaktadır. Geleneksel sistemin modern bilime adapte edilmesi metformin gibi bileşiklerin doğuşuna sebep olmuştur. Diyabetin tedavisi için 400'den fazla bitki kullanımı mevcuttur. Bu aktiviteyi test etmek amaçlı yapılan çok sayıda hayvan deneyi, bu bitkilerin pek çoğunun hipoglisemik özellikte olduğunu göstermiştir (Rout ve ark., 2009). Terpenoid, steroid, alkaloid, glikozid gibi çok sayıda biyoaktif bileşen glikoz absorpsiyonu, glikoz alınımı, insülin sekresyonu, diyabetik vasküler disfonksiyon, retinopati ve nefropatide görünür etkide biyolojik aktivite göstermektedir (Singh ve ark., 2016).

2.12 Zeytin Yaprağı ve Oleuropein

Oleuropein (OLE); Oleo europea (zeytin ağacı)'nın ana bileşenidir ve polifenol, elonoik asit, sekoiridoitler olmak üzere üç alt yapıdan oluşmaktadır (Ötleş ve Özyurt, 2012). Oleuropein zeytin ağacının tamamında bulunur ancak bu bileşenin en önemli kaynağı zeytin yaprağıdır (Yıldız ve Uylaşer, 2011). Ham zeytinin kuru maddesinde 140 mg/g oranında bulunan bu bileşiğin miktarı meyve olgunlaştıkça zamanla metabolize olarak azalmaktadır. Zeytin yaprağındaki konsantrasyonu 60-90 mg/g olan oleuropein zeytinyağında bulunmamaktadır (Ötleş ve Özyurt, 2012). Yapılan çalışmalara göre oleuropeinin antiaritmik, spazmolitik, immunstimulan, kardiyoprotektif, hipotansif, antiinflamatuvar, antitrombik, antioksidan etki gibi çeşitli sağlık destekleyici özellikleri mevcuttur. Bu özelliklerin çoğu ise oleuropeinin

antioksidan karakterde olmasıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda bu bileşimin antihiperglisemik etkisinin de olduğu rapor edilmiştir (Jemai ve ark., 2009).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Modeli Oluşturma

Bu çalışmada her grupta 10 adet olmak üzere toplam 40 adet yetişkin erkek CD1 fare kullanıldı. Birinci gruba çalışma süresince, 100 mg/kg/gün dozunda oleuropein (Oleuropein, 12247, Sigma-Aldrich, Darmstadt Almanya) oral gavaj ile verildi. İkinci gruba 1 ay boyunca 100 mg/kg/gün dozunda oleuropein oral gavaj ile uygulandı ve bu sürenin sonunda intraperitoneal streptozotosin (STZ-200 mg/kg) (Streptozotocin, SO130, Sigma-Aldrich, Darmstadt Almanya) ile diyabet oluşturuldu. Üçüncü gruba 1 aylık sürenin sonunda intraperitoneal streptozotosin uygulamasıyla diyabet oluşturuldu. Kontrol grubu olarak belirlenen dördüncü gruba herhangi bir uygulama yapılmadı. Diyabet oluşturmadan önce bir ay boyunca yukarıdaki sisteme göre beslenen gruplar streptozotosin uygulamasından 1 gün önce idrar örnekleri toplanarak glikozüri açısından idrar stikleri ile kontrol edildi. Belirtilen gruplarda streptozotosin ile diyabet oluşturulduktan sonra toplanan idrar örnekleri idrar stikleri ile 5 gün süreyle tekrar test edildi. Diyabet oluşturulduktan 5 gün sonra tüm hayvanlar izofloran ile anestezide alınıp kan ve idrar örnekleri toplandı. Ötenazi uygulanan hayvanların nekropsileri yapılarak pankreas örnekleri alındı. Deney grupları aşağıdaki gibi düzenlendi.

Tablo 3.1. Deney grupları ve uygulanan işlemler.

Grup I (OLE)	30 gün süreyle oral gavaj ile oleuropein verilen grup
Grup II (OLE+STZ)	30 gün süreyle oral gavaj ile oleuropein verilen ve intraperitoneal streptozotosin uygulanan grup
Grup III (STZ)	30 gün sürenin sonunda streptozotosin uygulanan grup
Grup IV (KONTROL)	30 gün süreyle herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubu



Şekil 3.1. Deney gruplarının barındırılması.



Şekil 3.2. Farelere oral gavaj yoluyla oleuropein verilmesi.



Şekil 3.3. Farelere intraperitoneal yolla streptozotosin enjekte edilerek diyabet modeli oluşturulması.



Şekil 3.4. Nekropsi öncesi inhalasyon anestezisi uygulaması.



Şekil 3.5. Nekropsi yapılan farelerden pankreas, idrar ve kan örneklerinin toplanması.



Şekil 3.6. Kan şekeri ölçüm cihazıyla glikoz oranı ölçülmesi.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Teşhis için deney hayvanlarından alınan pankreas örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Trimlenen pankreas doku parçaları takip kasetlerine alındı. İki gün daha formaldehid içinde bekletilen kasetler doku takip cihazına yerleştirildi. Gece boyu takip cihazında düşük oranlı alkollerden yüksek oranlı alkollere geçirilerek suları alınan dokular, daha sonra iki adet ksilolden geçirilerek yağı alınıp sıcak parafinden geçirilerek doku boşluklarına parafin dolması sağlandı. Rutin patolojik takipte Leica ASP300S model ototeknikon kullanıldı. Ertesi gün sabah dokular parafine gömülerek blokaj işlemi yapıldı. Bloklardan 4-5 saat soğutulmanın ardından Leica 2155 rotary mikrotomda, 5 mikron kalınlığında seri kesitler normal ve polilizinli lamlara alındı. Normal lamlara alınan doku kesitleri 30'ar dakika süreyle 3 ayrı ksilol serisinden geçirilerek parafin tabakası uzaklaştırıldı. Daha sonra sırasıyla %100, 96, 90, 80 ve 70'lik olmak üzere alkol serisinden geçirilerek dokulara su verildi. Ardından dokular hematoksilinle (15 dakika) ve eozinle (3 dakika) boyandı. Boyama işleminin ardından sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100'lük alkollerden geçirilerek dokuların suyu alındı. Parlatmak için ksilolden geçirilen dokuların üzerine entellan damlatılarak lamel yapıştırıldı. Olympus CX21 model ışık mikroskopunda incelenen preparatlar Olympus DP26 model kamera ile mikroskobik dijital fotoğraflar çekilerek bilgisayar ortamına aktarıldı.



Şekil 3.7. Doku örneklerin %10'luk tamponlu formaldehitte tespit edilmesi.



Şekil 3.8. Tespit olmuş pankreas dokularının trimlenip takip kasetlerine alınması.

3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunoperoksidaz yöntem için polilizinli lamlara alınan 3 ayrı seri kesitte streptavidin-biotin peroksidaz kompleks yöntemi uygulandı. Abcam (UK) firmasının hazır kitlerinin kullanıldığı incelemede, kesitler İnsülin [Anti-insulinantibody (ab7842), Abcam, 1/100 dilüsyon], insülin reseptör [Anti-insulin receptor alphaantibody (ab5500), Abcam, 1/100 dilüsyon] ve glukagon [Anti-glucagonantibody (ab10988), Abcam, 1/100 dilüsyon] reaksiyonunun saptanması için immunohistokimyasal prosedüre göre boyandı. Ksilol serilerinden geçirilerek deparafinize edilen kesitler, alkol serisinden geçirilerek rehidre edildikten sonra 10 dakika süre ile suda yıkandı. Testin tüm aşamaları nemli kamarada gerçekleştirildi. Bu aşamadan sonra lamlar, dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini gidermek amacıyla metanolde hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) ile 20 dakika inkübe edildi. 10'ar dakika süreyle iki defa fosfat tamponlu solüsyonu (PBS, pH 7,2) ile yıkanan dokular, non-spesifik boyamaları önlemek için 45 dakika boyunca ticari normal keçi serumunda tutuldu. Daha sonra dokular yıkama yapılmaksızın primer

antikorları ile kaplandı ve bir gece +4°C’de inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün dokular aynı şekilde PBS ile yıkandı ve akabinde 30 dakika süreyle streptavidin ile muamele edildi. Bu aşamadan sonra iki defa 10’ar dakika olmak üzere PBS ile yıkandı. Dokular 30 dakika boyunca biotinli serum ile inkübe edilip aynı şekil ve süreyle yıkandı. Yıkama işlemini takiben hazırlanmış olan DAB (3,3 diamino benzidine tetrahydrochloride) substratı 15 dk süreyle uygulandıktan sonra haris hematoksilin ile karşıt boyama yapılarak işlem sonlandırıldı. Alkol serilerinden geçirilen dokular dehidre edildikten sonra ksilolde şeffaflaştırılıp yapıştırıcı (Entellan-Merck) ile lamel kapatıldı. Aynı şartlarda aynı prosedüre uyularak boyanan dokular ışık mikroskopunda (Olympus CX41) değerlendirildi. Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak mikrofotografi ve morfometrik inceleme yapıldı.

3.4. Elisa Yöntemi

Kan örneklerinde insülin ve glikoz düzeyleri incelendi. İdrardaki glikoz düzeyleri idrar stikleri ile kontrol edildi. İnsülin düzeyinin belirlenmesinde Rat/Mouse Insulin ELISA Kit MiliporeCat#:EZRMI-13K, USA kullanıldı. Kan glikoz değerleri şeker ölçüm cihazı ile belirlendi.



Şekil 3.9. Plazma insülin düzeyi sonuçlarının Elisa cihazında okunması.

3.5. İstatistiksel Analiz

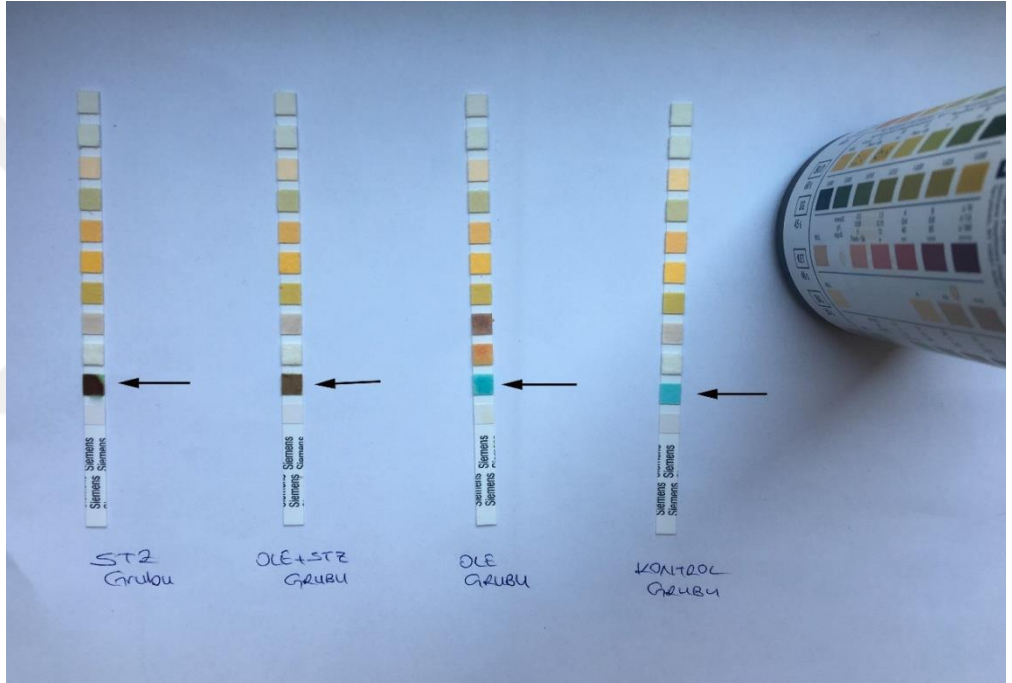
Çalışmada biyokimyasal bulgular ve immunohistokimyasal skorların istatistik analizi One-way ANOVA testi ile SPSS 15.00 paket programda yapılmıştır. Gruplar arası farklar Bonferroni testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0.05$ olan değerler istatistik olarak önemli kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Oleuropein verilen bir aylık çalışma süresince ve streptozotosin ile diyabet oluşturulduktan sonra, hayvanlar klinik olarak sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez izlendi. Oleuropein verilen gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında herhangi bir davranış değişikliği saptanmadı. Streptozotosin ile diyabet oluşturmadan önce yapılan idrar incelemesinde hiçbir farede glikozüri gözlenmedi.



Şekil 4.1. STZ uygulamasından 24 saat sonra idrar stikleriyle yapılan glikozüri değerlendirmesi (STZ verilen gruplarda kahverengi renk değişimleri glikoz pozitif reaksiyon (oklar)).

4.2. Nekropsi Bulguları

Deney süresi sonunda ratların pankreasları, hayvanlar derin anestezi altında iken karın boşluğu açılarak alındı ve hemen %10'luk tamponlu formaldehitte tespit edildi. Pankreasların tamamı incelenmek üzere toplandı. Nekropside ratların pankreaslarının makroskopik incelemesinde STZ grubu hariç herhangi bir lezyon

dikkati çekmedi. STZ grubundaki ratların pankreaslarında hiperemi dikkati çekti. Nekropsi sırasında alınan idrar örneklerinde STZ verilen grupta glikozüri saptandı.



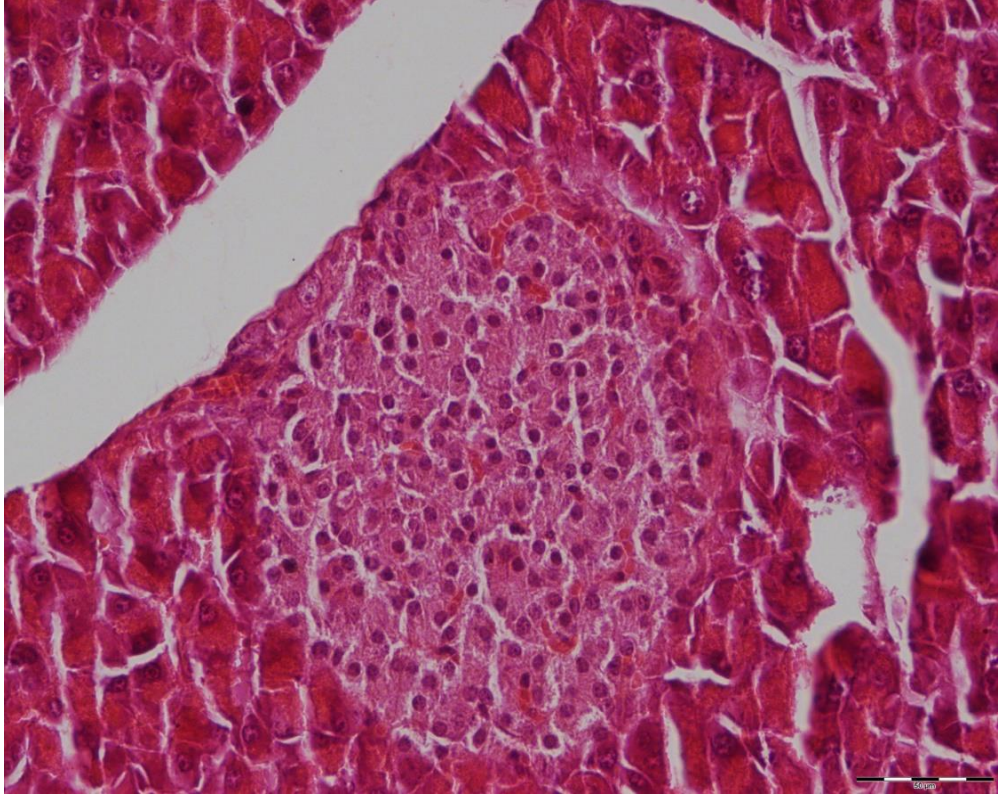
Şekil 4.2. STZ verilen gruptaki farelerin nekropsi sırasında glikozüri açısından değerlendirilmesi.



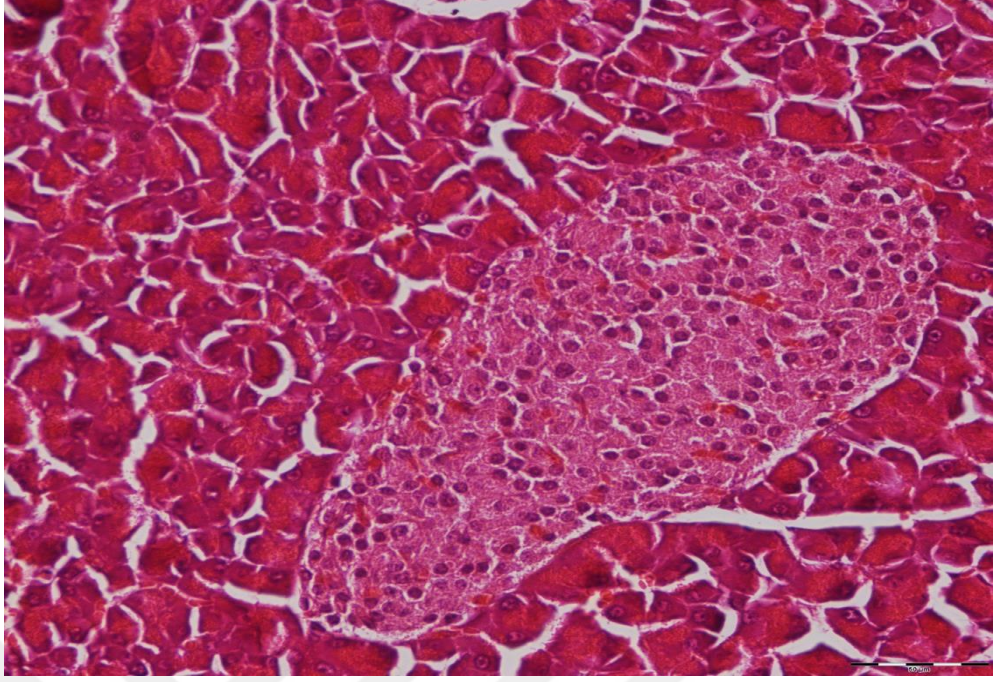
Şekil 4.3. STZ uygulanan farelerin pankreasındaki hiperemik alanlar (oklar).

4.3. Histopatolojik Bulgular

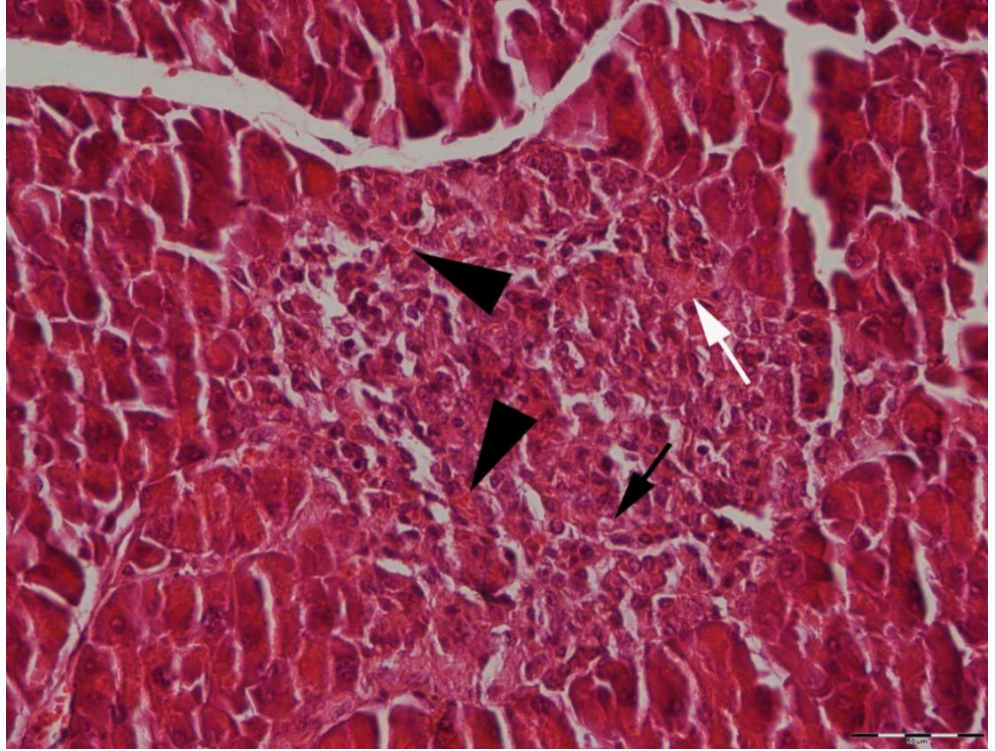
Pankreasların histopatolojik incelemesinde kontrol ve oleuropein verilen gruplarda herhangi bir patolojik bulgu gözlenmezken, STZ verilen grupta özellikle Langerhans adacıklarında daha belirgin olmak üzere hiperemi gözlemlendi. Ayrıca endokrin pankreas bölgelerinde hücrelerde vakuoler dejenerasyonlar ve yer yer nekrotik değişiklikler dikkati çekti. Bazı farelerin Langerhans adacıklarında bağdoku proliferasyonları da görüldü. Bu değişikliklerin STZ ile oleuropein verilen grupta önemli ölçüde azaldığı görüldü.



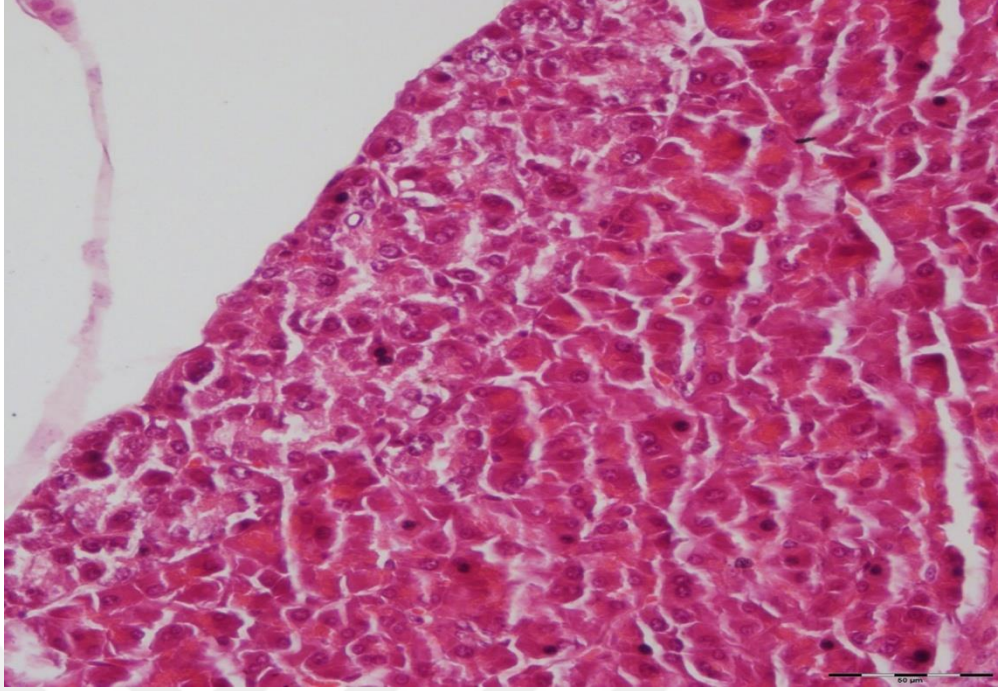
Şekil 4.4. Kontrol grubundaki bir farenin normal görünümdeki pankreası, HE, Bar=50µm.



Şekil 4.5. Oleuropein verilen gruptaki bir farenin pankreasının normal mikroskobik görünümü, HE, Bar=50µm.



Şekil 4.6. STZ verilen bir farenin pankreasının histopatolojik görünümü, belirgin hiperemi (ok başları), hücrelerde vakuoler dejenerasyonlar (siyah ok) ve nekrozlar (beyaz ok), HE, Bar=50µm.

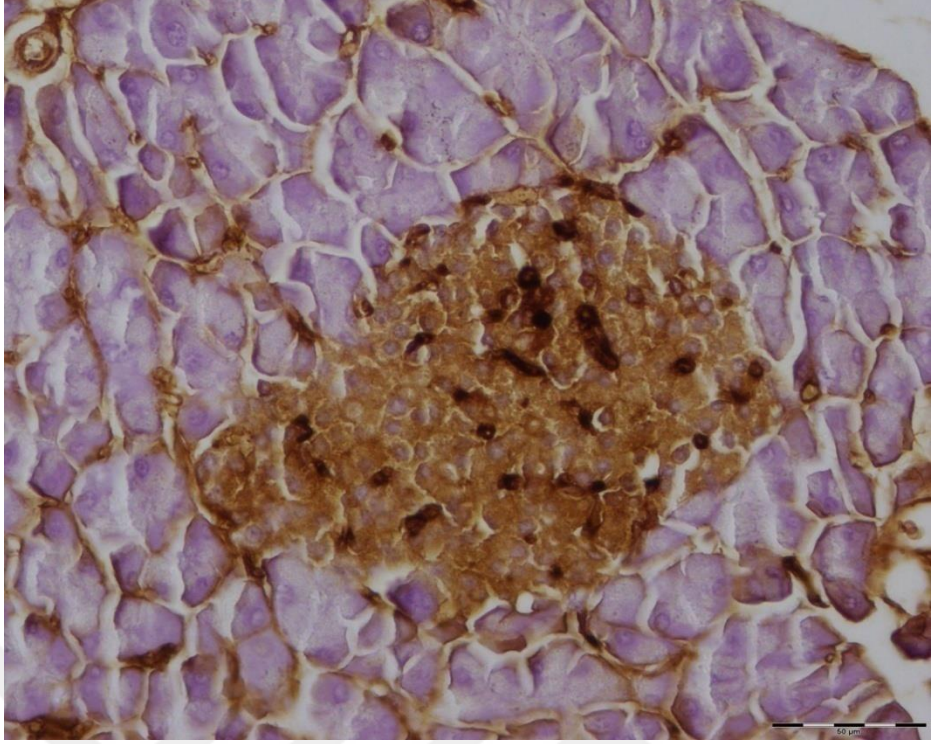


Şekil 4.7. STZ+OLE verilen gruptaki bir farenin pankreasının normale çok yakın mikroskopik görünümü, HE, Bar=50µm.

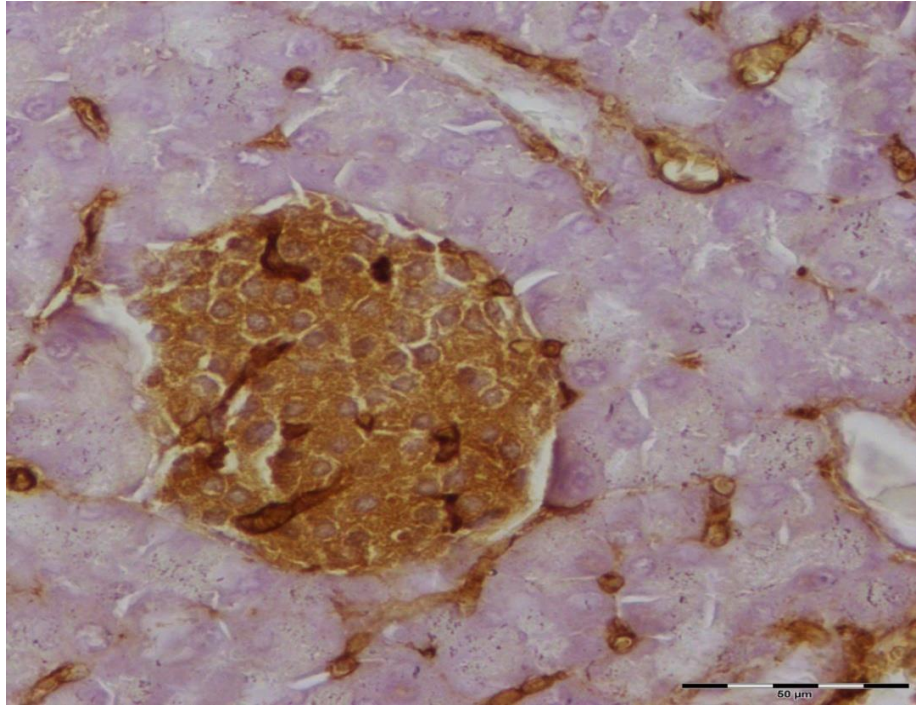
4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

4.4.1. İnsülin İmmunohistokimya Bulguları

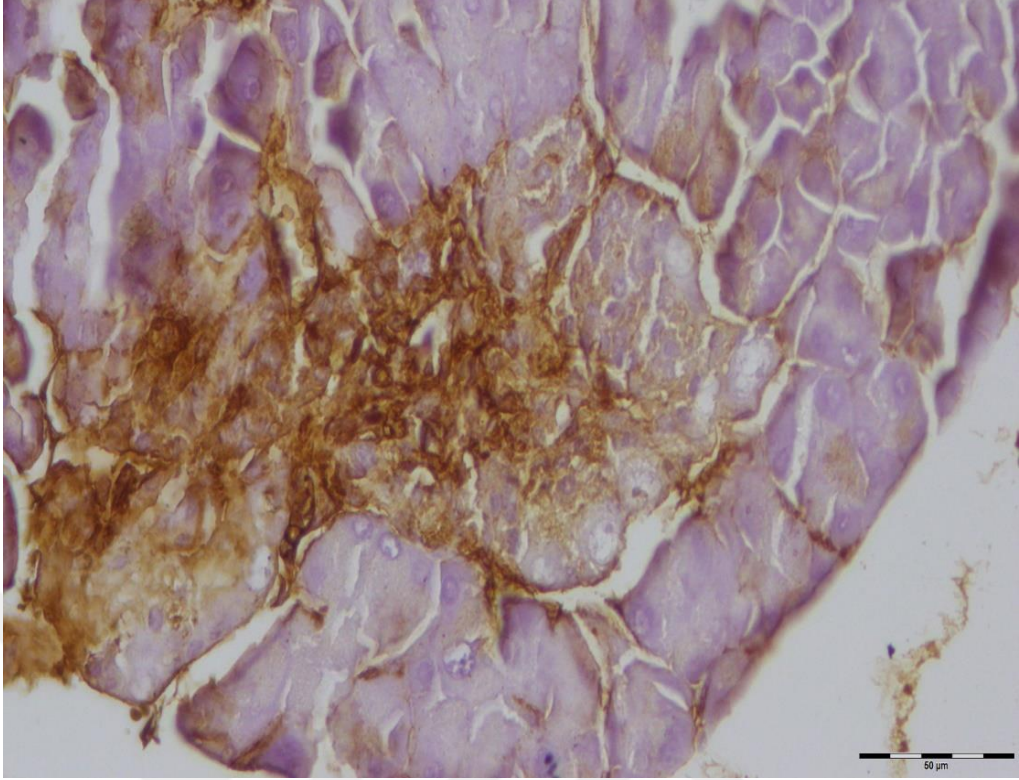
İmmunohistokimyasal incelemede insülin pozitif hücrelerin Langerhans adacıklarının merkezi kısımlarında ve adacığın büyük bir bölümünü oluşturacak şekilde yerleştikleri gözlemlendi. Kontrol ve OLE grubundaki farelerin Langerhans adacıklarında çok sayıda hücrede yoğun insülin ekspresyonları saptanırken, STZ verilen grupta hem insülin pozitif hücre sayısında hem de immunoreaksiyonun şiddetinde belirgin şekilde azalmalar dikkati çekti. STZ-OLE grubunda ise hem pozitif hücre sayısının hem de ekspresyonların şiddetinin normale yakın olduğu saptandı.



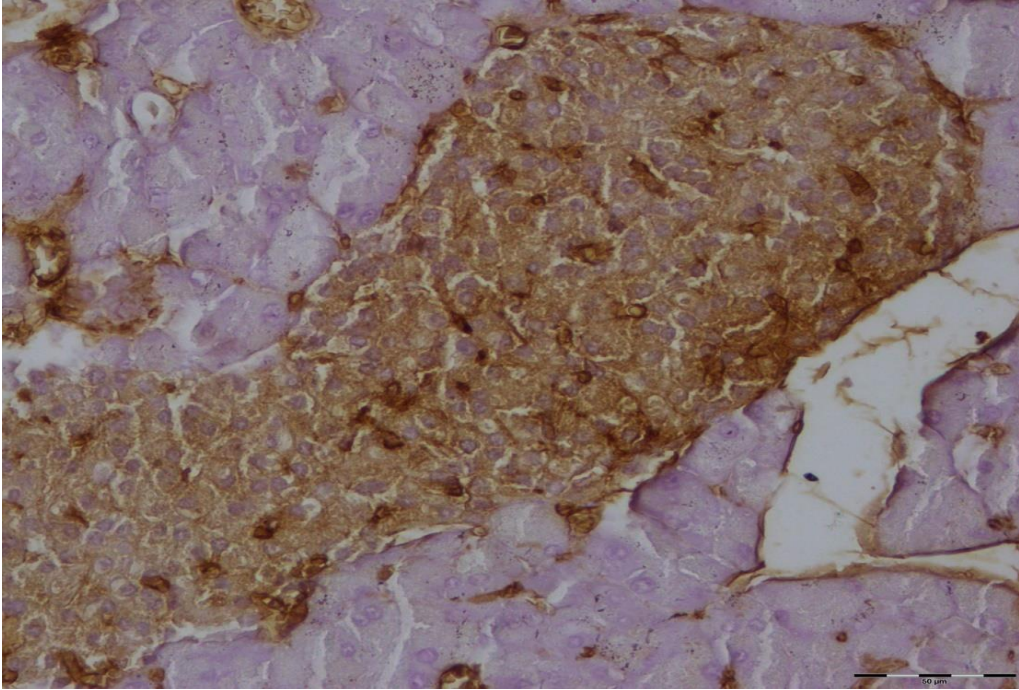
Şekil 4.8. Kontrol grubundaki bir farenin normal Langerhans adacıklarında belirgin insülin immunoekspresyonu, Streptavidin biotin peroksidaz metodu, Bar=50µm.



Şekil 4.9. OLE grubundaki bir farenin normal Langerhans adacıklarında şiddetli insülin ekspresyonu, Streptavidin biotin peroksidaz metodu, Bar=50µm.



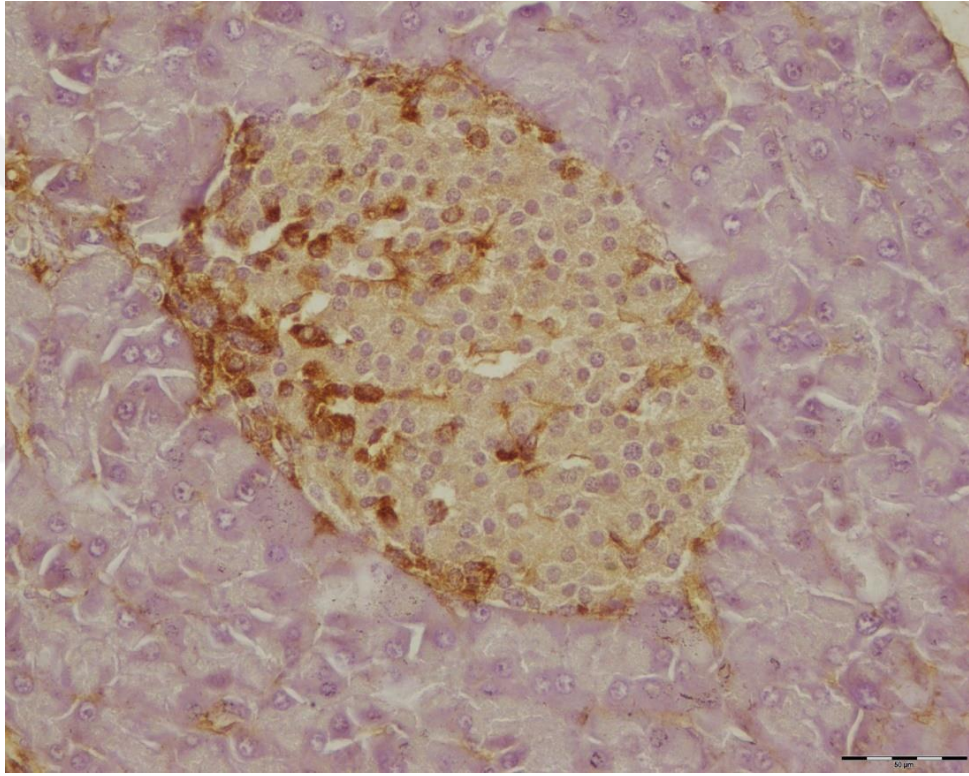
Şekil 4.10. STZ grubundaki bir farenin Langerhans adacıklarında belirgin şekilde azalmış insülin reaksiyonu, Streptavidin biotin peroksidaz metodu, Bar=50µm.



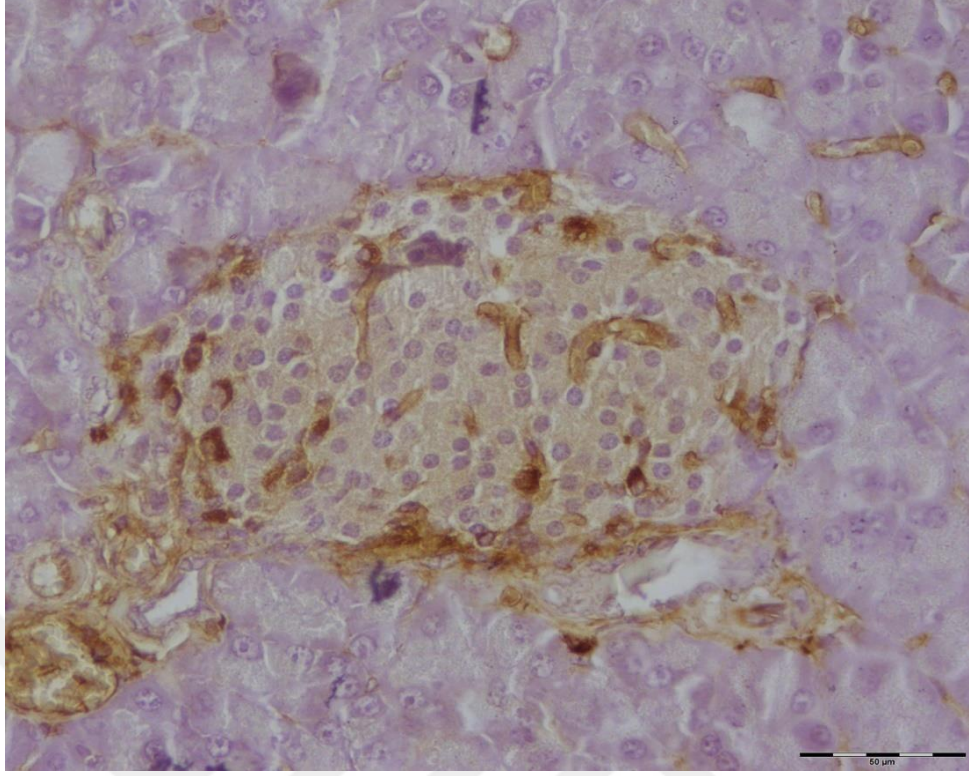
Şekil 4.11. STZ+OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacıklarında STZ grubuna göre artmış insülin ekspresyonu, Streptavidin biotin peroksidaz metodu, Bar=50µm.

4.4.2. Glukagon İmmunohistokimya Bulguları

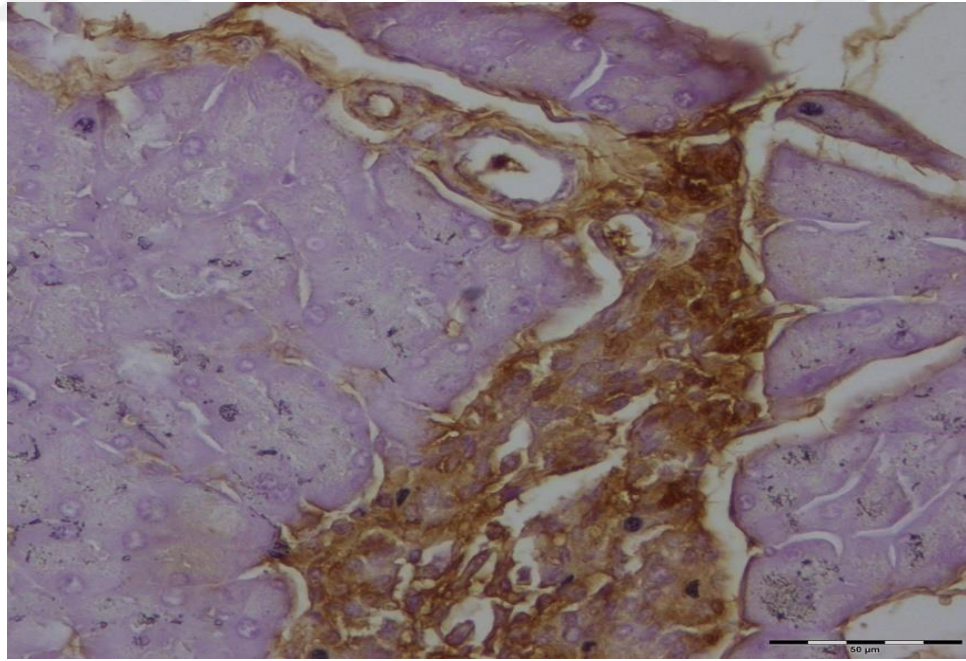
Gruplardaki farelerin pankreaslarının Langerhans adacıklarının glukagon ekspresyonlarının incelenmesinde glukagon sentezleyen hücrelerin insülin sentezleyen hücrelerin tersine adacığın dış kısımlarına ve periferal bölgeye lokalize olduğu görüldü. STZ verilen gruplarda farelerde glukagon sentezleyen hücrelerde sayıca artma ve glukagon ekspresyonunda artış ile karakterize bir görünüm dikkati çekti.



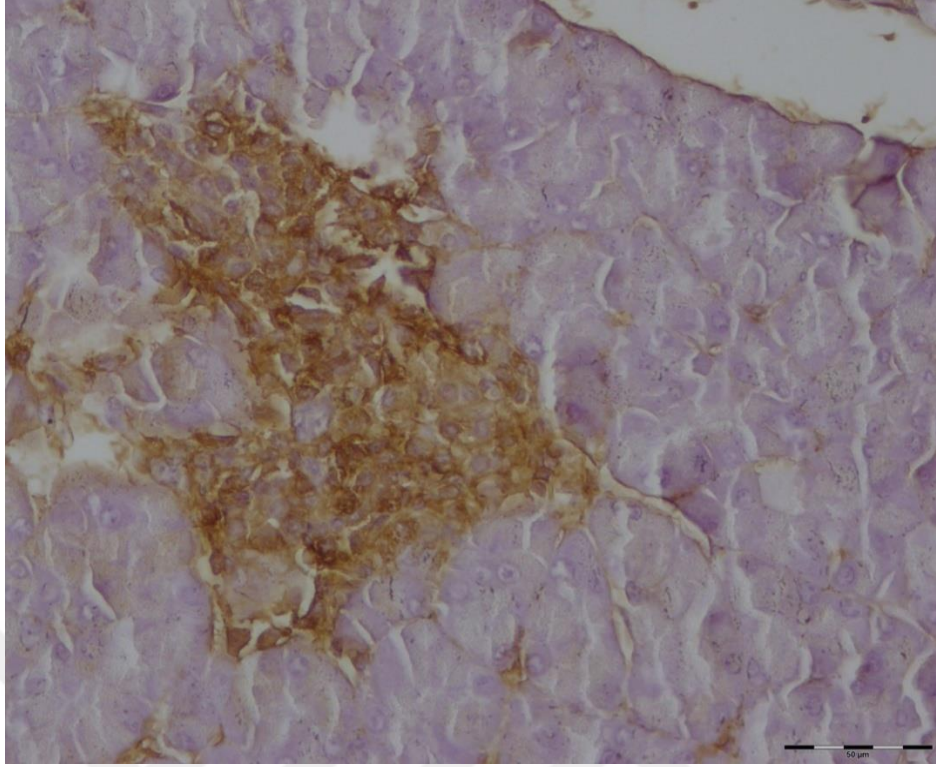
Şekil 4.12. Kontrol grubundaki bir farenin Langerhans adacığındaki periferal bölgede yoğunlaşan hücrelerde belirgin glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.



Şekil 4.13. OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacığındaki belirgin glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50μm.



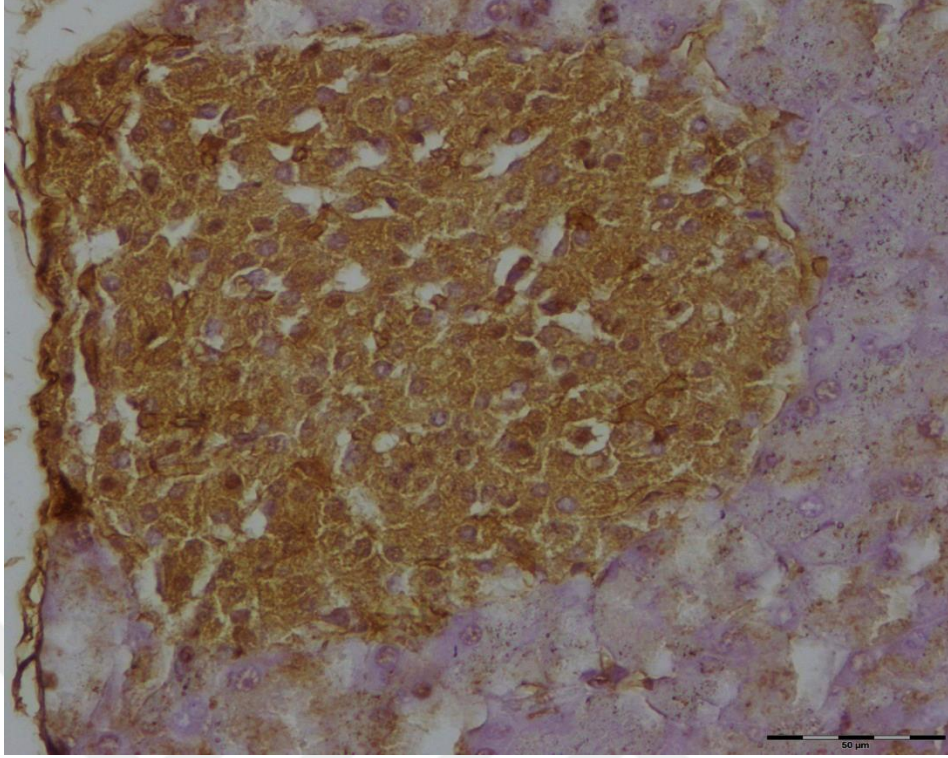
Şekil 4.14. STZ grubundaki bir farenin Langerhans adacığında artmış glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50μm.



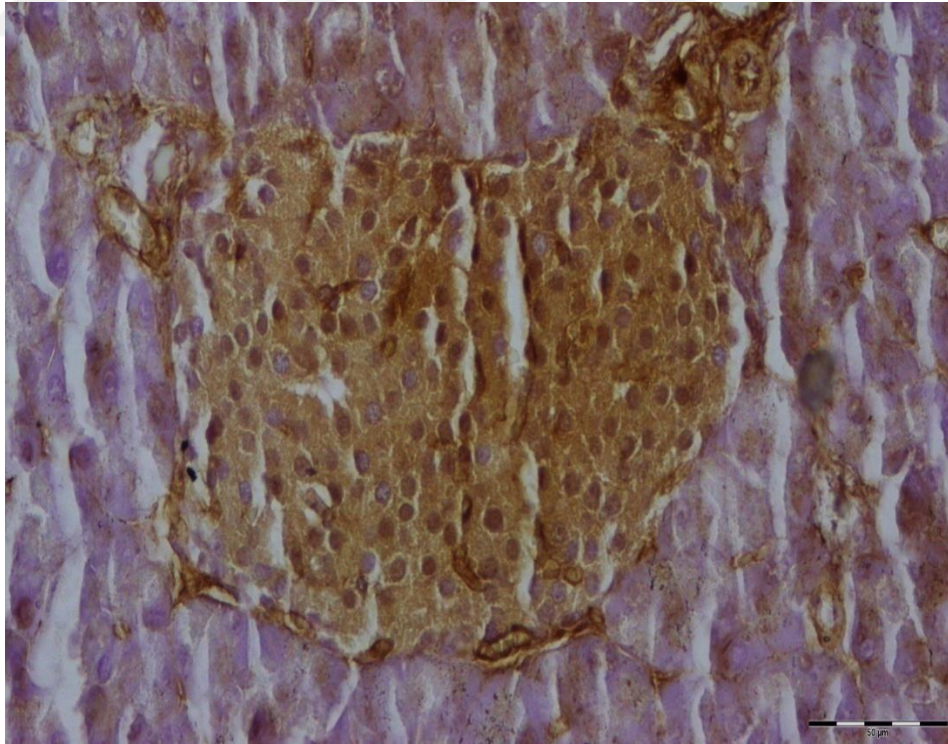
Şekil 4.15. STZ+OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacığında STZ grubuna göre azalmış glukagon immunoreaksiyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.

4.4.3. İnsülin Reseptör İmmunohistokimya Bulguları

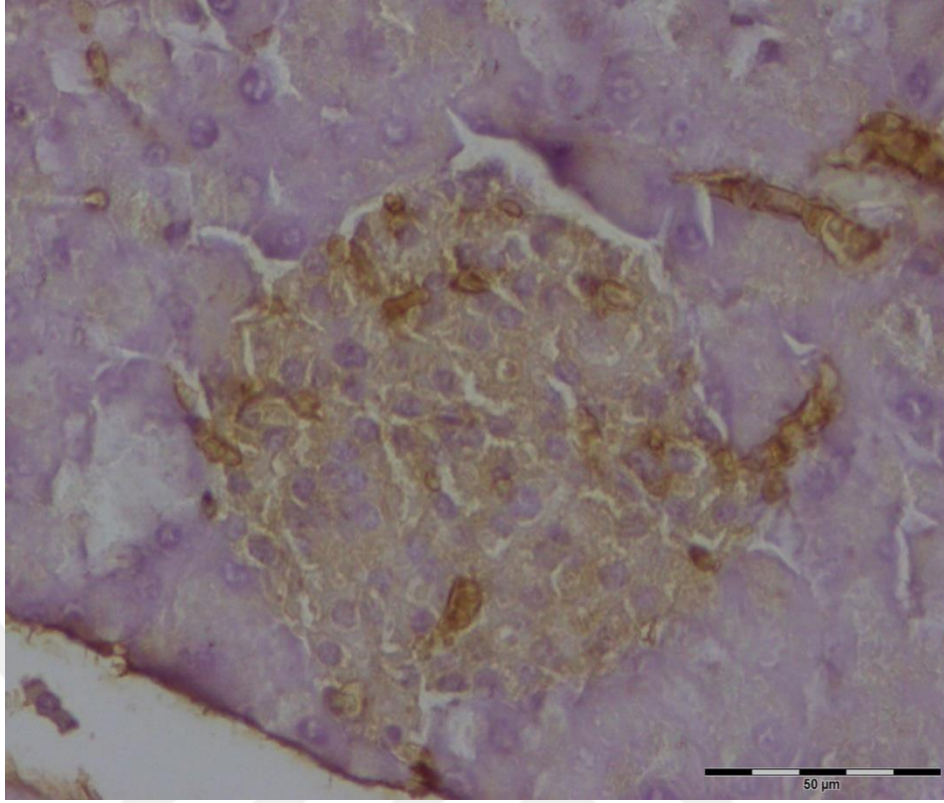
İmmunohistokimyasal olarak insülin reseptörlerinin tüm Langerhans adacıklarına yerleştiği gözlemlendi. Kontrol ve OLE grubundaki hayvanların endokrin pankreas bölümündeki Langerhans adacıklarındaki hücrelerin birçoğunda yoğun şekilde ve belirgin ekspresyon saptanırken, STZ grubunda ekspresyonun azaldığı dikkati çekti. STZ+OLE grubunda STZ grubuna göre ekspresyonu arttığı görüldü.



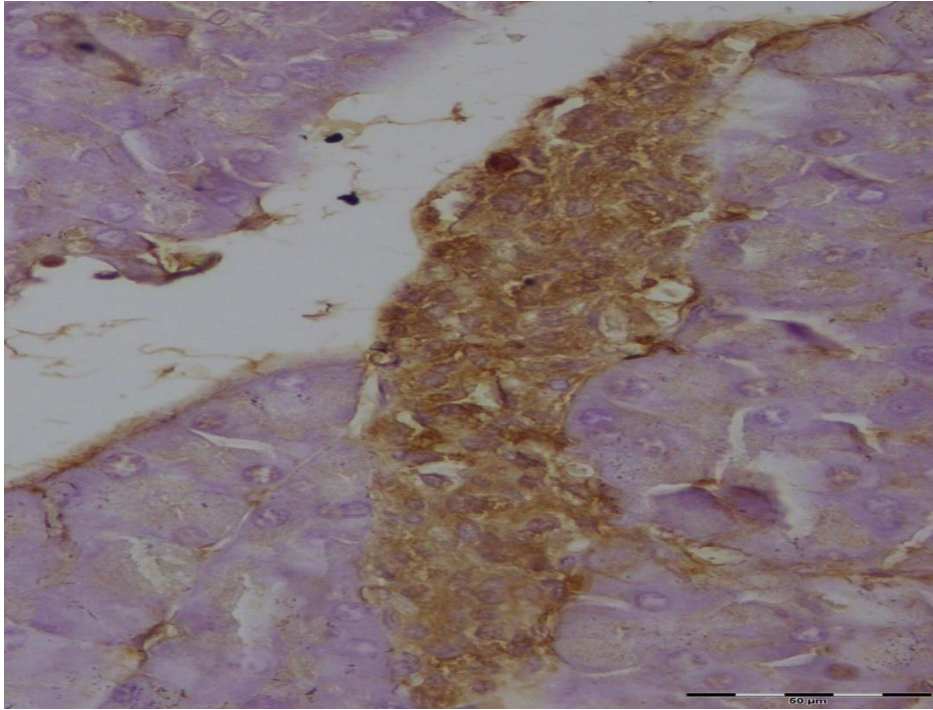
Şekil 4.16. Kontrol grubundaki bir farenin Langerhans adacığindeki insülin reseptör immunoreaksiyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.



Şekil 4.17. OLE grubundaki bir farenin Langerhans adacığindeki insülin reseptör immunoreaksiyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.



Şekil 4.18. STZ grubundaki bir farenin azalmış insülin reseptör ekspresyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.



Şekil 4.19. STZ+OLE grubundaki bir farenin pankreasında STZ grubuna göre artmış insülin reseptör ekspresyonu, Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi, Bar=50µm.

4.5. İstatistiksel Bulgular

Kan glikoz düzeylerinde STZ verilen gruplarda belirgin bir yükselme dikkati çekerken STZ ve OLE'nin birlikte verildiği grupta ise düşüş saptandı. STZ verilen grupta kan insülin düzeylerinin belirgin olarak azaldığı dikkati çekti. STZ+OLE verilen grupta ise STZ grubuna göre artış şekillendi. Gruplar arasında kan glikoz ve insülin düzeyleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kan insülin ve glikoz değerlerinin istatistik sonuçları.

	İnsülin değerleri (ng/ml) (ortalama±SD)	Glikoz değerleri (mg/dl) (ortalama±SD)
KON	0.80±0.32	124.60±14.46
OLE	0.70±0.38	106.00±3.60
STZ	0.23±0.02	442.85±39.32
STZ+OLE	0.39±0.10	202.00±39.42
P	KON-OLE > 0.05 KON-STZ < 0.05* KON-STZ+OLE > 0.05 OLE-STZ < 0.05* OLE-STZ+OLE > 0.05 STZ-STZ+OLE < 0.05*	KON-OLE>0.05 KON-STZ<0.05* KON-STZ+OLE<0.05* OLE-STZ<0.001* OLE-STZ+OLE<0.05* STZ-STZ+OLE<0.001*

* Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli

5. TARTIŞMA

Diyabet; insülin eksikliği veya insülinin etki mekanizmasındaki bozukluklar sebebiyle ortaya çıkan metabolik ve kronik bir hastalıktır. Tip 1 DM'de β hücre yıkımıyla ilişkili mutlak bir insülin eksikliği mevcutken, Tip 2 DM'de hücre-reseptör bozukluğuna bağlı olarak insülin kullanımında ve glikozun hücre içine absorbe edilip kullanılmasıyla ilişkili insülin direnci mevcuttur (TEMD, 2014). Hastalıkların patogenezinin anlaşılmasında, önlenmesinde ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesinde deneysel hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. DM'de araştırılan patolojiye uygun olarak fare, rat, kobay, tavşan, hamster gibi deney hayvanları seçilip diyabet modelleri oluşturulabilmektedir. Deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturmak için çeşitli yöntemlere başvurulmaktadır. Spontan yolla diyabet modelleri oluşturulabildiği gibi alloksan ve streptozotosin gibi kimyasal ajanlardan da faydalanılabilmektedir. Seçici olarak insülin salgılayan hücrelere hasar vererek diyabet oluşturan alloksan, intraperitoneal veya intravenöz yolla uygulanmaktadır (Öntürk ve Özbek, 2007). Antineoplastik ve immunosupresif olarak da kullanılan dar spektrumlu bir antibiyotik olan streptozotosin, diyabetojenik bir özelliği sebebiyle birçok çalışmada model oluşturmak için kullanılır (Ozmen ve ark., 2016). Pankreas β hücrelerine zarar vererek diyabet oluşturan streptozotosin; ratlarda 60-65 mg/kg, farelerde 200 mg/kg olmak üzere tek doz intraperitoneal yolla uygulanmaktadır (Öntürk ve Özbek, 2007). Sunulan çalışmada 20 tane CD1 yetişkin erkek fare seçilip 200 mg/kg dozunda, tek doz olarak streptozotosin periton içi uygulandı. Takiben açlık kan glikozu seviyeleri ölçülerek diyabet oluşturulduğu teyit edildi.

DM sebebi ne olursa olsun hiperglisemi ile seyreden bir hastalıktır. Hiperglisemi glikoz oksidasyonu, proteinlerin non enzimatik glikasyonu ve oksidatif olarak protein yıkımlanmasıyla sonuçlanır (Ozmen ve ark., 2016). Aerob hücreler oksidatif fosforilasyon esnasında yan ürün olarak, süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) ortaya çıkarırlar. β hücrelerinin antioksidan enzimleri az olduğu için ortaya çıkan süperoksit anyonlarıyla sürekli mücadele edemez. Bu durumda β hücreleri ROS ile ilişkili sinyallere duyarlı hale gelir ve oksidatif stresin hedefi olur (Wang ve Wang, 2017). Diyabette artan serbest radikal

oluşumu ve radikal bağlayıcı sistemlerin az olması, bu hastalıkta antioksidanlara ihtiyaç duyulabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır (Ozmen ve ark., 2016). Bu nedenle bu çalışmada yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu bilinen oleuropein profilaktik amaçla kullanılmış ve koruyucu etkisi saptanmıştır.

DM'nin farmakolojik tedavisi insülin ve hipoglisemik ilaçların kan glikoz düzeyini azaltıcı etkileri temeline dayanmaktadır. Ancak günümüzde, bu terapötik yöntemlerin yan etkilerinin bilinmesiyle geleneksel bitkisel tedavi yöntemlerine odaklanılmakta ve hipoglisemik etkili tıbbi bitkiler üzerinde bilimsel çalışmalar yapılmaktadır (Öntürk ve Özbek, 2007). Diyabetin tedavisinde dünya çapında 400'den fazla bitkinin kullanıldığı rapor edilmiştir ve bunların büyük çoğunluğu bilimsel ve tıbbi açıdan değerlendirilmeyi beklemektedir (Gray ve Flatt, 1997). Sunulan çalışmada diyabetin profilaksisinde zeytin yaprağının bir bileşeni olan oleuropein maddesi deneysel olarak değerlendirilmiştir. Kan glikoz düzeylerinin incelemesinde oleuropeinin hipoglisemik etkileri saptanırken, histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmede ise pankreas endokrin dokusunu koruyucu özellikleri belirlenmiştir.

Zeytin ağacı içinde barındırdığı çeşitli bileşenler ile hipertansiyon ve diyabetin geleneksel tedavisinde geçmişten günümüze kullanılan bir bitkidir (Kaeidi ve ark., 2011). Zeytin yaprağının bir bileşeni olan oleuropein; çoğunlukla antioksidan aktivitesinden ötürü oldukça faydalı ve sağlığı destekleyen özelliklere sahiptir. Oksidatif strese bağlı olarak oluşan diyabetin komplikasyonlarında, antioksidan tedavi yöntemlerinin araştırıldığı bir çalışmada, zeytin yaprağının aktif bir bileşeni olan oleuropein kullanılmıştır. Çalışma süresince diyabetik gruptaki tavşanların kan glikoz seviyelerinde düzenli bir artış görülürken, oleuropein uygulanan diyabetik grupta tedavi başlangıcından itibaren kan glikoz oranında önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir. Çalışma sonunda, oleuropein maddesinin deneysel diyabet oluşturulmuş tavşanlarda hiperglisemi ve diyabetle tetiklenen oksidatif stresi engelleyerek diyabetik komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (Al-Azzawie ve Alhamdani, 2006). Yürüttüğümüz çalışmada ise; OLE+STZ grubundaki farelere 100 mg/kg dozunda oleuropeini, 30 gün süre ile oral gavaj yoluyla uygulanmış ve hem kan hem de doku düzeyinde koruyucu etkileri araştırılmıştır. Oleuropeinin

profilaktif etkilerinin araştırdığımız çalışmamızda koruyucu amaçla OLE'nin kullanıldığı diyabetli farelerde kan glikoz değerlerinin, STZ grubundaki farelere göre önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara paralel şekilde OLE'nin STZ ile artan kan insülin düzeyini de azalttığı gözlenmiştir.

Alloksan ile tip 1 diyabet oluşturulan ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, zeytin yaprağının ekstresinden elde edilen oleuropein farklı gruplara artan dozlarda uygulanmıştır. 40 gün süren deneyin sonunda, kontrol ve diyabet grupları da dahil olmak üzere 6 ayrı grupta yer alan ratların kan glikoz değerleri ölçülüp pankreasları histopatolojik yönden değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre oleuropeinin önemli ölçüde hipoglisemik ve antioksidan aktivitesinin olduğu, ayrıca β hücrelerini reaktifte ettiği gözlenmiştir (Qadir ve ark., 2016). Bu çalışmada farelerde diyabet streptozotosin ile indüklenip oleuropein koruyucu amaçla kullanılmış ve hem kan, hem de doku reasyonlarının önemli ölçüde iyileştiği saptanmıştır.

Zeytin yaprağı ekstresinin diyabet üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; kontrol grubunun da dahil olduğu altı farklı gruba ayrılmış ratlara düşük ve yüksek oranlarda zeytin yaprağı ekstresi verilmiştir. Yapılan serum biyokimyasal analizlerine göre zeytin yaprağı ekstresi verilen diyabetli ratlarda, sadece diyabetli ratlara göre kan glikoz oranında azalma ve insülin oranlarında artış görülmüştür. Deney sonunda pankreasların histopatolojik yönden değerlendirilmesinde; sadece diyabet oluşturulan gruptaki ratların pankreas adacık hücrelerinde β hücre nekrozuna bağlı şiddetli hasar dikkati çekerken, zeytin yaprağı verilen gruplarda bu hasarın daha düşük olduğu gözlenmiştir. Zeytin yaprağı ekstresinin antioksidatif yönüyle diyabette koruyucu bir madde olduğu sonucuna varılmıştır (Al-Attar ve Alsami, 2017). Sunulan çalışmada ise profilaktik olarak oleuropein uygulanarak deneysel diyabet oluşturulmuş farelerde (STZ+OLE), sadece diyabetli farelere (STZ) göre kan glikoz seviyesindeki düşüş saptanması önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir. Sunulan çalışmada 30 gün süreyle oleuropein verilen farelerin diyabet oluşturulduktan sonra pankreaslarının histopatolojik değerlendirilmesinde Langerhans adacık hücrelerinde patolojik bulguların önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir.

Alloksan ile diyabet oluşturulmuş ratlarda yapılan bir diğer çalışmada; hayvanlarda deneysel diyabet oluşturulduktan sonra oleuropein yönünden zengin zeytin yaprağı ekstresi içme suyunda eritilerek 4 hafta süreyle verilmiştir. Çalışma sonunda antioksidan enzim aktivitesi ve hepatik oksidatif hasar değerlendirmesiyle birlikte karaciğer histopatolojik değerlendirmeye alınmıştır. Elde edilen sonuçlara göre oleuropein yönünden zengin zeytin yaprağı verilen ratların karaciğerlerinde; oleuropeinin parankim dokuyu koruyarak hepatik yapıdaki bozulmaları önlediği bildirilmiştir (Jemai ve ark., 2009). Yürüttüğümüz çalışmada oleuropeinin profilaktik etkisi pankreas dokusu üzerinde incenmiştir. Elde edilen histopatolojik ve immunohistokimyasal verilere göre oleuropeinin pankreas Langerhans adacıklarında STZ ile meydana getirilen patolojik bulguları önemli ölçüde engellediği gözlenmiştir.

Zeytin yaprağının antioksidan ve hipoglisemik aktivitesi arasındaki yakın ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen ratlar metabolik yönden incelenmiştir ve oleuropein yönünden zengin diyet ile beslenen ratlarda metabolik değişimlerin azaldığı bildirilmiştir (Poudyal ve ark., 2010). Bu çalışmada oleuropeinin farelerde streptozotosin ile indüklenen deneysel diyabette belirgin bir şekilde hipoglisemik etkili olduğu saptanmıştır. Pankreatik dokudaki patolojik bulguları azaltıcı etkisi de antioksidan etkisine bağlanmış ve bu bulgular önceki çalışmalarla uygunluk göstermiştir.

Bir çalışmada ratlarda, alloksan ile deneysel tip 1 diyabet oluşturulduktan sonra oleuropeinin hipoglisemik, hipolipidemik, antiaterojenik etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; diyabet grubundaki hayvanların HbA1c ve kan glikoz oranı, kontrol grubundaki hayvanlara göre önemli ölçüde yüksek çıkmıştır. Oleuropein ile tedavi edilenlerde diyabetli hayvanlara göre kan glikozu ve HbA1c oranında artışın engellendiği görülmüştür (Ahmadvand ve ark., 2014). Sunulan çalışmada, oleuropeinin hipoglisemik etkileri ve insülin düzeyini arttırıcı etkileri de saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler oleuropeinin deneysel diyabet modelinde koruyucu etkisini göstermiştir. Ancak oleuropeinin insanlarda kullanılacağı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet, insan ve hayvanlarda yaygın gözlenen en önemli endokrin hastalık olarak nitelenmektedir. Bu hastalığın insidansı özellikle insanlarda değişen hayat tarzı ve obeziteye bağlı artmaktadır ve buna paralel olarak kedi köpek gibi pet hayvanlarında yanlış besleme nedeniyle de artış trendine girmiştir. Diyabet tedavisinde hipoglisemik ilaçlar ve insülin kullanımı yaygındır. Son yıllarda bu hastalığın tedavisi ve prognozunda bitkisel ürünlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Bitkisel tedavinin bu kronik hastalıkta daha az yan etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde ROS etkisi bilindiği için bitkisel tedavide antioksidan özellikteki bitkiler daha fazla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada farelerde streptozotosin ile oluşturulmuş deneysel diyabet modelinde oleuropeinin profilaktik etkileri incelenmiş ve elde edilen bulgular ile koruyucu etki saptanmıştır.

KAYNAKLAR

Abacı A, Böber B, Büyükgebiz A (2007). Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri*, **5**, 1-10.

Ahmadvand H, Noori A, Dehnoo MG, Bagheri S, Cheraghi RA (2014). Hypoglycemic, hypolipidemic and antiatherogenic effects of oleuropein in alloxan-induced Type 1 diabetic rats. *Asian Pac J Trop Dis*, **4** (1), 421-425.

Ahmed AM (2002). History of Diabetes Mellitus. *Saudi Med J.*, **23**, 373-378.

Al-Attar AM, Alsami FA (2017). Effect of *Olea europaea* leaves extract on streptozotocin induced diabetes in male albino rats. *Saudi J Biol Sci* (in press).

Al-Azzawie HF, Alhamdani MS (2006). Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*, **78**, 1371-1377.

Alberti KG, Zimmet P (2011). *Classification and diagnosis of diabetes mellitus*. In: Wass JAH, Stewart PM. (Eds), Oxford textbook of endocrinology and diabetes, New York: Oxford University Press Inc., p:1703-1711.

American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **37**, 81-90.

Barnett DM, Krall LP (2005). *The History of Diabetes*. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), Joslin's diabetes mellitus. 14th Edition, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, p:1-17.

Bennett PH, Knowler WC (2005). *Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis*. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), Joslin's diabetes mellitus. 14th Edition, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, p: 331-339.

Cazzola R, Cestaro B (2014). *Antioxidant spices and herbs used in diabetes*. In: Preedy VR. (Ed). Diabetes oxidative stress and dietary antioxidants. Oxford: Elsevier Academic Press, p: 89-97.

Cheng AY, Zinman B (2005). *Principles of insulin therapy*. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), Joslin's diabetes mellitus. 14th Edition, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, p: 659-670.

Chris F (2003). *Disease and medicine Today*. In: Brandt AM, Churchill LR. (Eds), Bittersweet. The University of North Carolina Press: Chapel Hill&London, p:1-221.

Dods RF (2013). *Understanding Diabetes*, First Edition, Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., p: 23-199.

Eisenbarth GS, Barker JM (2004). *The natural history of autoimmunity in type 1a Diabetes mellitus.* In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. (Eds), *Diabetes mellitus a fundamental and clinical text.* 3rd Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p:471-482.

Fonseca V (2009): *Diabetes improving patient care,* New York: Oxford University Press, Inc., p: 1-9.

Gray AM, Flatt PR (1997). Nature's own pharmacy: the diabetes perspective. *J Nutr Sci*, **56**, 507-517.

Guthrie DW, Guthrie RA (2009): *Management of Diabetes Mellitus A Guide to the Pattern Approach,* 6th Edition, New York: Springer Publishing Company, p: 3-120.

Harris MI (2004). *Definition and classification of diabetes mellitus and the criteria for diagnosis.* In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. (Eds), *Diabetes mellitus a fundamental and clinical text.* 3rd Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p: 457-467.

International Diabetes Federation (2015): *IDF Diabetes Atlas,* IDF, 7th edition, p: 7-136.

Jemai H, El Feki A, Sayadi S (2009). Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *J Agric Food Chem*, **57**, 8798-8804.

Johnstone MT, Nesto H (2005). *Diabetes mellitus and hearth disease.* In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), *Joslin's diabetes mellitus.* 14th Edition, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, p: 975-998.

Joseph D, Singh IM, Sinha AK, Mehta JL (2011). *Diabetes mellitus and oxidative stress.* In: Matata BM, Elahi MM. (Eds), *Oxidative stress a focus on cardiovascular disease pathogenesis.* New York: Nova Science Publishers Inc., p: 199-218.

Kaeidi A, Mahani SE, Sheibani V, Abbasnejad M, Rasoulian B, Hajjalizadeh Z, Afrazi S (2011). Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: In vitro and in vivo studies. *J Ethnopharmacol*, **136**, 188-196.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC (2013). *Robbins basic pathology (Robbins temel patoloji).* Çev: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U., İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, s: 715-763.

Leahy JL (2005). *β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus.* In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), *Joslin's*

diabetes mellitus. 14th Edition, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, p: 449-461.

Lebovitz HE (2005). *Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes.* In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), Joslin's diabetes mellitus. 14th Edition, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, p: 687-710.

Magliano DJ, Zimmet P, Shaw JE (2015). *Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.* In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti KG. (Eds), International textbook of diabetes mellitus, Hoboken: WILEY-Blackwell, p: 3-16.

Oğuz A (2015). Diabetes mellitusun güncel farmakolojik tedavisi. *KSU Tıp Fak Der*, **10**(2), 27-31.

Ozmen O, Topsakal S, Haligur M, Aydogan A, Dincoglu D (2016). Effects of caffeine and lycopene in experimentally induced diabetes mellitus. *Pancreas*, **45**, 579-583.

Öntürk H, Özbek H (2007). Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Der*, **17** (4), 231-236.

Ötleş S, Özyurt H (2012). Oleuropein ve önemi. *Zeytin Bilimi*, **3**(1), 59-71.

Poudyal H, Campbell F, Brown L (2010). Olive Leaf Extract Attenuates Cardiac, Hepatic, and Metabolic Changes in High Carbohydrate, High Fat-Fed Rats. *J Nutr*, **140** (5), 946-953.

Qadir NM, Ali KA, Qader SW (2016). Antidiabetic effect of oleuropein from *Olea europaea* leaf against alloxan induced type 1 diabetic in rats. *Braz Arch Biol Technol*, **59**, 1-9.

Rhodes CJ, Shoelson S, Halban PA (2005). *Insulin Biosynthesis, Processing, and Chemistry.* In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), Joslin's diabetes mellitus. 14th Edition, Boston: Lippincott Williams & Wilkins, p: 65-82.

Rout SP, Chowdary KA, Kar DM, Das L (2009). Plants as source of novel anti diabetic-drug: present scenario and future perspectives. *Curr Trends Biotechnol Pharm*, **3**, 37-55.

Scobie IN, Samaras K (2014): *Fast facts:Diabetes mellitus*, 5th Edition, Oxford: Health Press, p: 7-33.

Singh P, Jain P, Pandey R, Shukla SS (2016). Phytotherapeutic review on diabetes. *Spatula DD*, **6**, 59-67.

Şahin E, Öncel M (2014). Diyabet tanı ve takibinde geleneksel ve yeni biyokimyasal belirteçler. *Eur J Basic Med Sci*, **4**, 66-73.

TEMED Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu (2014). *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavisi ve izlem klavuzu*, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, s: 1-216.

Topsakal Ş, Özmen Ö (2016). İnsan ve hayvanlarda diabetes mellitus. *MAE Vet Fak Dergi.*,1, 47-57.

Türkiye Diyabet Vakfı (2013). UDK diyabet tanı ve tedavi rehberi. *Türkiye Diyabet Vakfı*, İstanbul, s: 1-153.

Victor VM (2014). *Mitochondrial oxidative stress in diabetes*. In: Preedy VR (Ed), *Diabetes oxidative stress and dietary antioxidants*, Oxford: Elsevier Academic Press, p: 41-49.

Wang J, Wang H (2017). Oxidative Stress in Pancreatic Beta Cell Regeneration. *Oxid Med Cell Longev.*,1-9.

WHO Consultation Group (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*, World Health Organization, Vol. 1, 2nd Edition, Geneva: p: 1-49.

WHO Study Group (1985). *Diabetes Mellitus*. Technical Report Series 727, World Health Organization, Geneva, p: 1-113.

Yıldız G, Uylaşer V (2011). Bir doğal antimikrobiyel: oleuropein. *Uludağ Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 25(1), 131-142.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Ceren DÜDEK

Doğum Yeri ve Yılı : Merkez/BURDUR, 1992

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Telefon No : 05388695233

Elektronik Posta : cerendudek@gmail.com

İletişim Adresi : Burç Mah. Yeni Cami Sok. No:17 Merkez/BURDUR

Eğitim Durumu

Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2016

Yüksek Lisans : MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Devam ediyor.

Çalıştığı Kurumlar

1-MEB, Hayvan sağlığı öğretmeni, 2016-2017

2- Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Araş. Gör., 2018-devam ediyor.



