



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**STREPTOZOSİN İLE DİABETES MELLİTUS
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA BAL (KESTANE),
EKSENATİD VE METFORMİNİN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Hülya Yiğit

**Samsun
Mart, 2019**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**STREPTOZOSİN İLE DİABETES MELLİTUS
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA BAL (KESTANE),
EKSENATİD VE METFORMİNİN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Hülya YİĞİT

**Danışman
Prof. Dr. Yüksel KESİM**

**Samsun
Mart, 2019**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hülya YİĞİT tarafından Prof. Dr. Yüksel KESİM danışmanlığında hazırlanan 'Streptozosin ile Diabetes Mellitus oluşturulmuş sıçanlarda bal (kestane), ekstenatid ve metforminin etkilerinin araştırılması' başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 08/03/2019 tarihinde yapılan sınav ile Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Kevser EROİ
(Eskişehir Osmangazi Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Yüksel KESİM
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. S. Sırrı BİLGE
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Murat KESİM
(Karadeniz Teknik Üniversitesi)

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.....

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve doktora eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Yüksel Kesim hocama sabrı, bana ayırdığı değerli vakti, içtenliği ve yol göstericiliği için çok teşekkür ederim.

Tıbbi farmakoloji doktora eğitimim esnasında bana ders veren tüm hocalarıma, arkadaşlığını esirgemeyen, manevi destek ve güç aşılayan, asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.



ÖZET

STREPTOZOSİN İLE DIABETES MELLITUS OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA BAL (KESTANE), EKSENATİD VE METFORMİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Eksenatid, metformin ve kestane balının, Diabetes Mellituslu (DM) sıçanlarda ağırlık, kan glukozu, fruktozamin, kan lipit düzeyleri, karaciğer ve pankreas enzimleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Wistar Albino erkek sıçanlar (n=60) 10 gruba ayrılıp, 8 grupta Streptozosin ile DM oluşturuldu (kontrol ve bal grubu hariç). Gruplara bal, eksenatid ve metformin ayrı ayrı ve birlikte verildi. Deney başlangıcı ve 28 günlük deney sonu sıçanların ağırlıkları ölçüldü. Deney sonunda sıçanların serum glukoz, fruktozamin, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz ve lipaz değerleri ölçüldü.

Bulgular: DM'li sıçanların hepsinde ağırlık kaybı gözlemlendi ($p<0,05$). Bal verilen diyabetik grupta, kontrol diyabet grubuna göre kan glukoz ve fruktozamin değerleri değişmedi. Kontrol DM grubuna göre bal verilen DM'li sıçanlarda total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri düştü ($p<0.01$), HDL değeri arttı ($p<0.05$). DM'li sıçanlarda eksenatid ve metformin tek başlarına kan glukozu ve fruktozamin değerlerini değiştirmediler. Beraber verildiklerinde glukoz, fruktozamin, trigliserit, LDL, AST ve ALT değerlerini düşürürken ($p<0.01$), amilaz seviyesini arttırdılar ($p<0.01$). Metformin, tek başına diyabetik sıçanlarda trigliserit, LDL ve AST düzeyini düşürürken ($p<0.01$), amilaz değerini arttırdı. Eksenatid diyabetik sıçanlarda tek başına trigliserit ($p<0.01$) ve LDL ($p<0.05$) değerini düşürürken, HDL ve amilaz değerini arttırdı ($p<0.01$).

Sonuç: Bal, DM'li gruplarda lipid profiline olumlu tesir gösterirken, kan glukoz regülasyonu, karaciğer ve pankreas enzim düzeyleri üzerinde belirgin etkisi gözlemlenmedi. Eksenatid ve metformin kombinasyonunun kan glukozu ve fruktozamin değerleri, kan lipit profili, AST, ALT ve amilaz değerleri üzerine olumlu etkileri dikkate alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus; Sıçan; Eksenatid; Kestane Balı; Metformin

Hülya YİĞİT, Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Mart-2019

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF EXENATIDE, METFORMIN AND HONEY (CHESTNUT) EFFECTS IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

Aim: The aim of this study was to evaluate the effects of exenatide, metformin and chestnut honey on weight, blood glucose, fructosamine, blood lipid levels, liver and pancreatic enzymes in rats with Diabetes Mellitus (DM).

Material and Method: Wistar Albino male rats (n=60) were divided into 10 groups and in 8 groups DM induced with Streptozosin (excluding control and honey group). Honey, exenatide and metformin were given to these groups separately and in combination. The weights of the rats were measured at the beginning and end of the 28-days experiment. At the end of the experiment, serum glucose, fructosamine, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), amylase and lipase levels were measured from venous blood.

Results: Weight loss was observed in all diabetic rats ($p<0.05$). Glucose and fructosamine levels did not change in DM group treated honey compared to DM control group. Total cholesterol, triglyceride and LDL values decreased and HDL values increased. Exenatide and metformin did not alter glucose and fructosamine values when they were applied separately to the diabetic rats. But when they were used together, they reduced glucose, fructosamine, triglyceride, LDL, AST and ALT ($p<0.01$) while they increased the amylase levels ($p<0.01$). Metformin decreased the triglyceride, LDL and AST in diabetic rats ($p<0.01$) and increased the amylase when it was applied separately. When the diabetic rats were treated only with exenatide, it decreased the triglyceride ($p<0.01$) and LDL ($p<0.05$) and increased HDL and amylase ($p<0.01$) levels.

Conclusion: Honey showed positive effects on lipid profile in groups with DM, while no significant effect was observed on blood glucose regulation, liver and pancreatic enzyme levels. When exenatide and metformin were used in combination, their positive effects on blood glucose, fructosamine, lipid profile, AST, ALT and amylase levels may be considered.

Keywords: Diabetes Mellitus; Rat; Exenatide; Chestnut Honey; Metformin

Hülya YİĞİT- Ph.D. Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, March-2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

AERS	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Yan Etki Bildirim Sistemi
AMPK	: Adenozin Monofosfat Kinaz
Apo B	: Apolipoprotein B
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C-reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DPP-4 Inh	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
eNOS	: Endotelyal NO Sentaz
ET-1	: Endotelin-1
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GIP	: Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Peptid
GLP-1	: Glukagon like peptid -1
GLP-1RA	: Glukagon-like Peptid-1 Reseptör Agonistleri
GLUT2	: Glukoz Transporter Tip 2
GLUT4	: Glukoz Transporter Tip 4
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HOMA-IR	: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance
IGF-1	: İnsulin-like Growth Factor 1
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat Gen-1
İ.P	: İntraperitoneal
L	: Litre
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
MATE1	: Çoklu İlaç ve Toksin Ekstrüzyon 1 Transporteri
mg	: Miligram

mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NADPH oksidaz	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Oksidaz
NF-κB	: Nüklear Faktör Kappa B
NO	: Nitrik Oksit
O₂⁻	: Superoksit Anyonu
OAD	: Oral Antidiyabetik
OCT1	: Organic Cation Transporter 1
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
ONOO⁻	: Peroksinitrit
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PPAR-α	: Peroksizom Proliferator-activated Receptor
RAGE	: Glikozillenmiş Son Ürün Reseptörü
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
SOD	: Superoksit Dismutaz
STZ	: Streptozosin
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TZDs	: Tiazolidindionlar
UCP	: Mitochondrial Uncoupling Protein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
ZDF	: Zucker Diyabetik Şişman Sıçanlar

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
İÇİNDEKİLER	x
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı	3
2.1.2.Tanı ve Sınıflandırma	3
2.1.3.Tip 1 Diabetes Mellitus	4
2.1.4.Tip 2 Diabetes Mellitusun Patogenezi.....	6
2.1.5.Tip 2 Diabetes Mellitus ve Kronik Komplikasyonları	8
2.2. Tip 2 Diabetes Mellitusta Medikal Tedavi ve Tedavi Hedefi	14
2.2.1.İnsülin duyarlılığını Arttıran İlaçlar	14
2.2.2. İnkretin Hormonlar ve İnhibitörleri.....	18
2.3.Bal	22
2.3.1 Balın Bileşimi	23
2.3.2 Balın Diabetes Mellitus'ta Etkileri	25
2.3.3 Kestane Balı.....	26
2.4. Deneysel Diyabet Modelleri.....	26
2.4.1.Streptozosin	27
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Materyal.....	29
3.1.1. Deney Hayvanları	29
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	29
3.2. Metot	29
3.2.1 Deney Protokolü	29

3.3. İstatiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Ağırlık Bulguları	33
4.2 Biyokimyasal Parametrelere Ait Bulgular	35
4.2.1 Gruplar Arası Glukoz ve Fruktozamin Değerleri	35
4.2.2 Gruplar Arası Kan Lipid Değerleri (Total kolesterol, Trigliserit, HDLve LDL)	39
4.2.3 Gruplar Arası AST, ALT, Amilaz ve Lipaz Değerleri.....	44
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	76

1. GİRİŞ

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tedavisinde günümüzde klasik antidiyabetik ilaçlara göre yeni kullanıma giren ilaç gruplarından biri İncretin-mimetiklerdir. İncretinmimetikler çok kısa etkili barsak hormonlarıdır. Kan dolaşımına salıverildikten sonra dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) adlı enzim tarafından hızla inaktive edilirler. İnsülin salınımını artırır, glukagon salınımını azaltırlar. İncretin analogu / agonisti ilaçlara inkretin-mimetikler denir. Bu amaçla iki grup ilaç tedavideki yerini almıştır.

- Glukagon benzeri peptid 1 analogları (GLP-1) olarak eksenatid ve liraglutid
- Dipeptidil peptidaz -4 inhibitörleri (DPP-4) olarak sitagliptin, vildagliptin

(Waugh ve Ark., 2010)

DM tedavisi hayat boyu devam etmektedir. Hastalarda yaşam değişikliği ile birlikte başlangıç tedavisinde dünyada en fazla önerilen ilaç insüline duyarlılık kazandıran metformindir. Tedavi her zaman tek ilaçla mümkün olamamaktadır. İkinci ilaç seçiminde üzerinde uzlaşmış ortak bir tedavi seçeneği yoktur. Seçilen ilaca metformin eklenmesi sık yapılan bir uygulamadır (Jia ve Ark., 2019). Yapılan meta-analiz çalışmasında bifazik insülinin, GLP-1 analoglarının ve bazal insülinin hemoglobin A1C (HbA1c) seviyesi üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (Liu ve Ark., 2012).

GLP-1 analogları, günümüzde Tip 2 DM tedavisinde kullanılan sulfonilüreler ve glinidler (insülin salgılatıcılar), Tiazolidindionlar (TZD)s, DPP-4 inhibitörleri ve alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol gibi) ile kıyaslandığında HbA1c seviyesinde daha fazla bir düşüş sağlamaktadırlar, hipoglisemi riskini arttırmamakta ve kiloda azalma yapmaktadırlar (Liu ve Ark., 2012).

GLP-1 analogu eksenatid, sentetik bir inkretin-mimetiktir ve Tip 2 DM tedavisinde kullanılmak üzere 2005 yılında Amerika ve Avrupa'da hastaların kullanımına sunulmuştur. Eksenatid insan vücuduna subkutan yol ile günde iki kere verilmektedir. Metformin ile kombinasyonu mevcuttur (Cvetkovic ve Plosker, 2007).

Diyabet hastalığının kesin tedavisinin olmaması, hastaların yaşam kalitesini kötü yönde etkilemesi, vücutta diyabetin neden olduğu komplikasyonlar, artan mortalite ve morbidite insanların ilaç dışı farklı arayışlara yönelmelerine neden olmaktadır.

Bunlar arasında bitkisel preparatlar, diyet supplementleri ve diğer doğal ürünler (örneğin bal) bulunmaktadır. Literatürde DM hastalığında bal ile yapılmış çalışmalar vardır. Diyabetik sürecin ilerlemesi ile hiperglisemi / serbest yağ asitlerine bağlı

pankreasista oksidatif hasar meydana geldiği ve bu durumun hastalığın ağırlılığını arttırdığı görülmüstür. Antioksidan maddeler (bal antioksidan madde yönünden zengindir) ile pankreastaki hasarın azaltılabileceği ve bu Şekilde hastalığın prognozu ve kan parametreleri üzerine olumlu etkisini yansıtılabileceği düŐüncesi ile yapılan alıŐmalar (Erejuwa ve Ark, 2011) mevcuttur.

Çalışmamıza dayanak oluşturan noktalar Őöyledir; DM'un halen kesin tedavisi olmaması nedeniyle halk arasında tamamlayıcı tıp arayıŐları içerisinde Őifalı etkisine inanılan Balın diyabette etkilerini araŐtıran literatür çalışmalarında birbirleriyle çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı alıŐmalar balın diyabet üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirirken bazıları da balın kan glukozunu yükselttiğini ifade etmişlerdir. Yaptığımız çalıŐmadaki hedefimiz; Yremize ait kestane balının diyabet kontrolü ve diyabetin vücutta oluŐturduđu hasar üzerine etkisini araŐtırmanın yanı sıra halen diyabet tedavisinde birinci ilaç olarak kullanılan metforminin ve görece yeni kullanıma giren GLP-1 reseptör agonisti eksenatid ve bal ile beraber tedavideki etkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus, insülin direnci ve pankreasta ilerleyici beta hücre hasarının gözleendiği kompleks bir durumdur. İnsülin salgısındaki veya insülinin hedef dokulardaki etkisindeki değişiklikten ya da her ikisinden kaynaklanan metabolizma hastalığıdır (American Diabetes Association, 2019).

2.1.2. Tanı ve Sınıflandırma

DM semptomları hiperglisemi ile ilişkilidir. Bunlar; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve bulanık görmeyi içermektedir. Büyüme geriliği, enfeksiyon hastalıklarına duyarlılık hiperglisemiye eşlik edebilir. Yaşamı tehdit eden ketoasidozlu hiperglisemi veya nonketotik hiperozmolar sendrom da diyabette oluşabilmektedir (American Diabetes Association, 2018).

Tanı kriterleri olarak; standardize edilmiş laboratuvar metodları kullanılarak venöz plazma glukozu ve HbA1c ölçümü yapılmaktadır.

Teşhisin konulabilmesi için kriterler ;

- HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
- Rastgele plazma glukoz ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)
- Açlık plazma glukoz (en az 8 saat açlık sonrası) ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/dl)
- Oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. Saat venöz plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) (Kerner ve Brückel, 2014; American Diabetes Association, 2019)

Bir bireydeki diyabetin tipini belirlemek, tanı zamanındaki mevcut şartlara bağlıdır. Çoğu diyabetik birey tek bir sınıflamaya tabi tutulamaz. Örneğin bir birey, gestasyonel diyabetli iken doğum sonrasında gerçekte tip 2 diyabete sahip olduğu tespit edilebilir (American Diabetes Association, 2018).

Tablo 1. Güncel diyabet sınıflandırması

1-Tip 1 Diabetes mellitus	2-Tip 2 Diabetes Mellitus	3-Diyabetin diğer spesifik tipleri	4-Gestasyonel Diabetes Mellitus
A. Otoimmün		A. Beta hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler	
B. İdiyopatik		B.İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler	
		C. Endokrinopatiler	
		D. İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet	
		E.Ekzokrin pankreas hastalıkları	
		F.İmmün kaynaklı nadir diyabet formları	
		G.Diğer genetik sendromlar	

Kaynak: American Diabetes Association, 2018 ‘dan uyarlanmıştır

2.1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM çoğunlukla otoimmün mekanizmalarla endokrin pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucu insülin yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır. Az sayıda hastada aile hikayesi bulunmaktadır. Hastalığın gelişiminde çevresel faktörler önemlidir. Bazı virüsler (koksaki B, enterovirüsler, rubella gibi), inek sütü ve toksinler çevresel faktörlere örnek olarak verilebilir. Virüs enfeksiyonlarından sonra virüslere moleküler benzerlikten ötürü immün sistemin aktive olup pankreas beta hücre harabiyeti yaptığı düşünülmektedir (Paschou ve Ark., 2018).

Hastalık çocuklarda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Fakat herhangi bir yaştaki birey de tip 1 DM tanısı alabilir. Tip 1 DM ‘li hastalar toplam diyabetli bireylerin yaklaşık %5-10’unu oluşturmaktadırlar. Hastalık prevalansı artış göstermektedir. 4-6 yaş arası çocukluk ve 10-14 yaş arası ergenlik döneminde en fazla görülmektedir. Hastalarda bozulmuş glukoz toleransı bulguları ve pankreasa karşı gelişmiş olan otoantikorlar gözlenir. Tip 1 diyabetli kişiler yaşam boyu insülin

kullanılmaktadırlar. Tedavide hastalara gün içinde çoklu bazal/ bolus insülin enjeksiyonları rejimi uygulanabildiği gibi insülin pompası vasıtasıyla subkütan yolla insülin de verilebilmektedir (Lucier ve Weinstock, 2018).

Tip 2 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Yıllar önce epidemiyolojistler Dünya’da Batı yaşam stilini benimseyen yerli insanlar üzerinde tip 2 DM prevalansının hızlı ve yaygın bir şekilde artacağı öngörüsünde bulunmuşlardır. Sonraki epidemiyolojik çalışmalar, fazla besin tüketen ve hareketsiz yaşam biçimini benimseyen insanlarda orta ve ileri yaşlarda tip 2 DM riskinde artış olduğunu göstermiştir. Tip 2 DM küresel bir salgın haline gelmektedir (Perrault, 2018).

Daha önce farklı ülkelerde diyabetli kişiler üzerinde yapılan yaşa spesifik tip 2 DM prevalans hızı ve şehirlerdeki diyabetli kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre gelecekte dünya çapında gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya kıtasında 2000-2030 yılları arasında yetişkinlerde diyabet prevalansının katlanarak artması beklenmektedir. Fazla nüfuslu ülkelerde diyabetli birey sayısının çok büyük sayılara ulaşacağı tahmin edilmektedir. Hindistan ve Çin bu listenin başındadır (Herman ve Zimmet, 2012).

Gelişmekte olan ülkelerde diyabetik birey sayısının her yaşta olmakla birlikte 60 yaş üzerinde neredeyse ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise 60 yaş altı diyabetik birey sayısında az bir oranda düşme yaşanması beklenmesine rağmen 60 yaş üzerinde artışın % 38 olması öngörülmektedir. 2010 yılından 2030 yılına kadar diyabetli hasta sayısında yaklaşık % 54 oranında bir artış beklenmektedir (Satman ve Ark., 2012).

2010 yılı itibari ile Dünya’da 285 milyon kişi (Dünya’daki erişkin nüfusun %6.4’ü) diyabetli iken Türkiye’deki durum; 2000 yılında 3 milyon civarında olan hasta sayısı 2010 yılında artarak 3,679,000’e ulaşmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda Türkiye’de diyabet her bölgede görülmekle beraber en az (%6 oranında) Doğu Anadolu’da görülmekteyken en çok (%17 oranında) Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde görülmektedir (Türker ve Süzmeçelik, 2010).

Obezite, tip 2 DM gelişmesinde en önemli hazırlayıcı faktörlerden birisidir ve günümüzde dünya çapında artan bir halk sağlığı sorunudur. Obeziteden tip 2 DM’ye geçiş, diyet gibi çevresel etkiler ve genetik faktörlere yanıt olarak insülin direnci gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Günümüzde Dünya erişkin insan popülasyonunun % 10’dan fazlası

obezdir ve beden kitle endeksi (BKİ) 30 kg/m² 'ye eşit veya daha yüksektir (Wali ve Ark., 2014).

2.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitusun Patogenezi

Normal fizyolojik koşullar altında, plazma glukoz konsantrasyonları, insülin sekresyonu ve insüline doku duyarlılığı (özellikle karaciğerde) arasında dinamik ve sıkıca düzenlenmiş bir etkileşimdeki yaygın dalgalanmalara rağmen dar bir aralıkta sürdürülmektedir. Tip 2 DM'de iki temel patolojik durum söz konusudur. Bunlar pankreatik beta hücrelerinin disfonksiyonu sonucu yetersiz insülin sekresyonu ve insülin direnci nedeniyle yetersiz insülin etkisidir (Kreider ve Ark., 2018).

Tip 2 DM kompleks bir patogeneze sahiptir. Pankreatik beta hücre disfonksiyonunu takiben azalmış beta hücre kitlesi, periferik insülin rezistansı ve artmış hepatik glukoz ürünleri ile karakterizedir. Hastalık çoğunlukla obezite ile ilişkilidir. Beta hücre disfonksiyonu başlangıçta glukozla uyarıdan sonra glukoz olmayan salgılatıcılarla (örneğin inkretin hormonu GLP-1) uyarılmayı takiben ilk evre insülin yanıtında azalma ile karakterizedir. Periferik insülin direnci başlıca karaciğeri ve diğer çevre dokuları (iskelet kası ve adipoz doku) etkileyerek hepatik glukoz çıkışının artmasına neden olur. Periferik glukoz alımı azalır. Adipoz dokuda lipoliz, gastrointestinal kanalda inkretin hormon defektleri, alfa hücrelerde artmış glukagon üretimi, böbrekte artmış glukoz reabsorpsiyonu ve beyinde insülin rezistansı gözlenir (Hinnen, 2017).

Tip 2 DM patogenezinde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynar. Aşırı kalorili diyet, sedanter yaşam, stres, obezite, birlikte eşlik eden diğer durumlar (şehirleşme ve batı tarzı yaşam stili) çevresel faktörlere örnektir. Tek yumurta ikizlerinde yapılan gözlemlerde tip 2 DM'nin güçlü genetik yatkınlıkla olan ilişkisi gözler önüne serilmiştir. Bu hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerin etkisi çevresel etkilerden daha önemlidir (Ozougwu ve Ark., 2013).

Genetik olarak genler üzerindeki bazı koruyucu veya yatkınlığı artırıcı alanların varyasyonlarının birlikte etkileşimi sonucu hastalık riskinde artış olabilmektedir. Ayrıca her bir bireyin yaşantısı sırasında maruz kaldığı çevresel faktörler ile birlikte genetik mirasın etkileşimi sonucu hastalık küresel olarak değerlendirilmektedir. Buna ek olarak tip 2 DM, hastalar arasında var olan çok farklı gen varyantlarının kombinasyonları sonucu da meydana gelebilmektedir (Guja ve Ark. 2012).

Bozulmuş insülin sekresyonu glukoz yanıtını azaltır. Bu durum klinik olarak hastalığın başlangıcından önce gözlemlenir. Glukoz yanıtı erken evre insülin sekresyonunda azalma bozulmuş glukoz toleransına neden olur. Bu durum yemek sonrası postprandiyal hiperglisemi ile sonuçlanır. Erken faz sekresyonundaki azalma hastalığın başlangıç döneminde görülür (Cercocimo ve Ark., 2018).

Bozulmuş insülin sekresyonu genellikle ilerleyicidir ve bu ilerleme glukoz toksisitesini ve lipotoksisiteyi içerir. Bu süreç tedavi edilmediğinde hayvan deneylerinde beta hücre kitlesinde azalışla sonuçlanır. Pankreas beta hücre fonksiyonunun bozulmasının ilerlemesi kan glukozunun kontrolünü uzun dönemde çok fazla etkiler. Hastalığın başlangıcından sonra hastalar erken dönemde erken faz sekresyonunda bir azalma ve artmış insülin direncinin bir sonucu olarak postprandiyal kan glukozunda artış gösterirler. Pankreatik beta hücre fonksiyonunun bozulma sürecinin ilerlemesi daha sonra daimi kan glukoz seviyesinin yükselmesiyle sonuçlanır (Choi ve Ark., 2018).

İnsülin direnci, optimal bir tepki elde etmek için normalden daha fazla insülin miktarı ihtiyacının olması ile açıklanabilir. İnsülinin kan glukoz konsantrasyonu üzerinde orantılı olarak yeterli etkiyi sağlayamadığı bir durumdur. Metabolik sendromun gelişiminde önemli paya sahiptir (Antoniolli ve Ark. 2018). İnsülin direnci başlangıçta hastalığa öncülük ederek gelişir. İnsülin etkisi için moleküler mekanizmaların araştırılması insülin rezistansının genetik ve çevresel faktörlerle (hiperglisemi, serbest yağ asitleri, inflamatuvar mekanizmalar vs) nasıl ilişkide olduğunu açıklığa kavuşturmuştur. Bilinen genetik faktörler sadece insülin reseptörünü ve insülin reseptör subsrat gen-1 (IRS) polimorfizmini etkileyen insülin sinyallerini içermez. Aynı zamanda belirli genlerin polimorfizmini de içerir. Örneğin visseral obezite ve insülin rezistansını teşvik eden beta-3 adrenerjik reseptör gen ve UCP (Mitochondrial uncoupling protein) geni ile de ilişkilidir (Kaku, 2010).

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Kronik Komplikasyonları

Modern tıp diyabet tedavisinde hiperglisemiyi kontrol etme, önleme gibi farmakolojik müdahaleleri ve bir dizi yaşam stili değişikliklerini önermektedir.

Diyabet tedavisi ile vücut dokularına yeterli glikoz temini ve kronik hipergliseminin dokular üzerindeki zararlı etkilerini de azaltılmaya çalışılmaktadır. Hipergliseminin vücut üzerine olumsuz etkisi çok fazladır. İnsan vücudundaki damarlar üzerine hipergliseminin direkt ve indirekt etkisi hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabetin

neden olduğu mortalite ve morbiditenin ana sebebidir. Hipergliseminin vücutta neden olduğu bozukluklar genellikle iki ana başlık altında incelenmektedir. Aşağıdaki tabloda (Tablo 2) bu başlıklar verilmiştir. (Fowler,2008).

Tablo 2. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları	Diyabetin makrovasküler komplikasyonları
<ul style="list-style-type: none">• Diyabetik nefropati	<ul style="list-style-type: none">• Koroner arter hastalığı
<ul style="list-style-type: none">• Diyabetik nöropati	<ul style="list-style-type: none">• Periferik arter hastalığı
<ul style="list-style-type: none">• Diyabetik retinopati	<ul style="list-style-type: none">• Stroke (inme)

Kaynak: Fowler'den, 2008

Amerika Birleşik Devletleri'nde, diyabetik olmayanlar ile diyabetikler kıyaslandığında yaklaşık 7 yıl diyabetlilerin yaşam süresinin kısaldığı ve bu duruma diyabet komplikasyonlarının neden olduğu gösterilmiştir. Diyabetin hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonları genel olarak diyabetin vasküler komplikasyonları olarak adlandırılmaktadır. Dünya çapında diyabet, koroner arter hastalığının, ekstremitte amputasyonlarının, son dönem böbrek hastalığının ve körlüğün ana sebebidir. Diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında diyabetli yetişkinlerin koroner arter hastalığından 2-4 kat daha fazla ölüm oranına sahip oldukları ve diyaliz aşamasındaki son dönem böbrek hastalığına sahip olanların yaşam beklentisinde 4 kat azalma olduğu ortaya konmuştur. Diyabetli insanlar, kanser, enfeksiyonlar, karaciğer hastalığı, akciğer hastalığı, psikiyatrik hastalıklar, kendi kendine zarar verme, dış sebepler, düşmeler ve diğer bağımsız risk faktörlerinden (yaş, cins, sigara içimi, kilo) ötürü %25-75 daha fazla ölüm riski taşımaktadırlar. Diyabetik hastalarda yaklaşık % 40 ölüm oranı non-vasküler olaylara bağlanmaktadır (Murea ve Ark., 2012).

Diyabet ve diyabetojenik ajanlar örneğin glukoz, gelişmiş glikolizasyon son ürünleri, anjiyotensin 2, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve oksitlenmiş lipidler vasküler disfonksiyonda rol oynayan majör hedef hücrelerde olumsuz etkiler oluştururlar. Majör hedef hücreler; endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve renal mezenkimal hücrelerdir. Oksidatif stres, gelişmiş glikolizasyon son ürünleri için reseptör aktivasyonu, protein kinaz C, tirozin kinazlar, mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar ve bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör- κ B'nin de dahil

olmasını içeren bazı sinyal transdüksiyon mekanizmaları bu olaylara karışmıştır. Bu mekanizmalara dayalı mevcut tedaviler komplikasyonları önlemede tam etkili değildirler (Reddy ve Ark. 2015).

Yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bazı diyabetli kişilerde hiperglisemi takiben glisemik kontrol sağlansa bile vasküler komplikasyonların ilerlemesinin devam ettiği kanıtlanmıştır. Bu fenomen 'metabolik hafıza' olarak bilinmektedir. Sıkı bir glisemik kontrol diyabet komplikasyonlarının ilerlemesini azaltabilir fakat gelişmesini önleyemez. Hiperglisemi kontrol için erken müdahale makrovasküler komplikasyonların üstesinden gelmede daha iyi sonuçlara yol açabilir. Ayrıca tokluk hiperglisemi atakları da vasküler komplikasyon riskinde artışa yol açabilir (Reddy ve Natarajan, 2011).

Diyabetin mikrovasküler (örneğin kapillerleri içeren) ve makrovasküler (örneğin arter ve venleri içeren) komplikasyonları benzer etyolojik karakteristiklere sahiptir. Kronik hiperglisemi birçok metabolik ve yapısal düzensizlikler oluşturarak diyabetik vasküler komplikasyonların başlangıcında önemli bir role sahiptir. Bu metabolik ve yapısal düzensizlikler; ileri glikasyon son ürünleri üretimi, sinyal basamaklarının anormal aktivasyonu (örneğin protein kinaz C), reaktif oksijen türlerinin artmış üretimi (oksijen içeren moleküllerin diğer biyomoleküllerle etkileşimi ve hasara yol açması) ve hemodinamik regülasyon sistemlerinin anormal stimülasyonudur (örneğin Renin-angiotensin-aldosteron sistemi) (Cade, 2008).

Diyabetik retinopati Dünya'daki görme bozukluğu yapan ana faktörlerden birisidir. Bu hastalığın temel belirteçleri perisit kaybı, bazal membranda kalınlaşma, mikroanevrizmalar, neovaskülarizasyon ve kan-retina bariyeri yıkımıdır. Retinal endotelial hücrelerinin maruz kaldığı glukoz miktarındaki artma hücrelerde sorbitol üretimini artırır. Sorbitol hücre membranından kolaylıkla diffüze olamaz ve hücre içinde birikerek osmotik hasara neden olur. Hücrelerdeki hasara sadece sorbitol yol açmaz. İleri glikasyon son ürünleri retinopatide çok önemli rol oynarlar (Kızıltoprak ve Ark.,2019).

İleri glikasyon son ürünleri glukoz maruziyet sonrası oksitlenmiş ve non-enzimatik yolla glikozillenmiş lipidler veya proteinlerdir. Protein ve yağların daha fazla glikozillenmesi ileri glikasyon son ürünlerine yol açarak protein ve lipidlerin moleküler olarak tekrar düzenlenmesine neden olur. Ayrıca diyabetik hastalarda oksidatif stres artmıştır ve bunun diyabet komplikasyonları patogenezinde önemli rol oynadığı

belirlenmiştir. Mitokondrial superoksit dismutazın (SOD) aşırı üretimi ve antioksidanlarla süperoksitin inhibisyonu deneysel diyabet çalışmalarında kapiller dejenerasyona karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (Safi ve Ark., 2014).

Diyabetik nöropati diyabetin sık rastlanan bir komplikasyonudur. Diyabetik nöropati anatomik dağılımları, klinik seyirleri farklı ve muhtemelen altta yatan pataogenetik mekanizmaları da farklı olan klinik ve subklinik sendromların klinik yelpazesini açıklayan bir terimdir. Diyabetik nöropati kronik hiperglisemi sonucu otonomik sinir lifleri veya periferik somatik liflerin yaygın ya da fokal hasarı olarak ifade edilen bir durumdur. Diyabetik nöropati; diffüz nöropatiler ve fokal nöropatiler olarak iki genel başlık altında incelenmektedir (Paisley ve Serpell, 2017).

Diffüz nöropatilere örnek olarak distal simetrik sensorimotor nöropatiler ve diyabetik otonomik nöropatiler verilebilir. Yaygın, genellikle kronik ve ilerleyicidirler. Fokal nöropatiler ise daha az yaygın, genellikle akut başlangıçlı ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Distal simetrik sensörimotor polinöropatide duyuusal bozukluklar genellikle motor sinir disfonksiyonunu gölgeler ve ekstremitelerin distal kısımlarında ilk olarak ortaya çıkar. Etkilenen sinir tipine bağlı olarak semptomlar çeşitlilik gösterir. Küçük sinir liflerinin parestezi, diestezi ve\ veya nöropatik ağrıya yol açmasıyla ağrı ve sıcaklık algısı bozulur. Ciddi vakalarda distal zayıflık oluşur. Derin tendon reflekslerinin zayıflaması veya ortadan kalkması sıklıkla hafif seyredir (Izenberg ve Ark., 2015).

Otonomik nöropatilerde kardiyovasküler, genitoüriner ya da gastrointestinal sistem organlarında görülen belirtiler, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, taşiaritmi, gastroparezi, impotans ve mesane atonisi olabilmektedir. Diğer otonomik belirtiler nokturnal veya yemek sonrası terleme, anormal ışığa karşı pupil reaksiyonlarını içermektedir (Azmi ve Ark.,2019).

Kalıcı hiperglisemi aldoz redüktaz enzimini aktive eder ve glukozu poliole, sorbitole ve sonunda fruktoza dönüştürür. Sorbitol hücre içinde birikir ve hipertonic bir ortam oluşturur. Sorbitolün ve fruktozun birikimi kapillerler arası mesafeyi arttırarak endonöral hipoksi ve oksidatif stres meydana getirir. Hayvan modellerinde aldoz redüktaz inhibitörleri siyatik sinirde sorbitolü azaltarak sinir akım hızını normale getirirler. Buna ek olarak deneysel diyabette sinirden myoinozitol kaybını önleyerek iki olası mekanizmayı bağlarlar. Ayrıca kronik hiperglisemide meydana gelen glikozillenmiş proteinler oksidatif strese ek olarak reaktif oksijen türlerinin üretimi veya endotel hücre

membranları üzerinde direkt depolanarak mikrovasküler bozukluk üreten dokularda birikebilirler (Pasnoor ve Ark., 2013).

Diyabetik nefropati Dünya'daki son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın sebebidir ve diyabetlilerde yüksek mortalite ile seyreder. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2030 yılında diyabetli sayısının Dünya'da 370 milyona ulaşacağı ve tip 1 yada tip 2 DM'li hastaların %25-40'ında hastalık tanısının konulmasından itibaren 20-25 yıl sonra diyabetik nefropati gelişeceği öngörülmektedir. Kan glukoz seviyesinin veya kan basıncının sıkı kontrolü hem tip 1 hem de tip 2 DM'lilerde diyabetik nefropati gelişmesini ve ilerlemesini azaltacağı yönündeki bilgilere rağmen bugün ki modern tıbbın sunduğu seçenekler tatmin edici olmaktan uzaktır (Yamagashi ve Matsui, 2010).

Reaktif oksijen türleri, ileri glikasyon son ürünleri, protein kinaz C aktivasyonu ve üretimi, polioll yolağı ve renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin artmış oluşumunu içeren çeşitli hiperglisemi indüklü metabolik ve hemodinamik yeni düzenlemeler, diyabetik nefropati oluşumu ve ilerlemesine katkıda bulunurlar. Böbrekte ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi böbrek yapısında ilerleyici bir hasara ve hastalarda renal fonksiyon kaybına katkıda bulunabilmektedir. Apoptotik hücre ölümününü mezenşimal hücrelerde arttırırlar. Mezenşimal hücreler glomeruller kapiller yumağın fonksiyonu ve yapısını sürdürmede hayati rol oynayan, glomerulusta merkezi anatomik yerleşimli olarak bulunurlar. Onlar kapillerlere yapısal destek sağlarlar ve düz kas aktiviteleriyle glomeruler filtrasyonu modüle ederler. Bundan dolayı ileri glikasyon son ürünlerinin mezenşimal hücrelerde apoptosisi uyarması böbrek fonksiyonunu etkilemektedir (Corey ve Ark.,2017; Lindblom ve Ark. 2015).

Hipergliseminin aterosklerotik süreç üzerine etkileri ise şu şekildedir. Hiperglisemi damarsal yapılara toksik olabilen ileri glikasyon son ürünlerini üreten lipid ve proteinlerin nonenzimatik glikozillenmesini teşvik eder. Apolipoprotein B (Apo B)'nin glikozillenmesi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörleri aracılığı ile dolaşımdan LDL temizlenmesini azaltarak, köpük hücresi oluşumunu arttırarak aterom plakları oluşumunu arttırır (Bays, 2014).

LDL fosfolipidinin glikozillenmesi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu teşvik ederek, LDL oksidasyonu duyarlılığını arttırmak suretiyle oksidatif stres gelişmesini ve sonuçta ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca ileri glikasyon son ürünleri reseptörle ilişkili olmayan mekanizmalar vasıtasıyla da ateroskleroza uyarmaktadır.

İleri glikasyon son ürün reseptörlü hücre tipleri monosit kaynaklı makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleridir. Bunun sonucunda oksidatif stres, lipidlere karşı endotel hücrelerinin artmış geçirgenliği, monositlerin damara yapışmasının artması, artmış düz kas hücre proliferasyonu olmaktadır (Katakami, 2018).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) glikasyonu LDL'nin aksine HDL'nin metabolizmasını arttırmaktadır. Ayrıca HDL'nin glikasyonu onun ters yönde kolesterol taşıma kapasitesinde azalmaya neden olur. Arter duvarındaki kollajendeki artmış glikasyon damar yapısının esnekliğinde azalmaya neden olarak aterogeneze katkı sağlar. İleri glikasyon son ürünleri insülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) gibi sitokinlerin salıverilmesini artırarak düz kas hücre proliferasyonu sonucu plak oluşumuna katkı sağlarlar. İleri glikasyon son ürünleri aynı zamanda T lenfositler üzerindeki ileri glikasyon son ürünlerinin bağlandığı glikozillenmiş son ürün reseptörüne (RAGE) bağlanmak suretiyle γ -interferon yapımını uyararak doku hasarına yol açmaktadır (Parmaksız, 2011; Yuan ve Ark.,2019).

Endotelial ve düz kas hücresi disfonksiyonu nedeniyle vasküler homeostazda oluşan değişiklikler, diyabetik vaskülopatiyeye yol açarlar. Diyabetik vaskülopati ise aterotromboza yol açan pro-inflamatuvar\ trombotik duruma neden olabilen bir durumdur (Pei ve Ark.,2017).

Yüksek glukoz konsantrasyonlarının damarsal işlevleri değiştirmesinin ilk tetikleyicisi endotelial disfonksiyona yol açan nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve reaktif oksijen radikalleri (ROS) birikimi arasındaki dengesizliktir. Yüksek hücre içi glukoz konsantrasyonları protein kinaz C'yi aktive ederek Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Oksidaz (NADPH oksidaz) vasıtasıyla ROS üretimini arttırmaktadır. Superoksit anyonunun (O_2^-) hiperglisemiyle uyarımı sonucu artmış miktarları peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturmak için NO'yu inaktive eder. $ONOO^-$ fosfolipid membranlar boyunca kolayca nüfuz eden ve substrat nitrasyonu oluşturan güçlü bir oksidan maddedir. Proteinlerin nitrasyonu antioksidan enzimlerin ve endotelial NO sentazın (eNOS) aktivitesini azaltır. Azalmış NO biyoyararlanımını kardiyovasküler sonuçların güçlü birer göstergesidir. Hiperglisemi sonucu oluşan ROS üretimi çeşitli hücrel mekanizmalarla tetiklenmektedir (Dal ve Sigrist,2016).

Hiperglisemik ortamda ROS'un ana kaynaklarından biri protein kinaz C aktivasyonu ve onun hedefleridir. DM' de protein kinaz C aktivasyonu yapısal ve fonksiyonel değişimlerden (hücre permeabilitesindeki değişim, inflamasyon, anjiogenez, hücre büyümesi, ekstraselüler matriks genişlemesi ve apoptozis) sorumludur. Protein kinaz C aktivasyonunun önemli bir sonucu ROS üretimidir. Protein kinaz C vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonu lehine endotelin-1'in (ET-1) üretimini artırır. Bu nedenle diyabetik hastalarda damar direnci artmıştır. Damarlarda ROS NF-kB subunit p65'in nuklear translokasyonunu ve upregülasyonunu arttırması sonucu proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu arttırır (Katakami, 2018; Paneni ve Ark., 2013).

Bu genlerin aktive olmasıyla endotel yüzeyine lökositlerin tutunmasını ve diapedezini artıran adhezyon maddelerinin yapımında artış olur. Makrofajlardan interlökin 1 sekresyonu ve TNF-alfa sekresyonu artışı düz kas hücrelerinde büyümeyi ve proliferasyonu arttırırlar. Damar endotelinde vazokonstriktör maddelerin ve prostanooidlerin miktarlarında artış olur. Protein kinaz C ilişkili siklooksijenaz-2 (COX-2) up-regulasyonu tromboksan A2 artışı ve prostasiklin salıverilmesindeki azalma ile ilişkilidir (Paneni ve Ark., 2013).

DM hastalığı bulunan bireylerde mortalitenin en yaygın sebebi kardiyovasküler hastalık riskidir ve DM'li hastaların ölümlerinin % 80'den fazlasının nedenini kardiyovasküler hastalık oluşturmaktadır. Diyabetli hastalarda strok riski ise %150-400 artmıştır. DM, periferik arter hastalığı riskini de arttırmaktadır (Latika ve Ark., 2011; Tun ve Ark., 2017).

2.2. Tip 2 Diabetes Mellitusta Medikal Tedavi ve Tedavi Hedefi

Tedavide ilk aşamadan itibaren kişinin hayat boyunca uygulayacağı egzersiz programı ve vücut ağırlığının normale gelmesini sağlayan diyet seçimi ele alınmaktadır. Fakat tip 2 DM'de bu önlemler metabolik kontrolü sağlamada yetersiz kaldığı için hastaların çoğunda kısa bir süre sonra ilaç tedavisi gereksinimi ortaya çıkmaktadır.

Medikal tedavide;

- Yerine koyma tedavisi: İnsülin
- İnsülin sekresyonunu arttıran ilaçlar: Sulfonilüreler, Glinidler
- İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar: Biguanidler (metformin), Tiazilodindionlar
- İnkretin bazlı tedaviler: Glukagon-likepeptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ve Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 Inh).

- Diğer antidiyabetik ilaçlar:

a- Glukozidaz inhibitörleri

b- Aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılmaktadır (Dinççağ, 2011; Kayaalp, 2012).

Tip 2 DM'de yaşam tarzı değişikliği tüm hastalık dönemlerinde vazgeçilmez bir unsurdur. Yaşam değişikliğinin yerini tutabilecek bir ilaç şuan için yoktur. Yaşam tarzı değişikliği ile kilolu hastalarda 6 ayda %5-10 ağırlık kaybı sağlanmış olmalıdır. Glisemik hedefler ise HbA1c hedefi Tip 2 diyabette < %7 (gebe olmayan kişilerde) , ciddi hipoglisemi riski taşımayan, sadece metforminle ya da yaşam stili ile diyabet yönetimi olabilen hastalarda ya da ciddi kardiyovasküler risk taşımayan uzun yaşam beklentisi olanlarda <% 6.5, kardiyovasküler risk taşıyan yaşlı grupta ya da ilerlemiş makrovasküler ya da mikrovasküler komplikasyonu bulunan ve uzun dönemde diyabetin tedavi hedefine ulaşamayacak hastalarda ise < %8'dir (American Diabetes Association, 2019; Türkiye Diyabet Vakfı, 2013).

2.2.1.İnsülin Duyarlılığını Arttıran İlaçlar

Biguanidler

Biguanid terimi tip 2 DM tedavisinde kullanılan yapısal benzerlik gösteren bir grup ilaca verilen bir isimdir. Klinik olarak 3 önemli biguanid (fenformin, metformin ve buformin) ilaç pazarına sunulmuş olup fenformin 1970'li yıllarda piyasadan toksisitesinden dolayı toplatılmıştır. Buformin ise Amerika Birleşik Devletleri haricinde bazı ülkelerde hala kullanımdadır. Günümüzde metformin birçok diyabet ilacı arasında ön sıradadır (Rao, 2014) .

Metformin

Metformin (1,1-dimetilbiguanid hidroklorid) Tip 2 DM tedavisinde özellikle kilolu ve obez kişilerde (böbrek fonksiyonu normal olmak şartı ile) seçilen ilk basamak ilaçtır. 2010 yılında DSÖ'nün tip 2 DM başlangıç tedavisinde önerdiği 2 oral antidiyabetik ilaçtan birisidir. Diğer ilaç glibenklamiddir (Rao, 2014).

Metforminin ilk basamak oral tedavide seçilmesinin birçok sebebi vardır. Bunlar arasında metforminin güvenli bir ilaç olması, kilo kontrolü üzerine olumlu etkileri, kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkileri, bazı kanser türlerinde olası antikanser etkileri sayılabilir (Rena ve Ark., 2013).

Metforminin özellikleri; fizyolojik pH'da oldukça hidrofildir. Vücutta metabolize edilmez. Böbreklerden yüksek miktarda değişmeden idrar ile atılmaktadır. Glukoz üzerine olan etkileri metabolizmada görevli enzimlerin genetik varyasyonlarından etkilenmez. Membranlardan pasif olarak geçemez. Taşıyıcıya ihtiyaç duyar. Bundan dolayı absorpsiyonda, dağılımda ve atımda ilaç taşıyıcılarına bağımlıdır. İlaç taşıyıcısı olarak OCT1(Organic Cation Transporter 1) transporterini kullanır ve OCT1 transporterını kodlayan genin genetik varyasyonları metforminin etkisini etkilemektedir. Metformin aynı zamanda çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon 1 (MATE1) transporterı tarafından da substrat olarak kullanılmaktadır. Bu taşıyıcı böbrekte ve karaciğerde bulunmaktadır. Bu taşıyıcıyı kodlayan gendeki varyasyonlar metforminin idrar ve safraya geçiş oranını değiştirebilmektedirler (Becker ve Ark., 2013).

Metforminin etki mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır. Hücre içinde sitoplazmada lokalize olan hücre enerji sensörü Adenozin Monofosfat Kinaz (AMPK) hücrede metabolizmayı düzenleyici olarak görev yapmaktadır. AMPK aktivasyonu karaciğerde glukoneogenezi baskılamaktadır. Metforminin hücre içinde hem direkt (insülin bağımsız) hem de indirekt (insüline bağımlı) etkisi vardır. Direkt etkisi sonucu AMPK aktivasyonu yoluyla karaciğerde glukoneogenezi azaltır. Metformin karaciğer ve iskelet kaslarında AMPK vasıtasıyla periferel dokulara glukoz alımını destekler. İndirekt etkisi ise kan glukoz seviyesini düşürme yeteneği ve bunu takiben dolaşımdaki insülin seviyesini indirgemesi suretiyle olmaktadır (Malek ve Ark., 2013; Nguyen ve Ark., 2018).

Metformin insülin direncinde ve açlık plazma insülin seviyesinde önemli miktarda azalmaya yol açan bir insülin duyarlaştırıcısı olarak tanımlanmaktadır. Metformin tarafından sağlanan insülin duyarlılığında iyileşme insülin reseptör ekspresyonu ve tirozin kinaz aktivitesi üzerine olan olumlu etkilerine bağlanmaktadır. Metformin, peroksizom proliferator-activated reseptöre (PPAR- α) bağımlı olan mekanizma vasıtasıyla adacık inkretin reseptör gen ekspresyonunu artırır ve glukagon-like peptid 1 (GLP-1) plazma seviyesini akut olarak artırır. Bununla birlikte metforminin başlıca etkisinin karaciğerde glukoneogenezi baskılamak olduğu görüşü baskındır. Metforminin karaciğer yağlanması üzerine de olumlu etkileri vardır (Viollet ve Ark., 2012).

Metformin hem bazal hem de postprandiyal plazma glukoz seviyesini düşürmektedir. Metformin aynı zamanda intestinal glukoz absorpsiyonunu azaltır, hücre içi glukoz kullanımını artırır. Kiloyu ve plazma lipid seviyesini düşürerek kardiyovasküler komplikasyonları azaltır. Yağ asidi ve trigliserit sentezini azaltmaktadır. Yağ asidi beta oksidasyonunu artırır. Metformin endojen insülin sekresyonunu stimüle etmez. Hipoglisemi yada hiperinsülinemiye neden olmaz. AMPK aktivasyonu suretiyle GLUT4 (Glukoz transporter tip 4) sayısını artırır ve iskelet kaslarına glukoz alımında artma olur. Metformin polikistik over sendromunda da insülin direncini aşmak amaçlı kullanılmaktadır (Gong ve Ark., 2012).

Metformin glisemik kontrolde sulfonilüreler kadar etkilidir ve sulfonilürelerin yaptığı hipoglisemi ve insülin miktarında artışa neden olmamaktadır. Kilo artışına neden olmaması da kilolu hastalarda kullanımını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca aşırı kilolu insanlarda diyabetle ilişkili ölümü % 30, miyokard infarktüsünü % 33 ve tüm diyabetle ilişkin komplikasyonlara bağlı mortaliteyi %27 azalttığı bilinmektedir. HbA1c miktarında ortalama %1,2'lik bir düşme yapmaktadır. Metformin mide boşalmasını yavaşlatmaktadır. Pankreasta GLP-1 reseptör sayısında artış yapmaktadır. Fakat açlık durumunda hipoglisemi riskini azalttığı için insülin artışı yapmamaktadır. İleumda safra tuzlarının aktif transportunu inhibe eder. Hipolipidemik tesirinin bu etki sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Andújar ve Ark., 2012).

Metforminin farmakokinetiği; Metforminin oral biyoyararlanımı %50-60'tır. Proteinlere fazla bağlanmaz ve büyük bir kısmı ince bağırsaklarda emilir. Geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Vücutta değişmeden böbrekler vasıtasıyla atılır. Başlıca atılma yolu tübüler sekresyondur. Renal fonksiyonlar bozulduğunda vücutta birikir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir (Gong ve Ark., 2012). Optimal etkin doz 2000 mg/gündür.

Yan tesirleri; genellikle bulantı, anoreksi, diyare ve/veya abdominal kramplar gibi gastrointestinal şikayetlerdir ve hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkar. Uzun süre tedavi gören hastalarda hafif dereceli bir vitamin B12 malabsorpsiyonu gelişebilir. Metforminin bilinen en önemli yan etkisi laktik asidozdur ve %30-50 mortalite oranlarına sahiptir. Nadir görülmektedir (Ayvaz ve Kan, 2010; Marin-Penalver ve Ark., 2016).

Kontrendikasyonları; Renal fonksiyon bozukluğu (kadınlarda serum kreatinin >1.4 mg/dl, erkeklerde >1.5), hepatik fonksiyon bozukluğu, laktik asidoz öyküsü, kronik

alkolizm, kardiyovasküler kollaps, akut miyokard enfarktüsü, ketonemi ve ketonüri, konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik ve emzirme dönemi, ileri yaş (bazı araştırmacılara göre >80 yaş) durumlarında kullanımını önerilmemektedir (Ayvaz ve Kan, 2010).

Metforminin plazma glikoz düzeylerini düşürücü etkisi yaş, etnik köken, diyabet süresi, Beden kitle endeksi ya da açlık ve glikoz ile uyarılmış insülin ve C-peptid düzeylerinden bağımsızdır. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan sulfonilüre ve eksojen insülin gibi tedavilerden farklı olarak metformin kilo artışına yol açmaz. Ayrıca orta dereceli kilo kaybı sağlamaktadır. Kilo kaybı iştahın baskılanması sonucu azalmış kalori alımı ile ortaya çıkmaktadır. Metformin aynı zamanda santral şişmanlığı olan hastalarda hem total hem de viseral yağlanmayı azaltmaktadır. Metformin diyabetin tedavisinde tek başına kullanılabilen gibi kombine tedavilerin içinde de yer alabilmektedir. Kombine edilebileceği ilaçlar; sulfonilüreler, insülin, glikozidaz inhibitörleri, tiazolidindionlar ve sulfonilüre olmayan insülin salgılatıcılarıdır. Metforminin sulfonilüre ve tiazolidindionlar ile tek tablette kombinasyonları kullanıma sunulmuştur (Harmancı ve Gürlek, 2005).

Tiazolidindionlar

Hücrelerin özellikle adipositlerin glukoz ütilizasyonunu artırarak insülin direncini azaltıp insülin duyarlılığını artırır. Tedavide kullanılmaya başlanan ve ilk bulunan troglitazonun karaciğer nekrozu yaptığı bildirilmiştir. Rosiglitazon koroner kalp hastalığı yönünden risklidir. Bundan dolayı bu iki ilaç piyasadan çekilmiştir (Hyung Son ve Ark.,2018).

Türkiye’de bu gruba ait sadece pioglitazon kullanılmaktadır. Ana etki yerleri yağ dokusudur. Adipositlerde glukoz kullanımını arttırırlar, insülin direncini azaltıp ona duyarlılığı artırır. Hipoglisemi yapmazlar. Normal kişilerde insüline duyarlılığı, insülinin etkisini ve insülin salgılanmasını arttırmazlar. Etkili olabilmeleri için ortamda insülin bulunmalı ve insüline direnç gelişmiş olmalıdır. Tip I diyabette yerleri yoktur. Kanda Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL) düzeyini düşürüp HDL düzeyini artırır. Tek Başlarına /sulfonilürelerle / metforminle kombine kullanılırlar (Kayaalp, 2015).

2.2.2. İnkretin Hormonlar ve İnhibitörleri

İnkretin hormonlar langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden postprandiyal insülin sekresyonunu arttıran gastrointestinal hormonlardır. Besin alımı sonrasında barsaktan salgılanırlar. Bu hormonlar GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik peptiddir (GIP) (Rehfeld, 2018).

GLP-1 preproglukagon ürünü meydana getiren bir gen tarafından kodlanmaktadır. GLP-1 başlıca duodenumun L hücrelerinde ve daha az olmak üzere pankreas ve hipotalamusta sentezlenir. Gastrointestinal sistemden sekresyonu vagus sinirinin uyarımı sonucu ya da besin alımı sonrası yağ asitleri ve glukoz tarafından etkilenir. GLP-1'in ana etki mekanizması langerhans adacıklarındaki alfa hücrelerden glukagon sekresyonunu inhibe etmeyi ve beta hücrelerinden insülin sekresyonunu uymayı içermektedir (Paternoster ve Falasca, 2018).

Artmış insülin sekresyonu, GLP-1'in artmış sentezinin sonucudur. Doğal GLP-1'in beta hücresi kitlesini arttırdığını ve apoptozisi inhibe ettiğini gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde bulunan GLP-1 reseptörleri vasıtası ile GLP-1'in iştahı baskıladığı ve mide boşalma hızını azaltmak suretiyle kana besin absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Besin içeriğine bağlı GLP-1 sekresyon miktarı değişir. Besinin yağ içerik miktarının artması GLP-1'in daha fazla miktarda salgılanmasına neden olur. Periferal dolaşımda GLP-1'in yarı ömrü çok kısadır ($T_{1/2} = 1-2$ dakika). Dipeptidil Peptidaz-4 enzimi tarafından parçalanır (Adamska ve Ark., 2014).

GLP-1 pankreasta insülin sekresyonunu arttırmasının yanısıra glukagon sekresyonunu da azaltmaktadır. Bundan dolayı glukagonu azaltıcı etkisi sonucu karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizin azaltılması suretiyle de kan glukoz regülasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte GLP-1'in salgılanması kan glukoz seviyesine bağımlıdır ve hipoglisemi yapmaksızın kan glukozunu düşürmektedir. Diyabette besin alımına yanıt olarak GLP-1 sekresyonu yetersizdir ve bu hormonun azalmış seviyesinin hastalığın gelişmesinde bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. GLP-1 seviyesinin artması beta hücresini geliştirebilir ve bu durum diyabet tedavisinde rol alabileceğini göstermektedir (Gallwitz, 2008).

Glukagon-like Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA)

İnkretin tedavisi GLP-1'in antidiyabetik etkisine dayalıdır. Beta hücreleri üzerindeki etkisi G proteini kenetli reseptör ailesine ait GLP-1 reseptörünü aktive etmesi

suretiyle gerçekleşmektedir. Aynı zamanda glukagon salgısını da inhibe etmek suretiyle pankreas üzerinde iki etkisi bulunmaktadır. GLP-1'in kanda DPP-4 tarafından hızlı inaktivasyonu nedeniyle günümüz tip 2 DM tedavisinde kullanılmak üzere DPP-4 tarafından hızlı inaktive edilmeyen GLP-1 reseptör agonistleri kullanıma sunulmaktadır. Bunlar günde iki kere subkutan uygulanan eksenatid, günde bir kere uygulanan liraglutid, liksisenatid, ya da haftada bir eksenatid (yavaş salınımlı formu) olarak kullanıma sunulmuşlardır. Son olarak klinikte haftada bir uygulanması planlanan albiglutid, semaglutid, dulaglutid üzerinde çalışmalar devam etmektedir. GLP-1RA birçok açıdan farklılık gösterirler. Farklı GLP-1RA farklı moleküler yapılar gösterirler. İncretin tedavisi başlıca oral antidiyabetiklerle kombinasyon için geliştirilmiştir. Özellikle metformin kombinasyonu hala değerini korumaktadır (Ahrén., 2014).

GLP-1RA hem mide boşalmasını inhibe eder hem de beyinde arkuat nukleusta GLP-1 reseptörünü uyarır. Bu şekilde tokluk hissi sağladığı ve besin alımını azaltarak kilo kaybı yaptığı düşünülmektedir (Baggio ve Drucker, 2014).

GLP-1RA ile tedavi edilen bireylerde beden kitle indeksi ve bel çevresindeki yağ miktarı azalır ve bunu sistolik kan basıncı düşüşü ile trigliserit regülasyonu takip eder (Zhang ve Ark., 2014).

Eksenatid

Eksenatid Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay alınarak Nisan 2005 tarihinde tip 2 DM tedavisinde kullanılmak üzere hastaların kullanımına sunulmuştur. İncretin-mimetikler grubundan piyasaya giren ilk ilaçtır. Avrupa Birliği'nde Kasım 2006'da tip 2 DM'nin tedavisinde metforminin tek başına ya da metformin-sulfonilüre türü ilaçlarla yeterli glukoz regülasyonunun sağlanamadığı durumlarda bu ilaçlarla birlikte kombine kullanım endikasyonunda pazarlanmaya başlanmıştır. Türkiye'de ise 2008 yılında ruhsat almıştır (Erkekoğlu ve Ark., 2012).

Eksenatid, eksendin-4'ün sentetik versiyonudur. Eksendin-4, Gila Monster (Heloderma Suspectum) canlısının tükrüğünden izole edilen bir GLP-1 mimetiktir. GLP-1 ile % 53 dizi benzerliği taşımaktadır ve 39 amino asitten oluşur. Plazma yarı ömrü ortalama 3-4 saattir. Etkisi yaklaşık 8 saat devam eder. Başlıca glomeruler filtrasyonla atılır (Chou ve Ark., 2013).

Günde iki kere subkutan yol ile eksenatid formülasyonu halen Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Avrupa Birliği ve diğer ülkelerindeki tip 2 DM'li hastalarda

kullanılmaktadır. Haftada bir kere eksenatid formülasyonu da Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Avrupa Birliği ülkelerinde kullanıma sunulmuştur. Ayda bir kere eksenatid formülasyonu klinik test aşamasındadır. Günde iki kere yemek öncesi uygulanan eksenatid başlangıçta 2 mcg dozda genellikle bir ay kullanılır. Daha sonra dozu arttırarak doz 10 mcg' da sabitlenir (Bhavsar ve Ark., 2013).

Eksenatid LAR ise eksenatidin uzun etkili yeni galenik formülasyonudur. Mikroküre teknolojisi eksenatidin absorpsiyonunun uzamasına neden olur ve eksenatidi günde iki kere yerine haftada bir subkutan depo halinde uygulanmasına olanak verir. Eksenatidin bu depo formunda eksenatid 2 mg olarak verilir ve yapılan çalışmalarda günde iki kere uygulanan eksenatidle mukayese edildiğinde HbA1c ve kilo kaybında benzer düşüşler olduğu, hatta daha düşük gastrointestinal yan tesir sıklığı ile karşılaştığı gözlenmiştir. Diğer glukoz düşürücü ajanlarla kıyaslandığında haftada bir kere eksenatid, arteriyel basınç düşmesi ve kilo kaybı avantajıyla bazal insülin (detemir ya da glarjin), pioglitazon ve sitagliptinden daha etkilidir (Scheen, 2014).

Eksenatid beta hücresi için hayati önemdeki genlerin ekspresyonlarını ve beta hücresi proliferasyonunu uyararak beta hücresi kitlesini ve neogenezi arttırır. Aynı zamanda beta hücresi apoptozisini de baskılamaktadır. İlk evre insülin sekresyonunu düzeltir. Ayrıca Tip 2 DM'de yemeklerden sonra uygunsuz artmış plazma glukagon seviyelerini inhibe eder. Tip 2 DM'de postprandiyal hiperglisemi kontrolünde kritik rol oynayan mide boşalmasını geciktirir (Madsbad, 2016).

Eksenatid yaşam tarzı değişikliği, sülfonilüreler, tiyazolidindionlar ve metformine kötü yanıt veren tip 2 DM'li hastalarda glukoz kontrolünü geliştirir. Aynı zamanda metformin ve sülfonilüre tedavisine rağmen glukoz regülasyonu sağlanamayan hastalarda eksenatid, uzun etkili insülin glarjin ile benzer glukoz düşüşü sağlamaktadır. İnsülin glarjin başlıca açlık kan şekeri seviyesini azaltıp kilo artışı sağlarken, eksenatid tokluk kan glukoz seviyesini ve kilo alımını azaltıp noktürnal hipoglisemi riskinde de azalma sağlamıştır (Chou ve Ark., 2013).

Eksenatid ve metformin kombinasyonu vücut ağırlığında, açlık plazma proinsülin ve insülin seviyesinde, insülin rezistansında, glukagon değerlerinde büyük bir azalma, C peptid seviyesinde ve β hücre fonksiyon indeks model değer homeostazisinde daha büyük artışlar görülmüştür. Ayrıca bu kombinasyonun tümör nekroz faktör ve C

reaktif protein seviyesinde de anlamlı azalışlara neden olduğu saptanmıştır (Derosa ve Ark., 2012).

Eksenatid, prelinik çalışmalarda sıçan hipokampal nöronlarında amiloid beta peptid/ glutamat tarafından indüklenen apoptozisi azaltmaktadır. Dahası diyabetik polinöropati ve periferel sinir dejenerasyonu modellerinde olumlu tesirleri bulunmaktadır. Kronik hiperglisemi oluşturulmuş farelere uygulanan eksenatid tedavisi farede kognitif disfonksiyonu önlemiştir. Faz 3 çalışmalarında ise eksenatid; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit üzerinde uzun süreli ve önemli iyileşmeler sağlamıştır. Aynı zamanda tip 2 diyabetik konjestif kalp yetmezlikli kişilerde eksenatid pulmoner kapiller wedge basıncını azaltıp pulmoner ödem üzerine olumlu etkide bulunmaktadır (Gallwitz, 2014).

Eksenatid tip 1 DM’li insanlarda da yarar sağlamaktadır. Yüksek doz (günde 4 kere, 10 mcg eksenatid) uygulanan tip 1 diyabetli ergenlik dönemindeki hastalarda postprandiyal glisemiye azaltmaktadır. Bu etkisinin mide boşalma hızını yavaşlattığı için olduğu düşünülmektedir (Sarkar ve Ark.,2014). Aynı zamanda eksenatidin glukagon salıverilmesini baskılaması, kilo kaybına neden olması, insülin kullanan tip 1 diyabetiklerde insülin dozunu azaltıcı etkileri tip 1 diyabet tedavisinde insüline ek olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Harris ve Ark., 2018).

Yan tesirleri; eksenatidin yan tesirleri daha çok sindirim sistemiyle ilgilidir. Dehidratasyonla sonuçlanabilen bulantı ve kusma, diyare, abdominal distansiyon ve abdominal ağrı. Bulantı en sık rastlanan yan tesiridir. Fakat genellikle hafif veya orta şiddetlidir (Drab, 2016).

Tedavinin süresiyle azalmaktadır. Ayrıca renal fonksiyonlarda azalma, sulfonilürelerle yapılan kombinasyonunda hipoglisemi riski olabilmektedir. Tedavinin 30. haftasında hastaların % 38’inde düşük titreli anti-eksenatid antikoru görülmeye başlanmıştır. Bu hastalarda HbA1c düzeyleri, kanında antikor olmayanlara göre benzer bulunmuştur. Akut pankreatitli olgularda ilaç kesilmelidir (Çolak, 2012; Erkekoğlu ve Ark., 2012).

FDA’ın Yan Etki Bildirim Sistemi (AERS) verilerine göre inkretin mimetik tedavisi gören kişilerde akut pankreatit, pankreatik kanser, tiroid kanserine yönelik çelişkili veriler bulunmaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla post mortem çalışmalara dayanan vaka kontrol çalışmalarıdır. Diyabetik hastalar ilaç kullanmasalar dahi

pankreatik kanser yönünden artmış bir risk taşımaktadırlar. İnkretin mimetik alan bazı kişilerde α -hücre hiperplazisi ve glukagon eksprese eden mikroadenomlar görülmüştür. Prospektif randomize çalışmalarda GLP-1 temelli tedavilerde pankreas kanseri ve pankreatit arasında kesin kanser ilişkisi kurulamamıştır. Yeterli bilgilere uzun dönemli çalışmalar sonucu ulaşılabilecektir (Arpacı ve Ark., 2014)

2.3.Bal

Bal; bitkilerin çiçeklerinde bulunan nektarların ya da bitkilerin canlı kısımları ile bazı eşkanatlı böceklerin salgıladığı tatlı maddelerin bal arıları (*Apis mellifera*, *Apis mellifica*) tarafından toplanması, organizmalarında bileşimlerinin değiştirilip petek gözlerine depo edilmesi ve buralarda olgunlaşması sonucu meydana gelen koyu kıvamda tatlı bir ürün olarak tanımlanmaktadır. İçeriğinde bulunan çeşitli vitaminler, mineraller, organik asitler ve enzimler nedeniyle sindirimi kolay, besleyici ve pek çok hastalığa karşı koruyucu ve tedavi edici özellik gösteren fonksiyonel bir gıdadır (Özmen ve Alkın, 2006).

Bal botanik kaynağına göre değişen çok kompleks kimyasal bileşime sahiptir. Hem besin hem de ilaç olarak eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Balın insan tarafından kullanımı taş çağı duvar resimlerinden (yaklaşık 8000 yıl önce) anlaşılmaktadır. Buna ek olarak geleneksel tıpta önemli rolü olan doğal balın üzerinde son 20 yıl içinde yapılan klinik çalışmalar sonucu modern tıpta da yeri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Balın 60 civarında bakteri çeşidi, bazı mantar ve virüsler üzerinde inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir. Balın antioksidan kapasitesi çoğu hastalık için önemlidir ve içerdiği fenoller, peptidler, organik asitler, enzimler, Maillard reaksiyon ürünlerinin geniş bir aralığına sahip olması bu duruma katkı sağlar (Eteraf-Oskouei ve Najafi , 2013).

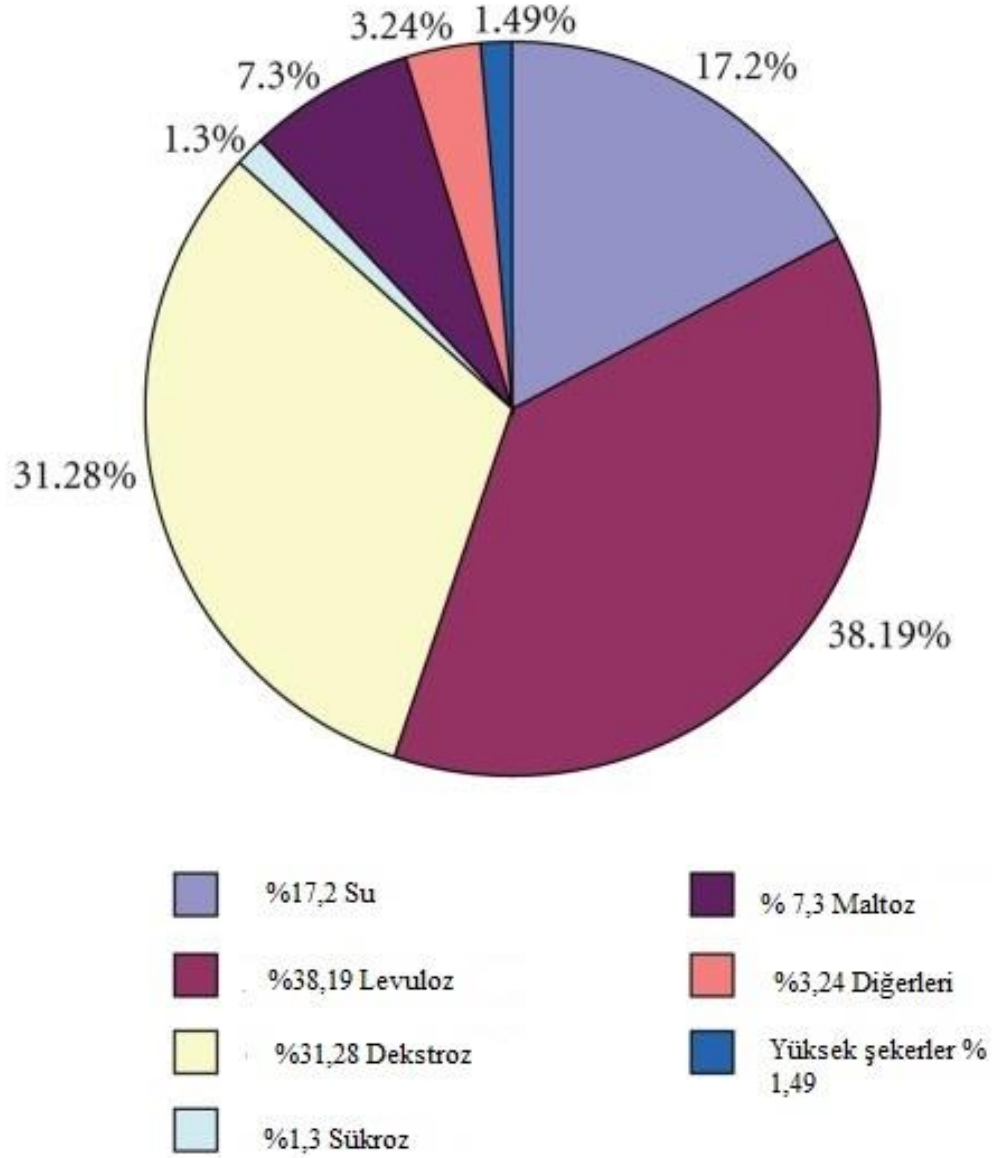
2.3.1 Balın Bileşimi

Bal arıları çiçeklerde bulunan nektarları toplayarak bal elde ederler. Nektar bal arısının midesinde çeşitli enzimlerle muamele edilir ve suyu uçurularak bala dönüştürülür. Elde edildiği nektara göre ballar birbirinden renk, lezzet, koku ve kimyasal içeriği farklılık göstermektedir. Balın kaynağına göre bitki nektarlarından elde edilenlere çiçek balı, bitkilerin canlı kısımlarının salgılarından veya bitkilerin canlı kısımlarında yaşayan bitki emici böceklerin (Hemiptera) salgılarından elde edilenlere salgı balı adı verilir. Fiziksel özellikler balın sınıflandırılmasında temel kriterlerdir. Bunlar balın rengi, reolojik ve hidroskopik özellikleri, tat ve aroma, optik rotasyon özellikleri, elektriksel

iletkenlik, özgül ağırlık ve kırılma indisi balın ölçülebilen fiziksel özellikleri arasında bulunur (Karadal ve Yıldırım, 2012).

Balın içeriğinde yüksek yoğunlukta basit şeker bulunur. Basit şeker olarak ortalama %38 fruktoz ve % 31 glukoz içermektedir. Ayrıca mineraller, serbest amino asitler, enzimler, vitaminler ve polifenoller balın yapısında bulunmaktadır. Polifenoller balın biyolojik fonksiyonlarını gerçekleştiren oldukça etkili olan bileşenleridir (Alvarez-Suarez ve Ark., 2013).

Baldaki enzimler invertaz, glukoz oksidaz, katalaz ve asit fosforilaz, superoksit dismutaz, indirgenmiş glutatyon vb. dir. 18 adet serbest amino asit içermektedir ve prolinden zengindir. Vitamin B2, B4, B5, B6, B11, tokoferol ve vitamin C içermektedir. Kalsiyum, demir, çinko, potasyum, magnezyum, selenyum, krom ve manganez de balda bulunmaktadır. Baldaki ana antioksidanlar flavonoidlerdir ki bunların içinde özellikle pinocembrin bala ve bal propolisine özgü bir flavonoiddir. Doğal daha koyu renkli balda daha fazla antioksidan bulunmaktadır. Balda asetik asit, butanoik asit, formik asit, sitrik asit, süksinik asit, laktik asit, malik asit, proglutamik asit, glukonik asit ve birçok aromatik amino asitler bulunmaktadır. Balda kolesterol bulunmaz (Ediriweera ve Premarathna, 2012; Eteraf-Oskouei ve Najafi , 2013).



Şekil 1. Balda bulunan şekerler (Kaynak: Jaganathan ve Mandal'dan, 2009)

Bal antioksidan etkili polifenollerini içermektedir. Polifenoller ve fenolik asitler balın bulunduğu coğrafi ve iklimsel durumlara göre çeşitlilik göstermektedir. Balda bulunan polifenoller isim olarak kafeik asit, kafeik asit fenil esterleri, krisin, galanjin, kuersetin, kamferol, asasetin, pinosembirin, pinobaksin ve apigenindir. Balda bulunan terpenler ise benzil alkol, siringik asit, metilsringat, 3,4,5-trimetoksibenzoik asit, 2-hidroksi-3 metilpropionik asit, 2 hidrobenzoik asit ve 1,4 dihidrobenzendir (Jaganathan ve Mandal, 2009).

2.3.2 Balın Diabetes Mellitus'ta Etkileri

Balın oksidatif stresi ve hiperglisemiyi azalttığı bilgisi literatürde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat farklı çalışmalar bu bulguları tam anlamıyla desteklememektedir. Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yapılan araştırmalarda bal supplementinin sıçana uygulanması ile böbrek hücrelerinde oluşmuş oksidatif stres üzerine dozdan bağımsız olarak olumlu tesir gösterdiği, sıçanda meydana getirdiği hipoglisemik etkinin ise doza bağımlı olduğu bildirilmiştir. (Erejuwa, 2014). İçerdiği zengin şeker nedeniyle balın hipoglisemik etkisi arasında tezatlık var gibi görünse de oluşan doz bağımlı hipoglisemik etki, balda bulunan fruktoz ve oligosakkaritlerin hipoglisemik etkisi varsayımıyla açıklanmaktadır. Buna ek olarak oksidatif stres ve hiperglisemi üzerindeki etkileri diyabette yaygın olarak gözlenen ciddi metabolik düzensizlikleri düzeltmektedir. (Erejuwa, 2014) .

Bu etkiler, azalmış hepatik transaminazları, trigliseritleri ve HbA1c seviyelerini, artmış HDL seviyelerini kapsamaktadır. Bal uygulaması diyabetik sıçanlarda serum fruktozamin ve glukoz konsantrasyonunu azaltırken serum insülin seviyesini arttırmaktadır. Metformin veya glibenklamid hiperglisemiyi azaltırken balın da bu ilaçlarla beraber verilmesi daha düşük glukoz seviyesi sağlamaktadır. Bu ilaçların herbirine balın eklenmesi diyabetik sıçanlarda serum fruktozamin, kreatinin, bilirubin, trigliserit ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) seviyesinde önemli bir azalma yapmaktadır. Bu etkiler tek başlarına metformin yada glibenklamidle gözlenmemiştir (Erejuwa, 2014).

Bal kan lipidlerini, homosistein ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerini hem sağlıklı hem de hiperlipidemik bireylerde düşürmektedir. Tip 2 DM'li kişilerde yapılan gözlemlerde kanda balın insülin sekresyonunu stimüle ettiği, kan glukoz seviyesini azalttığı ve lipid profilini yükselttiği bildirilmektedir (Eteraf-Oskouei ve Najafi , 2013).

Flavonoidlerin hayvanlarda non enzimatik glikasyona karşı koruyucu etkisi ve hiperglisemiyi azaltabileceği bazı araştırmalarda gösterilmiştir. Hiperglisemiyle uyarılan oksidatif stres sonucu ileri glikasyon son ürünleri ve hücre içi sorbitol düzeyi artırmıştır. Hiperglisemiyle uyarılmış oksidatif stres azaltıldığında ileri glikasyon son ürünleri ve sorbitol düzeyi de azalmaktadır (Kalaivani ve Ark., 2013).

2.3.3 Kestane Balı

Kestane ağaçları (*Castanea sativa Mill.*) Avrupa'da olduğu gibi Akdeniz havzasında da bol bulunmaktadır. Yaz başlangıcında kestane ağaçlarında bulunan polenler bal arıları için iyi bir polen kaynağı oluşturmaktadır. Bu ağaçlar Türkiye'de özellikle Karadeniz, Akdeniz ve Ege'de deniz etraflarında yetişmektedirler. Kestane balı açık kehribar rengi, odunsu lezzet ve aromaya kadar uzanan geniş yelpazede, çiçek ballarından önemli ölçüde farklıdır. Ayrıca kolayca da kristallenmemektedir. Kestane balı oldukça fazla miktarda karbonhidrat (% 75–76) içerir. Fruktoz (dominant şeker %95) ve glukoz ve su (% 16–21) ile birlikte çeşitli proteinler, amino asitler, polifenoller, vitaminler, organik asitler ve mineraller içermektedir.

Potasyum yönünden kestane balının zengin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kalsiyum ve magnezyum da içermektedir. İçinde % 1,5'dan az miktarda da maltoz, trehaloz, melezitoz ve melebioz saptanmıştır. Yaklaşık % 2'lik kısmında bulunan Bu içerikler balın biyolojik özelliklerinden sorumludurlar. Polifenoller, fenolik asitler, flavonoidler, taninler, stilbenler ve lignin gibi bazı alt sınıflardan oluşur. Bunlar aroma, tat, renk, koku ve biyolojik olarak aktif özellikler gibi birçok duyuşal özelliklerin oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Antioksidan, anti-inflamatuar, immünomodülatör, antiviral, antimikrobiyal ve antitümör aktiviteler gibi bal türüne bağılı olarak değışen biyolojik özellikler bu bileşenlerin bal türüne göre farklılık göstermesinden kaynaklandığı düşünölmektedir (Kolaylı ve Ark.,2016).

2.4. Deneysel Diyabet Modelleri

Deneysel diyabet modelleri insanlarda diyabetin oluşması, diyabet süreci, akut ve kronik komplikasyonları tanımlayabilmek ve etkilerini değerlendirmek amaçlı kullanılmaktadır. Diyabet oluşumu yıllar alan bir süreçtir. Diyabetlilerde pankreas beta hücrelerinde ciddi bir kayıp sonrası diyabet belirtileri ortaya çıkmaktadır.

Hayvanlarda Tip 2 DM çalışması yapabilmek için çeşitli modeller kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi genetik modelleridir. Örnek olarak ZDF (Zucker Diyabetik şişman sıçanlar) ve Goto-Kakizaki sıçanlar verilebilir. ZDF sıçanlar mutant leptin reseptörü taşırlar ve şişmandırlar. İnsülin rezistansı göstermektedirler. Goto-Kakizaki sıçanlar ise Wistar cinsi poligenik orijinli diyabetik yatkınlığı olan sıçanlardan kendi aralarında çiftleştirilmeleriyle elde edilen şişman olmayan bozulmuş glikoz toleransı olan sıçanlar tip 2 DM modeli olarak kullanılmaktadırlar.

Kimyasallar ile indüklenen modellerde ise streptozosin ve alloksan kullanılmaktadır. Her iki molekül de pankreas beta hücrelerinde tahribat yaparak sıçanlarda veya farelerde Tip 1 veya Tip 2 DM oluşturmakta kullanılmaktadır (Al-Awar ve Ark., 2016).

2.4.1.Streptozosin

Streptozosin (STZ) ile oluşturulan tip 2 diyabet modeli, hastalığın geç fazını sergileyen bir modeldir (Skovsø, 2014). Streptozosin ile hem tip 1 hem de tip 2 diyabet oluşturulabilmektedir. STZ, kimyasal olarak 2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose şeklinde isimlendirilir. Streptomyces achromogenes'den sentezlenir. Hem insüline bağımlı hem de insüline bağımlı olmayan diyabet oluşturmada deneysel olarak kullanılan bir kimyasaldır. Yetişkin sıçanlarda tek doz 40-60 mg/kg dozlarda insüline bağımlı diyabet ortaya çıkarmaktadır. İntraperitoneal uygulamalarda tek doz olarak etkili olduğu gözlenmiştir (Damasceno ve Ark., 2014). STZ uygulamasından 2 saat sonra kan insülin seviyesindeki düşmeden sonra hiperglisemi gözlenir. Yaklaşık 6 saat sonra ise beta hücresinde oluşan tahribattan dolayı hücre içinde depo insülin kana geçer ve insülinin kan seviyesinin yükselmesiyle hipoglisemi ortaya çıkar. Nihayetinde ise hiperglisemi gelişir ve kan insülin seviyesi azalır. Bu değişikliklerin sebebi beta hücrelerindeki anormalliklerdir (Szkudelski, 2001).

STZ klinikte terapötik olarak pankreasın metastatik özellikli beta hücre karsinomasında kullanılmaktadır ve beta hücrelerine toksik geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Küçük hayvanlarda deneysel araştırma amaçlı kullanılır. STZ hücre içine GLUT2 (Glukoz transportörü tip 2) transporteri tarafından alınır ve alımını takiben DNA alkilasyonu yoluyla hücreyi öldürdüğü düşünülmektedir. Hücre içine GLUT2 transporteri tarafından alındığı için beta hücresine toksik etkisi seçici değildir. Karaciğer ve böbreğe de toksik etkileri vardır (Deeds ve Ark. 2011).

STZ hücre içinde nitrikoksit (NO) donörü konumundadır ve NO'nun adacık hücrelerinde yıkıma neden olduğu yapılan deneylerde kanıtlıdır. Ayrıca NO'nun STZ'nin sitotoksik etkisine katkıda bulunduğu ortaya çıkarılmıştır. Fakat STZ'nin tüm etkilerinden NO sorumlu değildir. STZ reaktif oksijen radikalleri üretir ve bu durum DNA'ya hasar verir. Krebs siklusunu inhibe ederek hücre içinde üretilen ATP miktarını sınırlandırır. Hücre içinde üretilen ATP miktarı güçlü bir şekilde azalır. ATP'deki azalma

sonrası beta hücrelerinde aktivitesi fazla olan ksantin oksidaz enzimi süperoksit anyonları oluşturan reaksiyonları katalize eder. Sonuçta hücre içinde süperoksit radikalleri oluşumu artar. Gerek süperoksit radikalleri gerekse NO STZ'nin hücre içindeki olumsuz tesirlerine sinerjistik etki yaparlar. Fakat asıl dejeneratif etki STZ'nin DNA üzerindeki potent alkilleyici etkisidir (Szkudelski, 2001).

STZ pankreas adacık hücrelerinde degranülasyonlar ortaya çıkarır ve insülin salgılama kapasitesinde azalma olur. Gelişen irreversibl hasara bağlı olarak Diabetes Mellitus ortaya çıkar. Hiperglisemi, hipoinsülinemi, polifaji, polidipsi, poliüri gibi etkiler STZ uygulanmasını takiben üç gün içinde gözlemlenen etkilerdir. 1 hafta içinde irreversibl pankreas adacık hasarını gösteren bu bulgular sıçanda yerleşir. 50mg/kg dozda uygulanan STZ sıçanda vücut ağırlığını ve organ ağırlığını azaltır. Aynı zamanda adacık hücrelerinde nekrotik lezyonlar meydana getirir (Nagarchi ve Ark.,2015).

Yukarıdaki bilgiler ışığında amacımız;

DM tedavisinde, Dünya'da ve Türkiye' de kullanılan klasik oral antidiyabetik ilaçlara göre yeni kullanıma giren GLP-1 reseptör agonisti eksenatid, antidiyabetik ilaçlarla sık kombinasyonu yapılan metformin ve Samsun yöresinde halk arasında bir besin olarak tüketilen kestane balının birlikte veya ayrı ayrı kullanımında sıçanların ağırlık değişimleri, açlık kan glukozu, kısa dönemli glisemi belirteci olan Fruktozamin, kan lipit düzeyleri (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit), AST, ALT ve amilaz, lipaz değerlerindeki değişimi STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda araştırmaktır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda 60 adet Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Ondokuzmayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden (DEHAM) temin edildi. Sıçanlar 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık ortamda normal su ve standart yem ile serbest beslenmeye bırakıldı. Proje Ondokuzmayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 27.08.2014 tarihli B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04-72 sayılı kararla onaylanmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Streptozosin Sigma-Aldrich firmasından, Ketamin, Pfizer ilaç firmasından, Metformin (Glucophage), Merck İlaç Firması'dan, Eksenatid Lilly (Byetta) firmasından temin edildi. Kestane balı Ordu Arıcılık Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü'nden alındı. Biyokimya parametreleri Roche marka kitler kullanılarak fotometrik yöntemle Özel İzmir Ege Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Kan şekeri ölçümü için Optima marka glukometre ve stripleri, Ağırlık ölçümünde Baster marka elektronik terazi, Santrifüj cihazı olarak Hettich Universal 320 R santrifüj cihazı kullanıldı. Serumlar -80 C de Arçelik marka dondurucuda muhafaza edildi.

3.2. Metot

3.2.1 Deney Protokolü

Deney hayvanı sıçanlar, her grupta 6 adet olmak üzere 10 gruba ayrıldılar. Sıçanlar serbest beslendiler. Her bir grubun deney öncesinde ağırlıkları ölçüldü, kuyruk venlerinden kan alınarak açlık kan glukoz düzeylerine bakıldı. Sıçanlar bir gece aç bırakıldılar. Deney öncesinde Kontrol ve Kontrol Bal grubu haricindeki sıçanlara deneysel diyabet oluşturmak için her birisine Fosfat-Sitrat tamponunda (0.1 M, pH: 4.5) çözüldürülmüş STZ, 50 mg/kg tek doz intraperitoneal (İ.P) olarak uygulandı.

Kontrol grubu ve diyabetik olmayan bal grubuna fosfat-sitrat tamponu İ.P olarak verildi. Enjeksiyonu takiben beş gün sonra, sıçanların kuyruk veninden alınan kan örneklerinden glukoz düzeyleri glukometre kullanılarak ölçüldü. Glukoz düzeyi 250

mg/dl üzerindeki sıçanlar, diyabetik olarak kabul edildi (Yaman ve Doğan, 2016). Tüm sıçanların 28 gün boyunca haftada bir ağırlık ve kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Gruplarda yapılan uygulamalar aşağıda belirtilmiştir.

Gruplar:

Grupların kısaltmaları şu şekilde yapılmıştır;

K: Kontrol grubu

KB: Kontrol bal grubu

KD: Kontrol Diyabet grubu

DB: Diyabet+bal grubu

DE: Diyabet+eksenatid grubu

DM: Diyabet+metformin grubu

DMB: Diyabet+metformin+bal grubu

DEB: Diyabet+eksenatid+bal grubu

DEM: Diyabet+eksenatid+metformin grubu

DMEB: Diyabet+metformin+eksenatid+bal grubu

1. Grup (K): Diyabet oluşturulmamış kontrol sıçanlarına, 28 gün boyunca plasebo olarak oral gavajla serum fizyolojik verilmiştir.

2. Grup (KB): Diyabet oluşturulmamış sıçanlara bal oral gavajla (1 g/kg/gün) 28 gün boyunca verilmiştir.

3. Grup (KD): Diyabet oluşturulmuş kontrol sıçanlarına plasebo olarak 28 gün boyunca oral gavajla serum fizyolojik verilmiştir.

4. Grup (DB): Diyabet oluşturulmuş sıçanlara bal orogastrik gavajla (1 g/kg/gün) 28 gün boyunca verilmiştir.

5. Grup (DE): Diyabet oluşturulmuş sıçanlara ekstenatid subkütan (S.C) olarak (10 mcg/kg/12 h) 28 gün boyunca uygulanmıştır.

6. Grup (DM): Diyabet oluşturulmuş sıçanlara metformin oral gavajla (100mg/kg/gün) 28 gün boyunca verilmiştir.

7. Grup (DEB): Diyabet oluşturulmuş sıçanlara ekstenatid S.C (10mcg/kg/12 h), bal oral gavajla (1 g/kg/gün) 28 gün boyunca verilmiştir.

8. Grup (DMB): Diyabet oluşturulmuş sıçanlara metformin (100mg/kg/gün) ve bal (1 g/ kg/ gün) 28 gün boyunca oral gavajla verilmiştir.

9. Grup (DEM): Diyabet oluşturulmuş sıçanlara eksenatid S.C yol ile (10 mcg/kg/12 h) ve metformin oral gavajla (100mg/kg/gün) 28 gün boyunca verilmiştir.

10. Grup (DMEB): Diyabet oluşturulmuş sıçanlara eksenatid S.C yol ile (10mcg/kg/12 h), metformin (100mg/kg /gün) ve bal (1 g/kg/gün) 28 gün boyunca oral gavajla verilmiştir. Deney sürecinde 8 hayvan kaybedilmiş olup yerlerine kaybedilen hayvan kadar yeni sıçan ilave edilmiştir. Deneylerin bitimini takiben 16 saat açlık sonrası Ketamin (90mg/kg) ile anesteziye edilen sıçanlardan intrakardiyak kan alındı. Alınan kan santrifüj cihazında 3000 rpm, 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Alınan serum hızlı bir şekilde -80C' de muhafaza edildi.

İzmir Ege Laboratuvarı'na soğuk zincirde gönderilen serumlardan glukoz, fruktozamin, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, AST, ALT, Amilaz, Lipaz ölçümleri yapıldı. Deney tasarımı ve kullanılan ilaç dozları daha önce yapılmış çalışmaların (Nasrolahi ve ark., 2013; Çay ve Tamser, 2008; Chen ve Ark., 2013) ışığında planlanıp modifiye edilmiştir.

Sıçanlarda Klinik Biyokimyasal Normal Değerler

Sıçanlarda klinik biyokimyasal değerlerin referans değerleri ve glukoz ve fruktozamin değerlerinin glikozile hemoglobin üzerine etkileri aşağıda tablolarda (Tablo 3 ve tablo 4) belirtilmiştir.

Tablo 3. 8-16 Haftalık Wistar Hannover cinsi erkek sıçanlarda klinik biyokimyasal normal değerler

Bakılan parametreler	Referans değerleri
Glukoz (mg/dl)	70-208
AST (I.U/l)	74-143
ALT (I.U/l)	18-45
Kolesterol (mg/dl)	37-85
Amilaz (U/L)	1223-2109
Lipaz (U/L)	7-14
Trigliserit (mg/dL)	20-114

Kaynak: Charles River Laboratories'den, 2008

Tablo 4. Glukoz ve fruktozamin değerlerinin diyabetik kişilerde HbA1c üzerine etkisi

Glukoz (mg/dl)	Fruktozamin (mol)	HbA1c (%)
90	212.5	5.0
120	250	6.0
150	287.5	7.0
180	325	8.0
210	362.5	9.0
240	400	10.0
270	437.5	11.0
300	475	12.0

Kaynak: Nathan, D.M ve Ark..'ndan, 1984

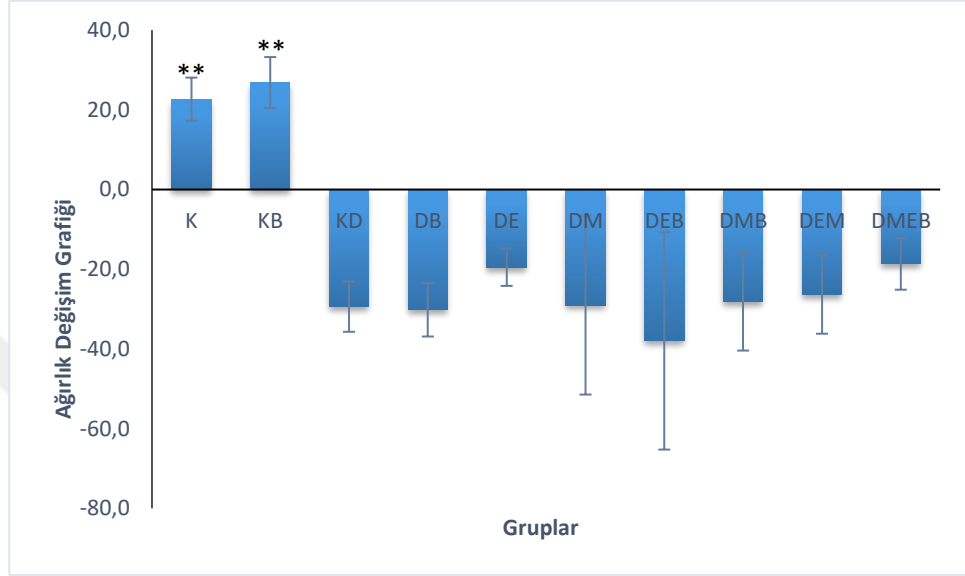
3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm grupların istatistiksel analizi GraphPad Prism 6 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası farklılık tespiti için normallik testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan gruplar olduğu için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Birbirinden farklı olan gruplar Man Whitney U testiyle değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

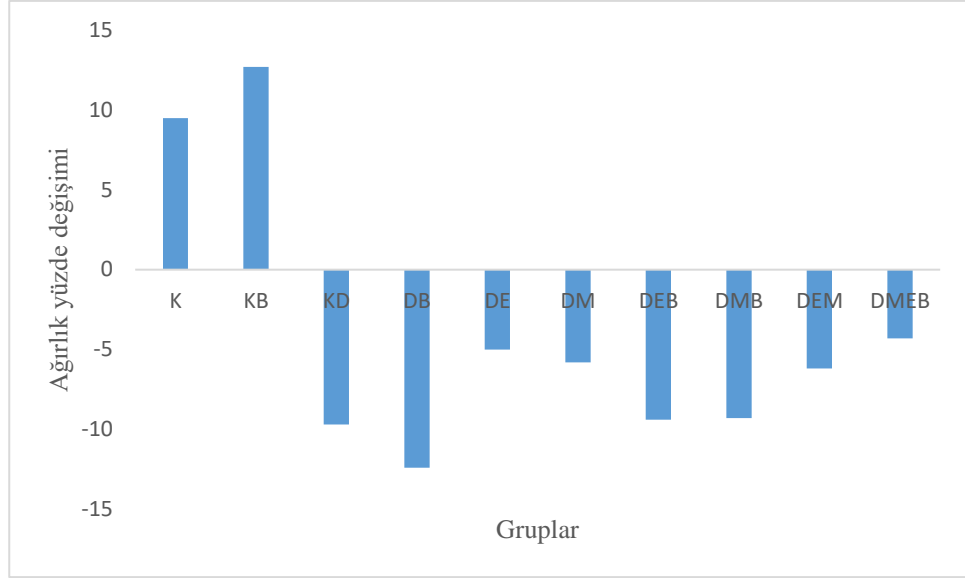
4. BULGULAR

4.1. Ağırlık Bulguları

Gruplara ait sıçanların deney başlangıcı ve sonrası ağırlık değişimleri şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Grupların Deney Başlangıcından Sonuna Kadar Gram cinsinden Ağırlık Fark Değişim grafiği (Ortalama ve SEM değerine göre) *: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir. (*:p<0,05,**:p<0,01,n=6). K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup), KB: Kontrol bal grubu, KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu, DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu, DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu, DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +metformin+ ekstenatid+ bal grubu



Şekil 3. Grupların deney başlangıcı ve sonrası kilo alımı / kaybı yüzdesi

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB : Kontrol bal grubu
 KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,
 DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,
 DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu
 DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +
 metformin+eksenatid+ bal grubu

Deney sonunda deney başına göre K ve KB grubundaki sıçanlarda kilo artışı oldu. Bu iki grup arasındaki kilo artışı istatistik olarak anlamlı değildi. K ile KB grubu dışındaki tüm sıçanlar kilo verdi ($p < 0,01$). Ağırlık kaybı açısından KD grubu diğer diyabetli gruplar ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı.

4.2 Biyokimyasal Parametrelere Ait Bulgular

4.2.1 Gruplar Arası Glukoz ve Fruktozamin Değerleri

Tablo 6. Deney süreci ve deney sonu herbir sıçanın glukoz değerleri ortalaması

n=6	K	KB	KD	DB	DE	DM	DEB	DMB	DEM	DMEB
1	81	103	255,3	413,3	199	213	343,3	217,6	119	503,33
2	75	88	255	422,6	424	440	282,5	511	122,3	168,6
3	96	103,6	555,3	484	343	426	347,5	465,6	95,3	533,3
4	81,6	96,6	340	437,3	165,6	285,6	346,6	112,6	197,3	461,3
5	71	105	491,6	444	262	196,6	270,6	197,3	139	167
6	76	89,6	488	377,3	327	430,6	159,6	450,6	127,3	146

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB : Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

metformin+eksenatid+ bal grubu

Tablo 7. Deney sonu Grupların Glukoz (deney sonu tek ölçüm) ve Fruktoz değerlerinin ortalama±SEM dağılım aralıkları (n=6)

Gruplar	Glukoz (mg/dL)	Fruktozamin (umol/ L)
K	66,6 ±3,4	154 ±6,1
KB	84,6 ±4,4	142,8 ±5,3
KD	300 ±52,2	212,6 ± 9,1
DB	300,1 ±33	222,2 ±15
DE	199 ± 10	190,5 ± 13,7
DM	247,5 ±12	201,5 ±12,8
DEB	226,3 ±25,4	215 ,8 ±11,7
DMB	228,2 ±43,5	221,6 ±18,9
DEM	114,8 ±4,4	167,5 ± 7,2
DMEB	255,1 ±61,7	220,3 ±5,7

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB : Kontrol bal grubu

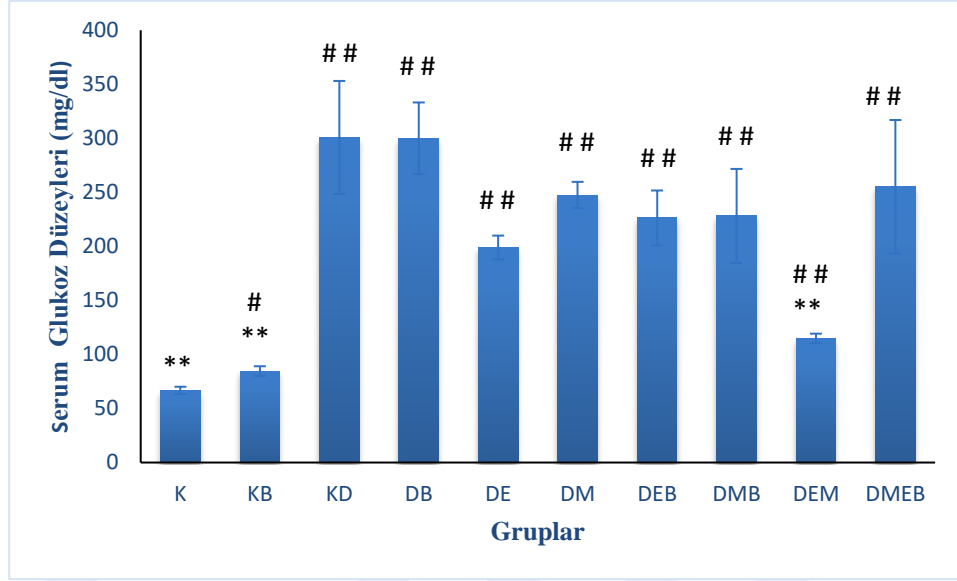
KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet + metformin+eksenatid+ bal grubu

Gruplarda glukoz ve fruktozamin değerleri üstte tablo 7' da verilmiştir.



Şekil 4. Glukoz düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabetik gruplarına göre diğer grupların Değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p:<0,05, ##: p<0,01,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

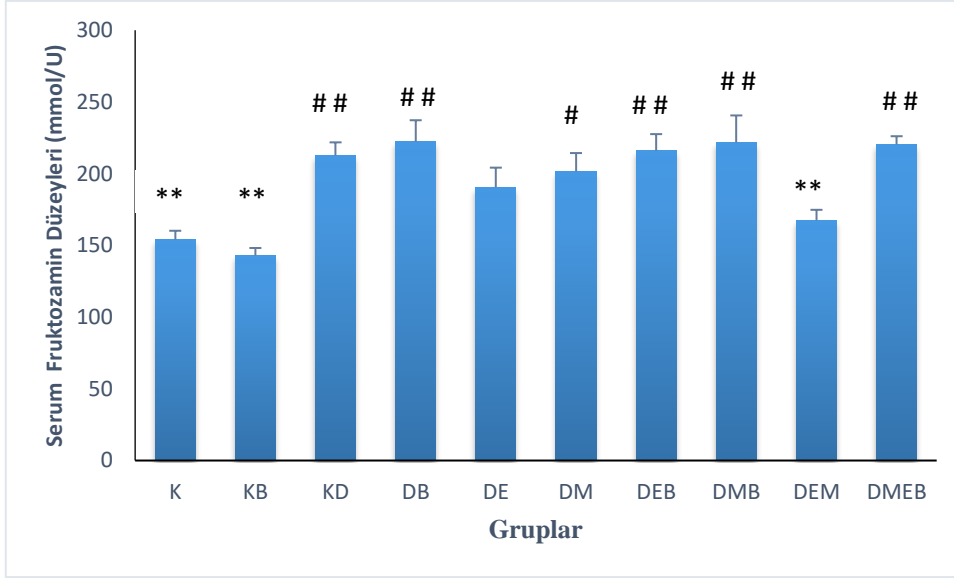
DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet + metformin+eksenatid+ bal grubu

Glukoz düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabetik gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi üstte şekil 3'te gösterilmiştir. K grubuna göre KB ($p < 0.05$), KD ve diyabetli diğer grupların glukoz değerleri ($p < 0.01$) daha yüksekti. Diyabetik gruplar içinde kan glukoz değeri KD'ye göre sadece DEM grubunda azaldı ($p < 0.01$).

Fruktozamin düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Fruktozamin düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p<0,05, ##: p<0,01, n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet + metformin+eksenatid+ bal grubu

K grubunun fruktozamin değerleri KB grubunun fruktozamin değerlerinden anlamlı farklılık göstermedi. KD ve diğer diyabetli gruplarda fruktozamin değerleri arttı (DE+DEM hariç). KD'e göre tek başına ekstenatid ve tek başına metformin verilen gruplarda fruktozamin değerleri değişmezken DEM grubunda fruktozamin değerleri düştü(p<0.01) Hatta DEM grubundaki fruktozamin değerleri kontrol grupları ile benzerdi. Bal, KD'in fruktozamin değerlerini değiştirmede.

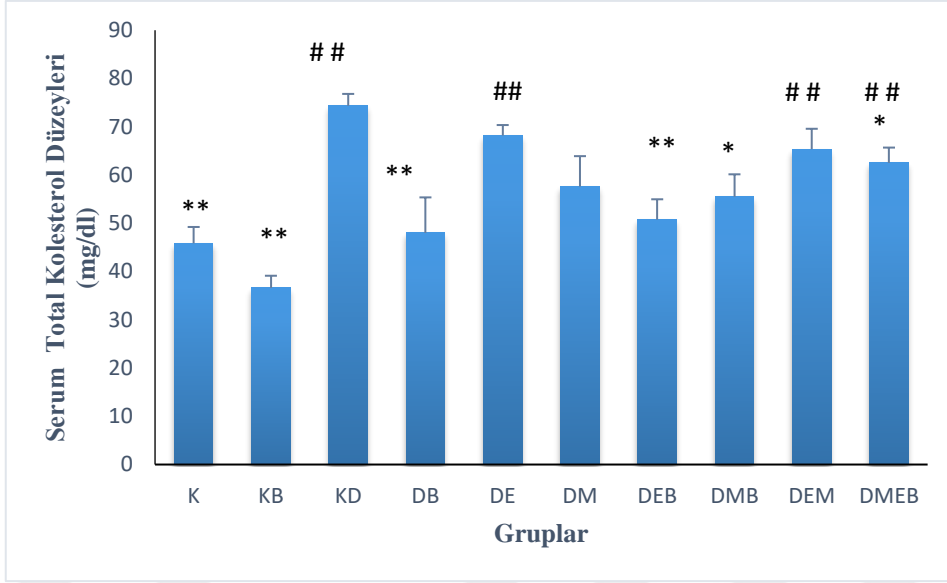
4.2.2 Gruplar Arası Kan Lipid Değerleri (Total Kolesterol, Trigliserit, HDL ve LDL)

Tablo 8. Deney sonu gruplararası kan lipid değerleri ortalama±SEM dağılım aralıkları

Gruplar	T.Kol. (mg/dL)	TriG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)
K	45,8 ± 3,3	35,6 ±2,3	13,8 ±1	27 ±4,6
KB	36,6 ±2,5	44,6 ±3,3	19 ±1	21,2 ±2,7
KD	74,3 ±2,4	75 ± 2,5	11,5 ± 0,5	47,8 ±1,9
DB	48 ±7,3	35,2 ±2,6	14,8 ± 1,3	19,6 ±5
DE	68,1±2,1	44,6 ± 3,4	21,5 ±1,3	35,5 ±3,7
DM	57,6 ±6,3	53,1 ± 0,8	15,5 ±1,8	28,8 ±2,5
DEB	50,7 ±4,2	31,5±3,9	15,1 ±1,4	31 ± 1,4
DMB	55,5 ± 4,6	56 ± 2,1	16 ±2	26,3 ±3,4
DEM	65,3 ±4,2	48 ±4,4	15,3 ±1,6	34 ±2,6
DMEB	62,5 ±3,1	40,3 ±5	20,6 ±1,1	32,6 ±5,3

T.Kol.: Total kolesterol, TriG: Trigliserit, HDL: Yüksek dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein. K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB : Kontrol bal grubu, KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu, DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu, DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu, DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet + metformin+eksenatid+ bal grubu

Total kolesterol düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Total kolesteroldüzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların Değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p:<0,05, ##: p<0,01,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

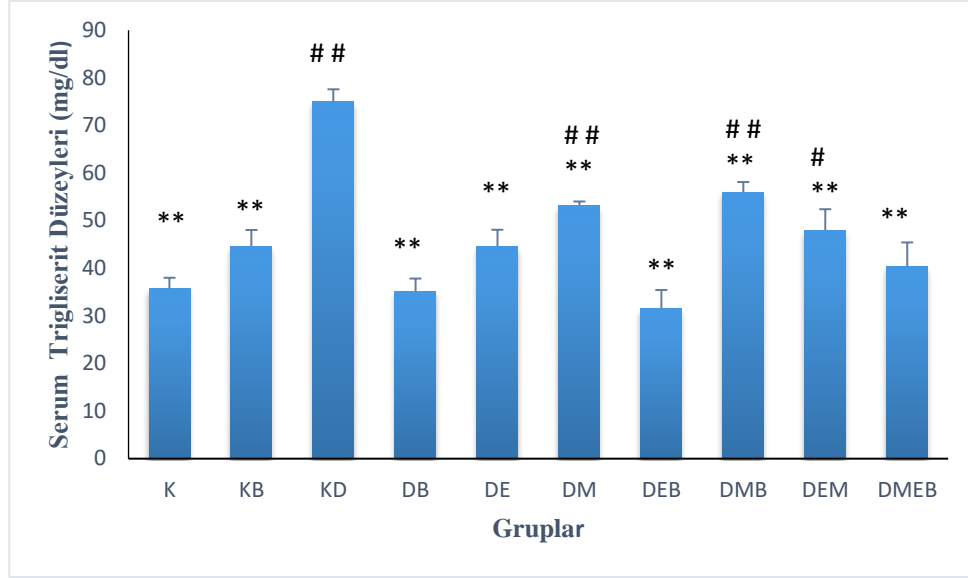
DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

metformin+eksenatid+ bal grubu

Total kolesterol değerleri; K grubu ile KB grubu arasında istatistiki farklılık görülmedi. K grubuna göre KD grubunda total kolesterol düzeyleri yüksekti ($p < 0.01$). Bu yüksek değer DB ($p < 0.01$), DEB ($p < 0.01$), DMB ($p < 0.05$) ve DMEB ($p < 0.05$), gruplarında azaldı.



Şekil 7. Trigliserit düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların Değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p:<0,05, ##: p<0,01,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

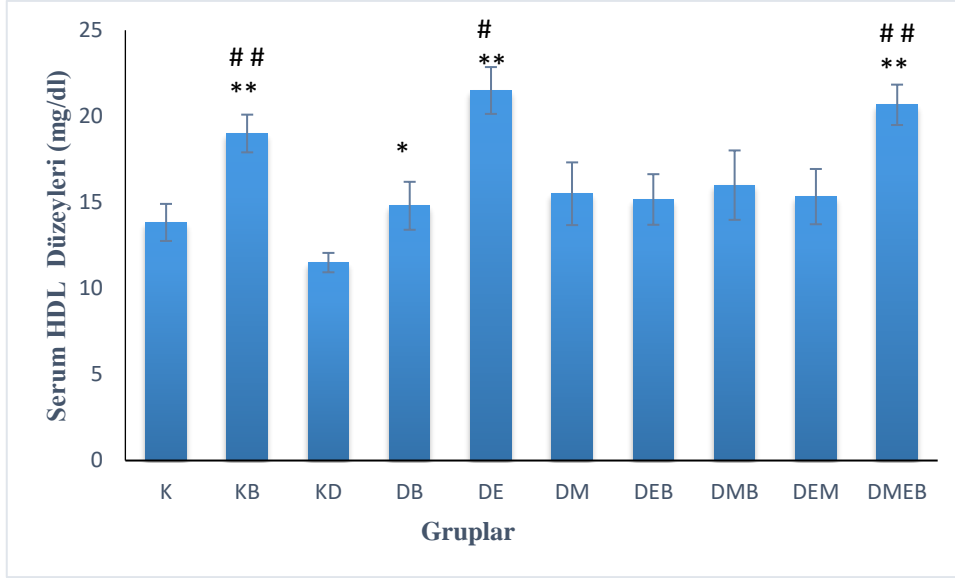
DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

metformin+eksenatid+ bal grubu

Trigliserit düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi üstte şekil 7’de gösterilmiştir. Gruplar arası trigliserit değerlerine bakıldığında K grubu ile KB grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. KD grubunda trigliserid değerleri arttı (p<0.01).



Şekil 8. HDL düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların Değerlendirilmesi

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p<0,05, ##: p<0,01,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

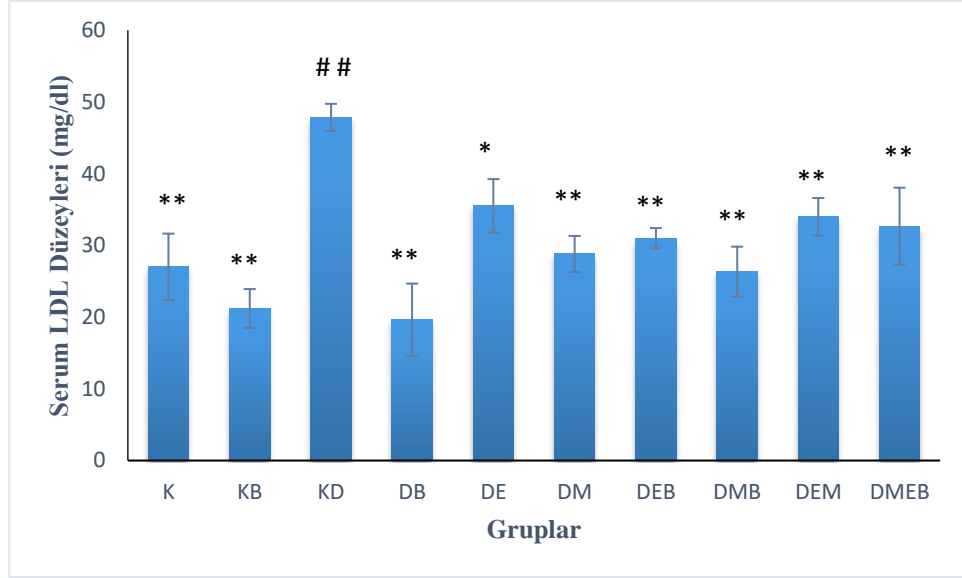
DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

metformin+eksenatid+ bal grubu

HDL düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi üstte şekil 8'de gösterilmiştir. HDL değeri K grubuna göre KB grubunda yüksekti ($p < 0.01$), KD grubunda değişmedi. KD'de değişmeyen HDL değeri DB ($p < 0.05$), DE ($p < 0.01$) ve DMEB ($p < 0.01$) gruplarında yükseldi.



Şekil 9. LDL düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların Değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p<0,05, ##: p<0,01 ,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

metformin+eksenatid+ bal grubu

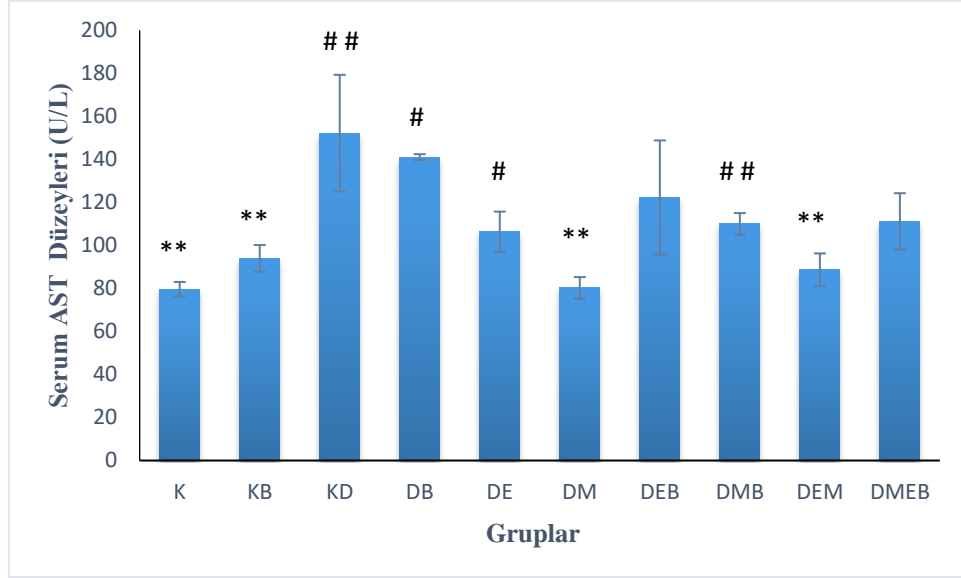
LDL düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi şekil 9'da gösterilmiştir. LDL değeri K grubuna göre sadece KD' grubunda yüksekti ($p < 0.01$). KD grubunda yüksek olan LDL değeri diyabetli diğer gruplarda istatistiki anlamda düşüş gösterdi.

4.2.3 Gruplar Arası AST, ALT, Amilaz ve Lipaz Değerleri

Tablo 9. Grupların AST, ALT, Amilaz ve Lipaz değerlerinin ortalama±SEM dağılım aralıkları

Gruplar	AST (U\L)	ALT (U\L)	Amilaz (U\L)	Lipaz (U\L)
K	79,6 ±3,3	20,5 ±2,5	1712,6 ±60	3,3 ±0,2
KB	94 ±6,1	23 ±2,1	1446,5 ±51,4	5,1 ±0,6
KD	152,1 ±27	86,6 ±13,9	1039,3 ±80	12,3 ±2,3
DB	141 ±1,3	63,8 ±1,3	913,2 ±24,3	5,8 ±0,5
DE	106 ±9,3	65,6 ±7,7	2039 ±152,9	8,6 ±1,2
DM	80,2 ± 5	53,1 ±2,2	1236 ±81,4	17 ±3,2
DEB	122,2 ±26,5	79,1 ±12,1	1691,8 ±62,1	12,8 ±1,9
DMB	110 ±5	60,2 ±11,9	1423,3 ±62,6	12,1 ±3,8
DEM	88,6 ±7,6	41,6 ±2,3	2232,1 ±80,9	10,1 ±2
DMEB	111,1 ±13	47,2 ±8,9	1627 ±162,5	15,1 ±3,8

AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB : Kontrol bal grubu, KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu, DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu, DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu, DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet + metformin+eksenatid+ bal grubu



Şekil 10. AST düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05, **:p<0,01; #:p<0,05, ##: p<0,01,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

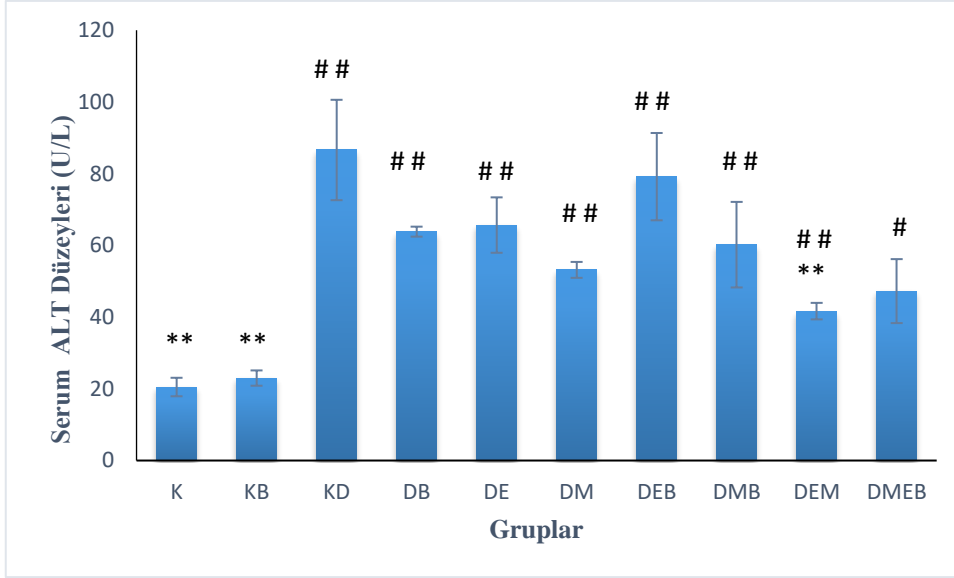
DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

metformin+eksenatid+ bal grubu

AST değerleri yönünden K ile KB grupları arasında farklılık yoktu. KD grubunda yükselen AST (p<0.01) değeri, DM (p<0.01) ve DEM (p<0.01) gruplarında azaldı (Şekil 10).



Şekil 11. ALT düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p:<0,05, ##: p<0,01,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

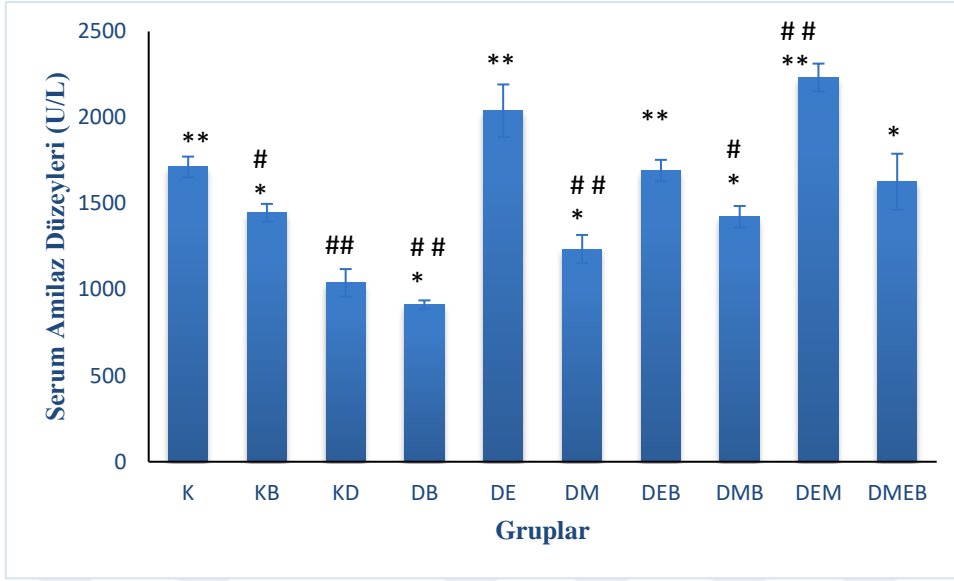
DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

metformin+eksenatid+ bal grubu

ALT değerleri yönünden K grubu ile KB grubu arasında farklılık yoktu. KD'de artan ALT değeri sadece DEM grubunda düşüş gösterdi (p<0.01)(Şekil 11)



Şekil 12. Amilaz düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların Değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p<0,05, ##: p<0,01,n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

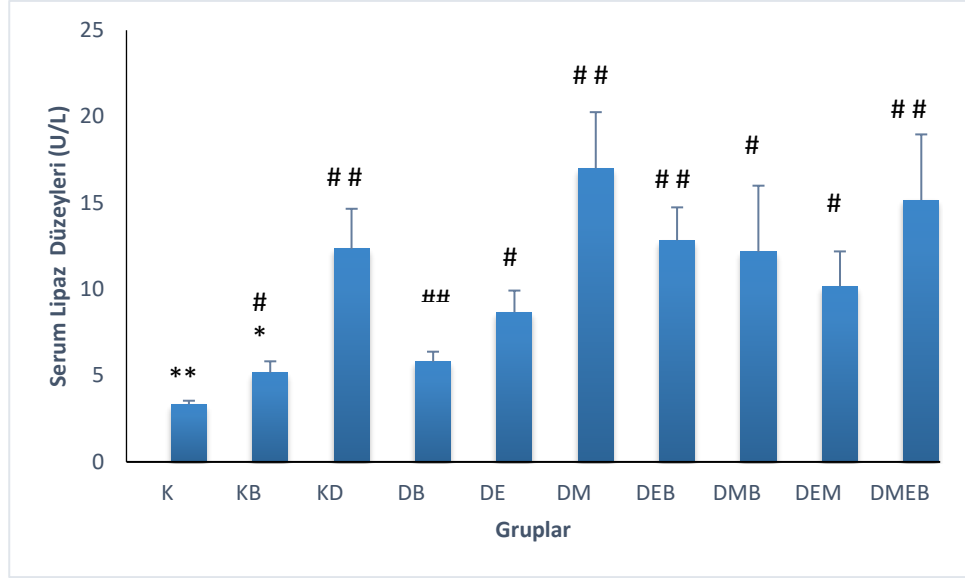
KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet + metformin+eksenatid+ bal grubu

K'e göre KB (p<0.05) ve KD (p<0.01) gruplarında amilaz değerleri düşüktü. KD' de düşen bu değer DB grubunda daha da düştü (p<0.05), diğer gruplarda artış gösterdi. (Şekil 12)



Şekil 13. Lipaz düzeyleri yönünden kontrol ve kontrol diyabet gruplarına göre diğer grupların değerlendirilmesi.

*: Kontrol diyabet grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

#: Kontrol grubundan diğer grupların anlamlı farklılığını göstermektedir.

(*:p<0,05,**:p<0,01; #:p:<0,05, ##: p<0,01, n=6).

K: Kontrol grubu (diyabet oluşturulmamış grup) , KB :Kontrol bal grubu

KD: Kontrol deneysel diyabet oluşturulmuş grup, DB: Deneysel diyabet + bal grubu,

DE: Deneysel diyabet +eksenatid grubu, DM: Deneysel diyabet+ metformin grubu,

DEB: Deneysel diyabet+eksenatid+bal grubu, DMB: Deneysel diyabet+metformin+bal grubu

DEM: Deneysel diyabet+eksenatid+metformin grubu, DMEB: Deneysel diyabet +

Metformin +eksenatid+ bal grubu

K grubuna göre KB ($p<0.05$), KD ($p<0.01$) ve diğer diyabetli gruplarda lipaz değerleri yükseldi. KD'de yükselen lipaz değerini diğer gruplar istatistiki anlamda değiştiremedi.

5. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, başta pankreasın insülin salgılayan hücreleri olmak üzere vücuttaki birçok hücrede bozulmalara yol açmaktadır. DM'nin kesin bir tedavisi yoktur. Güncel tedavi planında hastanın uygulaması gereken yaşam değişiklikleri (diyet, spor vb) ve ilaç tedavisi yer almaktadır (American Diabetes Association, 2019)

Tip 2 DM tedavisinde Dünya'da ve Türkiye' de kullanılan klasik oral antidiyabetik ilaçlara göre yeni kullanıma giren GLP-1 reseptör agonisti eksenatid, antidiyabetik ilaçlarla sık kombinasyonu yapılan metformin ve Samsun yöresinde halk arasında bir besin olarak tüketilen kestane balının birlikte veya ayrı ayrı kullanımında sıçanların ağırlık değişimleri, kan glukozu, fruktozamin, kan lipit düzeyleri (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit), AST, ALT ve amilaz, lipaz değerleri üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin değerlendirmesi aşağıda yapılmıştır.

Sıçanlarda ağırlık kontrolü yapıldığında; deney sonunda K ve KB grubundaki sıçanlarda ağırlık artışı görüldü. İki grup arasındaki ağırlık artışı istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). K ve KB grubunda kilo artışının nedeni deney hayvanlarının büyümesine, bağlı olduğu düşünülmektedir. Nasrolahi ve Ark. (2012) ve Sani ve Ark., (2014) yaptıkları çalışmalarda bizim bulduğumuz gibi diyabetik olmayan kontrol sıçanlarına bal verdikten sonra ağırlık artışı bildirmişlerdir. K ile KB haricinde diyabet oluşturulmuş tüm gruplarda ağırlıkta ilk değerlere göre istatikselsel olarak anlamlı bir azalma meydana geldi ($p < 0,05$). Ağırlık kaybı açısından KD grubu diğer diyabet grupları ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Sani ve Ark. 'nın (2014) yaptığı çalışmada diyabetik Sprague-Dawley cinsi sıçanlara Gelam balı verilmesiyle kontrole göre anlamlı kilo kaybı gözlenmiştir. Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur. Al Aamri ve Ark.'nın (2017) yaptıkları çalışmada 4 haftalık periyot sonrası diyabetik sıçanların ağırlıkları yönünden değerlendirilmesinde bal verilen diyabetik sıçanlarda ağırlık kaybı gözlenmiştir. Bu sonuç da bizim bulgularımızla uyumludur.

2016 yılında insanlar üzerinde yapılan faz 1 çalışmasında Ortadoğu'dan elde edilen yonca ve turunçgil balları uygulanan, bal uygulama süresinde hiçbir medikal tedavi almayan diyabet hastalarında inatçı kilo kaybı gözlenmiş, fakat bu hastalarda gözlemler esnasında diyabetik ketoasidoz ya da makrovasküler diyabet komplikasyonu gelişmediği,

kan basıncında düzelmeler olduğu, ateroskleroz üzerine dislipidemiye rağmen balın olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (Abdulrhman, 2016). İran'da insanlar üzerinde yürütülen 8 haftalık bir çalışmada bal verilen tip 2 Diyabetes Mellituslu hastaların kontrole göre kilo verme trendine girdiği ve HbA1c değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir (Bahrami ve Ark., 2009). Bu literatürlerdeki kilo kayıpları insan çalışmaları olmasına rağmen bizim sonuçlarımızla uyumludur. Nasrolahi ve Ark. 'nın (2012) yaptığı çalışmada Wistar Albino cinsi diyabetik sıçanlara yöresel İlam ormanlarından elde edilen bal verilmesiyle sıçanlarda ağırlık artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada diyabetik hayvanlara bal verilmesi kontrol diyabetik gruba göre ağırlık kaybını azaltmıştır. Balın kan glukoz regülasyonu sağlamasına bağlı olarak aşırı kilo kaybını engellediği yönünde fikir beyan edilmiştir. Bu literatür bizim bulgularımızla uyumlu değildir. Bu uyumsuzluğun nedeni bu ormanlardan elde edilen balın yapısındaki değişiklik olabilir. Diyabetik sıçanlarda balın antioksidan kapsamından yola çıkılarak yapılan başka bir çalışmada doğal İran balı verilen diyabetik sıçanlarda balın ağırlık artışı yaptığı bildirilmiştir. (Gholami ve Ark, 2016). Bu çalışma da bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Bu farkın da bal çeşidinin farklılığından olabilir düşüncesindeyiz. Diyabetli deneklere ekstenatid ve metformin uygulamasında K'e göre kilo kaybı mevcuttur. Ekstenatid tip 2 DM tedavisi için 2005 yılında geliştirilmiş GLP-1 agonisti bir ajandır. Hipoglisemiye neden olmadan ve vücut ağırlığını azaltarak HbA1c değerini yaklaşık % 1 oranında azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ağırlık kaybını hipotalamustaki tokluk merkezini etkileyerek ve mide boşalmasını yavaşlatarak yaptığı düşünülmektedir. İnsanlarda metformin oral yoldan uygulanan ve özellikle kilolu ve obez bireylerde Tip 2 DM tedavisi için ilk basamak ajandır. Ayrıca Metformin açlık algısını azaltarak kilo kaybı yapmaktadır (Wang ve Ark., 2017 ve Yates ve Ark., 2018). Bu veriler bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda glukoz değerleri irdelendiğinde; bal ile kan glukozu ilişkisinde K grubuna göre KB grubunda glukoz değerleri arttı ($p<0.05$). KB ile DB grupları kıyaslandığında bal verilen diyabetik hayvanlarda anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0.01$).

Sprague Dawley cinsi STZ indüklü diyabetli sıçanlarda 1 g/kg bal verilerek yapılan bir çalışmada non diyabetik bal verilen sıçanlara göre diyabetik sıçanların kan glukoz değerleri anlamlı olarak artmıştır (Al Aamri ve ark., 2017). Bu veri bizim çalışmamızla uyumludur. Bal verilen diyabetik grupta KD grubuna göre artmış olan kan glukozunu değiştirmede. Bal verilen diyabetik sıçanlarla kontrol diyabetik sıçanları

arasında kan glukoz değeri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. (Al Aamri ve Ark., 2017). Bu aynı çalışma bizim çalışmamızı desteklemektedir. Literatürde balın diyabet üzerine etkileri yönünden birbirleriyle çelişen araştırmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar balın antioksidan ve kan glukozunu düşürücü etkilerinden dolayı diyabet üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirirken bazıları da balın kan glukozunu yükselttiğini ifade etmişlerdir. İnsanlar üzerinde yapılan faz 1 çalışmasında Ortadoğu'dan elde edilen yonca ve turunçgil balları uygulanan, bal uygulama süresinde hiçbir medikal tedavi almayan, diyabet hastalarda inatçı hiperglisemiye rağmen gözlemler esnasında diyabetik ketoasidoz ya da makrovasküler diyabet komplikasyonu gelişmediği saptanmıştır (Abdurrrhman, 2016). Bal ve insülin tedavisi verilen diyabetik sıçanlarla diyabetik olmayanlar arasında önemli kan şekeri değişimleri gözlenmemiştir (Al Aamri ve Ark., 2017). Bu çalışmalar bizim çalışmamıza paralel bulgular ortaya koyarken aşağıda örnek verdiğimiz çalışmalar ise aksini söylemektedir. Balın antioksidan kapsamından yola çıkılarak yapılan bir çalışmada doğal İran balı verilen diyabetik sıçanlarda kan glukozunu düşürücü etki, pankreas adacık sayısını arttırıcı etki, glukokinaz ve glukoz 6- fosfataz ekspresyonunu arttırıcı etki gösterdiğini bildiren araştırma bulunmaktadır (Gholami ve ark, 2016). Ayrıca Erejuwa ve Ark. 'nın (2011) yaptığı çalışmada da Malezya'dan temin edilen birbal çeşidi olan Tualang balı verilen diyabetik grupların kan glukoz değerinde kontrol diyabet grubuna göre düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar bizim bulgularımızla uyumlu görülmemektedir. Nedeni ballar arasında farklılıklardan olabilir görüşünderiz.

Diyabetik sıçanlarda artmış kan glukozu ekstenatid ve metformin beraber verilen grupta (DEM) azalmıştır ($p < 0.01$). Çalışmamızda ekstenatid ve metforminin tek başlarına diyabetli sıçanlarda kan glukozu üzerine anlamlı etkileri gözlenmemiştir. Bu kombinasyon, ekstenatid ve metformin sinerjizmasını düşündürmektedir. Klinikte güncel tedavide ekstenatidin metformin ile beraber kullanımı önerilmektedir Ekstenatid + metformin diyabette insülin hassasiyetini düzelterek etkili olduğu düşünülmektedir (Peng ve Ark., 2019)

Ekstenatid, hem mide boşalmasını yavaşlatmak suretiyle postprandiyal kan glukozunun aşırı yükselmesini önleyen hem de pankreas üzerindeki insülin salgılatıcı etkisi ile kan glukoz regülasyonunu sağlayan bir ajandır.

Ayrıca metforminin GLP-1 reseptörü sayısını arttırdığı bilinmektedir (Oh ve Ark., 2013). İnsanlarda metformin oral yoldan uygulanan ve özellikle kilolu ve obez bireylerde Tip 2 DM tedavisi için ilk basamak ajandır. Ancak tek başına metformin kullanan bazı hastalarda glisemik kontrol için metformin yetmeyebilir. Metformin, β -hücre bozulması azaltmaktadır fakat bu etkisi insanlarda sınırlıdır. İnsanlarda ekstenatid + metformin kombinasyonu kan glukozunu düşürücü etkisinin metformin + insülin aspartata göre daha etkili olduğunu belirten çalışma bulunmaktadır (Quan ve ark., 2017). Literatüre göre ekstenatid + metformin kombinasyon tedavisi etkindir. Bizim çalışmamızda da metformin ve ekstenatid verilen grupta en etkin glukoz regülasyonunun sağlandığı gözlenmiştir. Bu çalışmamız Wang ve Ark. 'nın (2017) yaptığı çalışmayla paraleldir. Literatürde ekstenatidin kan şekerini düşürdüğü çalışmalar ağırlıklı bulunmakla birlikte Wang ve Ark. 'nın yaptığı çalışmada; c57BL/6J cinsi farelerde ekstenatidin tek başına kontrol grubu ile arasında serum glukoz, HOMA-IR (Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance) değerleri arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (Wang ve Ark., 2017). Metformin ve / veya sulfonilürelerin maksimum tolere edilen dozlarına rağmen kan glukoz regülasyonu sağlanamayan hastalarda ekstenatidin tedaviye eklenmesi kan glukozunun düzenlenmesinde belirgin yarar sağlamaktadır (Guo, 2016).

Kan fruktozamin değerleri yönünden çalışmamıza bakıldığında; nondiyabetik (K) sıçanlarda bal, fruktozamin değerlerini değiştirmedir. Diyabetik sıçanlarda ise glukoz gibi fruktozamin değerleri de arttı ($p < 0.01$). Diyabetik sıçanlarda artan fruktozamin değerleri, bal uygulaması ile değişmedi.

Erejuwa ve Ark. 'nın (2011) yaptığı çalışmada tualang balı verilen diyabetik gruplarda fruktozamin değerlerinin düştüğü, metformin verilen grupta ise KD'ye göre değişimin olmadığı gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda diyabetik sıçanlara verilen bal ve metformin tek başlarına fruktozamin değerlerini anlamlı bir şekilde düşürememişlerdir.

Bu literatür, bal değerleri açısından bizim çalışmamızla uyumsuzken metformin açısından uyumludur. Diğer yandan Sprague-Dawley cinsi diyabet olmayan erişkin sıçanlara 6 hafta boyunca bal verilmesinin kan HbA1c düzeyini kontrol grubuna göre önemli oranda arttırdığı da gösterilmiştir (Chepulis, 2007).

Çalışmamızda diyabetli sıçan gruplarında kan fruktozamin değerleri sadece eksenatid+ metformin beraber verildiği grupta (DEM) düşmüş olup bu durum da potansiyalizasyonu ($p < 0.01$) çağrıştırmaktadır. Hatta DEM grubundaki fruktozamin değerleri kontrol grupları ile benzerdi. Literatürde metformin veya sulfonilüre alan diyabetik hastalara eksenatid tedavisi verilmesiyle fruktozamin değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (Fineman ve ark., 2003). Bizim elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışma ile uyumludur. Fruktozamin, HbA1c ve glikolize albümin, kan glukoz fluktuasyonlarını gösteren parametrelerdendir (Dandona, 2017). Fruktozamin kısa dönemli glisemi belirteçidir. Fruktozamin, ölçümden önceki 2-3 haftalık glukoz kontrolünü yansıtan bir değerdir. HbA1c ise yaklaşık 4 ay sonunda tamamen glikasyonu yansıtabilir. İlk 1. Ayda glikasyonun yarısını yansıttığı bilinmektedir (Freitas ve Ark., 2017; Şahin ve Öncel, 2014). Bu nedenle çalışmamızda HbA1c yerine kısa dönem glisemi tesbiti için fruktozamin değerlerini saptamayı uygun bulduk.

Total kolesterol düzeyleri yönünden gruplara bakıldığında; Nondiyabetik (K) sıçanlara bal verilmesi sonucu bal verilen ile bal verilmeyen grup arasında total kolesterol değerleri benzerdi. K grubuna göre KD($p < 0.01$), DE ($p < 0.01$), DEM ($p < 0.05$) ve DMEB ($p < 0.05$) gruplarında kan kolesterol düzeyleri artmıştır. Ancak bahsedilen grupların hepsi diyabetik gruplardır. DM hastalığında insülin yetersizliği / direnci nedeniyle değişen metabolizma, kan lipit seviyelerini (total kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL gibi) arttırmaktadır (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2018). STZ ile indüklü DM'li sıçanlarda da hiperlipidemi gözlenmiştir (Guo ve ark., 2018). Bizim bulgularımız da bu yöndedir.

Çalışmamızda diyabetle artan kan kolesterol düzeyi DB ($p < 0.01$), DEB ($p < 0.01$), DMB($p < 0.05$) ve DEMB ($p < 0.05$) gruplarında azaldı. Diyabetik sıçanlara bal verilmesiyle total kolesterol düzeyinin düştüğü bildirilmiştir. Nasrolahi ve ark.'nın (2012) yaptığı çalışmada balın tek başına verilmesi kan total kolesterol seviyesini KD'ye göre düşürdüğü gösterilmiştir. Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumludur. Diyabetli hastalarda doğal balın T. Kolesterol, LDL ve trigliserit miktarını azaltırken HDL miktarını arttırdığı gözlenmiştir (Bahrami ve Ark., 2009).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak bal verilen diyabetik sıçanlarda total kolesterol ve trigliserit ve LDL değerlerinin azaldığı, K'e benzer

değerlerin elde edildiğini gözlemlendi. Aynı şekilde HDL değerinin yükseldiğini ve kontrole benzer olduğunu saptadık.

Çalışmamızda metformin tek başına diyabetik deneklerde total kolesterol düzeyini değiştirmezken bal ile beraber kolesterol düzeyini azalttı ($p<0.05$). Burada da metformin bal sinerjizmasından söz edilebilir. Balın tek başına ya da metforminle beraber verilmesi kan total kolesterol seviyesini KD'ye göre düşürdüğü, gösterilmiştir. Tek başına metforminin de total kolesterol üzerine düşürücü etki yaptığı, fakat balın metformin grubuna göre daha anlamlı düzeyde total kolesterolde azalma yaptığı bildirilmiştir (Nasrolahi ve Ark.,2012). Metforminin diyabetik sıçanlarda kan lipid düzeyi üzerine olumlu etki (total kolesterol, trigliserit, LDL düzeyinde azalma, HDL düzeyinde artma) yaptığını gösteren çalışmalar (Zhang ve ark., 2017) vardır. Diğer taraftan metforminin kısa dönemde kan lipid profili üzerine belirgin etki göstermediğini bildiren insan çalışmasında yeni tip 2 DM tanısı konulmuş kişilerde 1 yıldan önce lipid değerlerinde kontrol diyabetik bireylere göre metformin ile istatistiki olarak anlamlı fark elde edilememiştir (Lin ve Ark., 2018). Bu çalışma lipid paneli yönünden çalışmamızla uyum göstermektedir. Bizim çalışmamız sadece 1 ay sürmüştür bu nedenle metforminin tek başına diyabetik deneklerde total kolesterol düzeyini değiştirmemiş olması normal görülmektedir.

Çalışmamızda diyabetle artan kan kolesterolünü ekzenatid (DE grubunda) değiştirmedir. Bal ile beraber ekzenatid verildiğinde (DEB grubu) kolesterol düzeyini azalttı ($p<0.01$).Burada da ekzenatid + bal sinerjizmasından söz edilebilir.

Literatürde ekzenatidin total kolesterol değerlerini düşürdüğü bildirilmiştir(McCormack, 2014). Sprague-Dawley cinsi sıçanlara ekzenatid verildiğinde, diyabetik sıçanlara göre LDL, total kolesterol ve trigliserit değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Wu ve ark., 2016). Ekzenatidin klinik bir çalışmada diyabetlilerde serum trigliserit, total kolesterol, LDL' i azalttığı fakat HDL üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığı görülmüştür (McCormack , 2014).

Bir başka çalışmada ekzenatidin diyabetik kontrol grupları ile karşılaştırıldığında kan lipid değerleri (LDL, total kolesterol, trigliserit) üzerine anlamlı değişim yapmadığı bildirilmiştir (Hong ve Ark., 2016). Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur.

Trigliserit düzeyleri yönünden gruplara bakıldığında; çalışmamızda kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında KB grubunda kolesterol gibi trigliserit değerleri değişmezken KD grubunda bu değerler artmıştır ($p<0.01$).

Diabetes Mellitus hastalığında insülin yetersizliği / direnci nedeniyle değişen metabolizma, kan lipit seviyelerini değiştirmektedir. (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2018). Bu veri bizim çalışmamızı desteklemektedir. Diyabet grubunda artan trigliserid değerleri diyabetli diğer grupların hepsinde istatistiki anlamda azalmıştır ($p<0.01$). Yani diyabetle artmış trigliserit değeri bal, ekstenatid, metformin ve kombinasyonlar tarafından düşürülmüştür.

Diyabetli hastalarda doğal balın trigliserit miktarını azaltırken HDL miktarını arttırdığı gözlenmiştir (Bahrami ve Ark., 2009). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak bal verilen diyabetik sıçanlarda trigliserit miktarları azaldı, kontrole benzer değerler elde edildi. Fakat literatürde Sprague-Dawley cinsi diyabet olmayan erişkin sıçanlara 6 hafta boyunca bal verilmesinin kan trigliserit düzeyini önemli oranda arttırdığının gösterildiği çalışma da bulunmaktadır (Chepulis, 2007). Literatürde ekstenatidin diyabetik kişilerde veya sıçanlarda kan lipid parametrelerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Wu ve ark, 2016 ; Blonde ve ark.,2015). DEB grubunda KD'e göre en düşük trigliserit seviyesi vardı ($p < 0.01$).Ekstenatidin kan trigliserit seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Bal da kan trigliserit seviyesini azaltmaktadır. Beraber sinerji meydana getirdikleri görülmektedir. Literatürde ekstenatid ile bal arasında kıyaslanabilir bilgi bulunamadı. Çalışmamızdaki DE grubunun trigliserid değerlerinin KD'ye göre düşük olması ve HDL değerlerinin yüksek olması literatür ile uyumludur. Metforminin de diyabetik sıçanlarda hem tek başına hem de kombinasyonlarında trigliserit düzeyinde azalma yaptığını gösteren çalışma (Zhang ve ark., 2017) bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda bal verilen nondiyabetik sıçanlarda HDL değerleri artmıştır ($p<0.01$).

Nondiyabetik albino sıçanlarda yapılan bir çalışmada Nijerya balı verilen hayvanlarda HDL değerlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu gözlenmiştir (Alagwu ve Ark., 2011).

Bu literatür ile balın HDL değerini artırması bizim bulgumuz ile paraleldir. Literatüre bakıldığında bal verilen diyabetik insanlarda HDL değerinin kontrole göre arttığı bilgisi bulunmaktadır (Bahrami ve Ark., 2009). Bizim çalışmamız bu literatür ile

de uyumludur. Tedavi edilen diyabette HDL artışı kişiyi aterojeniteden korumaktadır. STZ ile indüklü DM'li sıçanlarda herhangi bir tedavi ile HDL artışı sağlandığında atheroskleroz riski düşmektedir (Nabi ve Ark, 2013).

Kontrolde göre KD grubu arasında HDL değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Yani çalışmamızda diyabetle HDL değerleri değişmedi. Diyabetli deneklerde ekzenatid uygulanan grupta (DE) ($p < 0.05$) ve ekzenatid, metformin ve bal kombinasyonu yapılan grupta (DMEB) ($p < 0.01$) K'e ve KD' ye göre HDL değerlerini yükselttiler. Bir klinik çalışmada ekzenatidin HDL üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (McCormack , 2014). Tip 2 DM'li insanlar arasında yapılan 8 hafta üzerindeki meta analiz çalışmasında ekzenatidin HDL üzerinde anlamlı düzelmeler ortaya koymadığı gözlenmiştir (Sun ve ark., 2015). 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise ekzenatid verilen insanlarda HDL değerinin kontrole göre arttığı gözlenmiştir (Gourgari ve ark., 2017). Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızda diyabetik sıçanlarda metformin tek başına HDL değerlerini değiştirmede. 13 hafta boyunca metformin uygulanan diyabetik sıçanlarda metforminin kan lipid düzeyi üzerine olumlu etki yaptığını gösteren çalışma (Zhang ve Ark., 2017) vardır. Bu bulgu bizim sonuçlarımızla uyumlu değildir. Metformin uzun süre kullanımda HDL değerlerini artırabilir. Bu çalışma bizim 4 haftalık çalışmamızdan daha uzun sürelidir. Diğer taraftan DMEB kombinasyonunda artan HDL değerinde bal ve metforminin payı olabilir.

LDL yönünden gruplar değerlendirildiğinde; bal K'e göre LDL değerlerini değiştirmede. K grubuna göre KD grubunda istatistiki anlamda LDL artışı vardı ($p < 0.01$). Çalışmamızdaki diyabetik sıçanlarda LDL artışı bulgusu literatür ile (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2018) uyumludur. Diyabette artan LDL değeri, bal, ekzenatid ve metformin içeren diğer bütün gruplarda azaldı. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak diyabetli hastalarda doğal balın LDL değerlerini azalttığı gözlenmiştir (Bahrami ve Ark., 2009).

Ekzenatidin bir klinik çalışmada diyabette kanda LDL düzeyini azalttığı gösterilmiştir (McCormack, 2014). Metforminin diyabetik sıçanlarda kan lipid düzeyi üzerine olumlu etki yaptığını gösteren çalışmalar (Zhang ve ark., 2017; Wu ve ark, 2016 ; Blonde ve Ark., 2015) bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda AST yönünden gruplara bakıldığında; K grubu ile KB grupları arasında farklılık yoktu. Diyabette AST değerleri kontrole göre arttı ($p < 0.01$). KD

grubunda yükselen AST ($p<0.01$) değeri, DM ($p<0.01$) ve DEM ($p<0.01$) gruplarında azaldı.

Klinikte AST, ALT gibi enzimler karaciğer fonksiyonunun göstergesi olarak dikkate alınmaktadırlar. Hiperglisemik koşullarda karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması bozukluklarının oksidatif stresle birlikteliği karaciğer fonksiyonlarını olumsuz etkilemesi söz konusudur. Hepatik hasar değerlendirmelerinde kullanılan AST, ALT gibi enzimlerin diyabetik sıçanlarda artışı aktif karaciğer hasarını yansıtır. Diyabette enzimlerin artış göstermesi, artmış ketogenez ve glukoneogenez ile ilişkilidir (Nabi ve Ark., 2013). Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur. Bal verilen diyabetik gruplarda ise AST ve ALT yönünden KD grubuna göre düşüş gözlenemedi. Diyabetik yetişkin Sprague-Dawley sıçanlara Tualang balı verilerek yapılan çalışmada (Erejuwa ve ark.,2012) ise tualang balı verilen diyabetik gruplarda AST ve ALT değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda böyle bir bulgu gözlenmedi.

10 µcg/kg dozda eksanatid verilen Sprague–Dawley sıçan kullanılarak yapılan bir çalışmada nondiyabetik sıçanlarda kontrole göre daha yüksek AST değeri gözlenmiştir. (Nachnani ark., 2010). Yani eksanatid nondiyabetik sıçanlarda AST değerini artırmıştır. Bizim çalışmamızda DE grubunda kontrole göre artış ($p<0.05$) vardı. Ancak bu gruplar diyabetli idi. Çalışmamız bu literatürle kısmen uyum içerisindedir.

c57BL/6J cinsi farelerde yapılan bir çalışmada ise eksanatid ve kontrol grubu arasında serum AST, glukoz, HOMA-IR (Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance), amilaz ve lipaz değerleri arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (Wang ve ark., 2017). Diyabetle artan AST değeri DM ve DEM gruplarında azaldı ($p < 0.01$).

Literatürde bal (Neamatallah ve Ark., 2018) , eksanatid (Atta-ur-rahman, 2016) ve metforminin ayrı ayrı karaciğer hastalıklarında ve karaciğer yağlanmasında AST ve ALT değerleri üzerine olumlu tesirler (düşürme) yaptığına dair bilgiler bulunmaktadır. Bu bilgiler metformin açısından bizim bulgularımızla uyumludur.

Metformin insanda metabolize olan bir ilaç değildir. Metformin kullanan bireylerde % 1 den daha az oranda minör enzim yükselmeleri bildirilmiştir. Çok nadir olarak metforminin sebep olduğu hepatotoksisite ortaya çıktığı bilgisi literatürde gözlenmiştir (Miralles-Linares ve ark., 2012).

ALT yönünden gruplara bakıldığında; Diyabetle artan ALT değeri sadece DEM grubunda düştü ($p < 0.01$). Bu durum ekstenatid ve metforminin tip 2 diyabet üzerine birlikte olumlu etki yapmasına bağlanabilir.

Ekstenatid ve metformin sinerjizması ile diyabetle artmış olan ALT değerinin düştüğü kanaatindeyiz. Literatürde Ekstenatid (Atta-ur-rahman, 2016) ve metforminin ayrı ayrı karaciğer hastalıklarında ve karaciğer yağlanmasında AST ve ALT değerleri üzerine olumlu tesirler yaptığını dair bilgiler bulunmaktadır. Ekstenatidin karaciğer üzerine antioksidan etkisi ile karaciğer rejenerasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bu veriler bizim bulgularımızla uyumludur.

Tip 2 DM hastalarında amilaz ve lipaz seviyeleri değişiklik gösterebilmektedir. Düşük serum amilazı diffüz pankreas yıkımı ile bağlantılıdır. Diyabetli hastalarda düşük serum amilazı insülin yetmezliğiyle bağlantılıdır (amilaz salgılayan hücrelerin reseptörlerine insülin bağlanmak suretiyle amilaz salgısını artırır). Amilazın azaldığı dönemde de kan glukozu önemli ölçüde artar (Nakajima ve Ark, 2011). Yükselmiş amilaz seviyeleri ise sıklıkla akut pankreatite ya da diyabetik ketoasidoza eşlik eder.

Diyabetin kendisi pankreatit riskini arttırdığından dolayı yapılan insan çalışmalarında amilaz ve lipaz seviyelerinin kontrole göre yükselebildiği, ayrıca diyabette böbrek etkilenmiş ise azalmış glomeruler filtrasyon hızı ve azalmış reabsorbsiyon kapasitesine bağlı olarak da hem pankreas kaynaklı hem de pankreas dışı kaynaklardan kana verilen amilaz ve lipaz seviyelerinde artış olduğu bilinmektedir (Steinberg ve Ark., 2014).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubuna göre KB grubunun amilaz seviyeleri düşüktü ($p < 0.05$). KB grubunda kan glukoz değerleri artışı ($p < 0.05$) ile amilaz seviyesi düşmüş olabilir. KD grubunun amilaz seviyesi de düştü ($p < 0.01$).

Çalışmamızdaki diyabetik sıçanlarda kan glukozu yükselmesine bağlı olarak amilazın düşmesi literatür ile uyumludur (Steinberg ve ark., 2017). Diyabetle düşmüş olan serum amilazı DB grubunda daha da düştü ($p < 0.05$).

DB grubunda amilaz değerlerinin düşmesi, diyabet varlığında balın grubaeşliğinde bal verilmesi ile kan glukoz düzeyinin daha da artmasına bağlı olabilir (. Diyabette bal verilmesi sonucu serum amilaz değerlerinin değişimine dair literatür bulunamamıştır.

Diyabetle düşmüş olan serum amilazı DM, DMB ve DEMB gruplarında yükselme eğilimine geçti($p < 0.05$) DE, DEB ve DEM gruplarında belirgin arttı ($p < 0.01$). Eksenatid diyabetli deneklerde amilaz düzeyini artırdı ($p < 0.01$). Yükselmiş amilaz seviyesinin akut pankreatite ya da diyabetik ketoasidoza eşlik ettiği düşünülür.

Eksenatidin pankreatit yapıcı etkisi hakkında şüphe vardır ve yeterli kanıt yoktur. Çünkü diyabet hastalığı da pankreatit riskini arttırmaktadır (Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu., 2015). Devam eden çalışmalarda pankreas üzerine eksenatidin etkisi yönünden bir karmaşa bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda pankreatit ile ilişkili bulunmuşken pankreatit ile ilişkisinin bulunmadığına yönelik çalışmalar da literatürde mevcuttur. Literatürde GLP-1 agonistlerinin diyabetik bireylerde kan amilaz seviyesini yükselttiği fakat bu durumun pankreatit bulgularına neden olmadığını gösteren çalışma bulunmaktadır(Steinberg ve ark., 2017).Akut pankreatit olgularında ya da pankreatit hikayesi bulunan kişilerde kullanılmaması yönünde görüş bildirilmektedir (Peng , 2016). Diyabetik hayvanlarda en yüksek amilaz seviyesine sahip DEM grubunun amilaz değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardır ($p < 0.01$).

Literatüre bakıldığında metformin yüksek doz doz durumunda pankreatit gelişimine sebebiyet verdiği için amilaz değerinin yükselmesine neden olduğu bilgisi vardır. Bu durum nadirdir. Fakat rutin kullanımda pankreatit yapıcı etkisi gözlenmemiştir. Silvaes ve ark. (2016) 'nın yaptığı bir çalışmada diyabetik sıçanlara metformin verilmesi serum amilaz değerini arttırmıştır. Bizim bulgularımızda hem metformin hem de eksenatid sinerjistik etkileşimle amilaz değerini yükseltmiş gibi görünmektedir. Eksenatid ve metforminin amilaz değerlerinde yükselme yapması literatür ile uyumlu olarak sonuçlarımızda görülmektedir.

Lipaz yönünden gruplara bakıldığında; Bizim çalışmamızda kontrol grubu diğer tüm gruplara göre en düşük düzeyde lipaz değerine sahipti. Bir pankreas enzimi olan lipaz pankreas ve pankreas dışı bazı organlardan kana verilmektedir. Pankreatik lipaz seviyeleri diyabette değişmektedir. Diyabette lipaz artabilen bir parametredir (Steinberg ve ark., 2014).

Diyabetik sıçanlarda lipaz seviyesinin artmış olduğu gözlenmiştir (Duan R ve Ark, 1989).

Çalışmamızda diyabette Lipaz seviyesi kontrole göre istatistiki anlamda artmıştır ($p<0.01$) Bu veri bizim çalışmamızla uyumludur. Diyabette kontrole göre artan lipaz seviyesi ile diğer gruplar arasında istatistiki fark bulunmamaktadır.

Bal uygulaması non diyabetik sıçanlarda lipaz seviyesini artırmıştır ($p<0.05$).

Eksenatid, metformin ve kombinasyonlar diyabetli deneklerde artmış olan lipaz seviyelerini değiştirmemişlerdir. Ekzenatid ile nondiyabetik deneklerde yapılan bir çalışmada lipaz değerinde kontrole göre artış gözlenmiştir. Ayrıca GLP-1 agonistlerinin lipaz seviyesinde artış yapabildikleri bilinmektedir. Bu çalışmalar bizim çalışmamızla uyumludur (Nachnani ve ark., 2010; Steinberg ve ark., 2017).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada streptozosin ile DM oluşturulan sıçanlar ve kontrol grupları (İlaçsız grup (K), Sadece Bal grubu (KB) ve Sadece Diyabetli grup (KD) kullanıldı. Amacımız diyabetik sıçanlar üzerinde Bal, metformin, ve eksenatidin etkilerini araştırmaktı.

Çalışmamızın sonunda K ve KB grubundaki sıçanlarda ağırlık artışı görülürken diyabetli sıçanların hepsi ağırlık kaybına uğradılar. Bal, K' e göre kan glukoz seviyesini artırırken diyabetli sıçanlarda kan glukozunu değiştirmede. Literatürde balın kan glukoz regülasyonu yaptığı ya da tam tersi çalışmalar bulunmakla beraber bizim çalışmamızda balın diyabette kan glukozu üzerine herhangi bir olumlu etkisi gözlenmedi. Eksenatid ve metformin tek başlarına diyabetli sıçanlarda kan glukozunu değiştirmezken kombinasyon halinde (DEM) kan glukozunu düşürdüler ($p<0.01$). Bal, K'e göre ve KD grubunda artmış olan fruktozamin değerlerini değiştirmede. Eksenatid ve metforminin tek başlarına diyabetli hayvanlarda kan fruktozamin değerlerini değiştirmezken kombinasyon halinde (DEM) glukoz gibi kan fruktozamin değerlerini de düşürdüler ($p<(0.01)$). Literatürde diyabette eksenatid ve metformin beraber kullanımları önerilmektedir.

Bal, kontrole göre total kolesterol ve trigliserid değerlerini değiştirmede. KD'de artan total kolesterol, DB, DEB, DMB ve DMEB gruplarında azaldı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi balın kan kolesterol düzeyini düşürücü etkisi bilinmektedir. Metformin ve eksenatidin kan lipid profilini olumlu etkilediği ancak bu etkilerin uzun dönemde olduğu literatürde bildirilmiştir. Bizim çalışmamız 1 aylık kısa bir süre olmasına rağmen burada metformin + bal ve eksenatid sinerjizmasının kolesterolü düşürdüğü tahmin edilmektedir. KD'de kolesterol gibi artan trigliserit değerleri bal, eksenatid, metformin ve kombinasyonların uygulandığı bütün diyabetli gruplarda azalarak olumlu etki sağlandı. Bal, kontrole göre HDL değerlerini artırdı ($p<0.01$). KD'de K'e göre HDL değerleri değişmedi. KD'de değişmeyen HDL değeri, DE ve DMEB gruplarında artmıştı. 2017 yılında yapılan bir çalışmada eksenatid verilen insanlarda HDL değerinin kontrole göre arttığı gözlenmiştir (Gourgari ve Ark., 2017). Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızda diyabetik sıçanlarda metformin tek başına HDL değerlerini değiştirmede. Metformin uzun süre kullanımda HDL değerlerini artırabilir (Zhang ve Ark., 2017).

Bu çalışma bizim 4 haftalık çalışmamızdan daha uzun sürelidir. Diğer taraftan DMEB kombinasyonunda artan HDL değerinde sinerjizmanın payı olabilir. Çalışmamızda diyabetik sıçanlarda LDL seviyesi en yüksekti. Bal, eksenatid ve metformin gerek tek başlarına gerekse kombinasyon halinde verilen gruplarda LDL değerlerini düşürdüler. Böylece çalışmamızda bal, eksenatid ve metformin LDL üzerine olumlu etkiler gösterdiler.

AST sonuçlarında; Diyabetik sıçanlarda K'e göre AST değeri yüksekti ($p<0.01$). Hem diyabetin kendisi hem de STZ ilacı AST enzimini yükseltebilmektedirler. Sadece metformin (DM) ya da metforminle beraber eksenatid (DEM), verilen diyabetik sıçanlarda AST değerinde düşme gözlemlendi ($p<0.01$). Literatürde metforminin karaciğer hastalıklarında ve karaciğer yağlanmasında AST ve ALT değerleri üzerine olumlu tesirler (düşürme) yaptığına dair bilgiler bulunmaktadır. DEM grubunda Eksenatid+ Metformin sinerjizması görülmektedir. ALT sonuçlarında; Diyabetik sıçanlarda K'e göre AST gibi ALT düzeyinin de yüksek olduğu gözlemlendi. Eksenatid ve metformin sadece kombinasyon şeklinde (DEM grubunda), ALT düzeyini düşürdüler. Eksenatid ve metforminin tip iki diyabeti sinerjizma ile daha iyi kontrol altına alabildiği için ALT düzeyinde düşüş yaptıkları düşünüldü.

Amilaz yönünden gruplara bakıldığında diyabetik kontrol (KD) sıçanlarının düşük amilaz düzeyine sahip oldukları gözlemlendi. Amilaz kandaki insülin hormonunun seviyesini indirekt olarak gösterebilen bir parametredir. Bal, diyabetli sıçanlarda amilaz değerini düşürürken gerek eksenatid gerekse metformin tek başlarına veya kombinasyonlarla KD'de düşmüş amilaz değerinde yükselme yaptılar. KB grubunda kan glukoz değerleri artışı ($p<0.05$) ile amilaz seviyesi düşmüş olabilir. Eksenatid ve metforminin kan glukoz regülasyonuna olumlu etkileri amilaz değerini yükseltmiş olabilir diye düşünüldü.

Lipaz yönünden gruplara bakıldığında tüm diyabetik gruplarda K'e göre lipazın yükseldiği gözlemlendi. Diyabetin kendisi lipazı arttırabilmektedir. Diyabetik sıçanlara Bal, eksenatid, metformin ve kombinasyonların verilmesi lipaz düzeyinde anlamlı azalma veya artma oluşturmadı.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada bal, K'e göre kan glukozunu artırdı. Diyabetli sıçanlarda balın kan glukozunu düzenleyici etkisi gözlenemedi. Bal, total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerini azaltırken HDL değerlerini artırdı.

Böylece lipit profili üzerine balın olumlu etkisi gözlemlendi. Bal, diyabetli sıçanlarda karaciğer enzimleri ve lipaz değerlerini değiştirmede, amilaz değerini düşürdü. Amilazın düşmesi, balın kontrole göre kan glikozunu artırması dolayısı ile insülin değerini düşürmesi ile ilgili olabilir.

Diyabetik sıçanlarda ekfenatid ve metformin tek başlarına değil beraber verildiklerinde kan glukoz ve fruktozamin değerleri üzerine olumlu etkileri gözlemlendi. Bu ilaçların tek başlarına total kolesterol üzerine belirgin etkileri gözlenmezken ayrı ayrı ve birlikte bal ile kombinasyonları total kolesterol değerlerini düşürdüler. Yine bu ilaçlar tek başlarına ve kombinasyonlarla trigliserit değerlerini ve LDL değerlerini azaltarak HDL değerlerini artırarak diyabette lipit profiline olumlu etki sağladılar. Metformin (DM) grubu ya da metforminle beraber ekfenatid (DEM) grubu, diyabetle artan AST değerini düşürdüler.

Yine diyabetle artan ALT değerini ekfenatid ve metformin sadece kombinasyon şeklindeki grupta (DEM) düşürdüler. Ekfenatid ve metformin tek başlarına veya kombinasyonlarla diyabetik sıçanlarda düşmüş olan amilaz değerini yükselttiler ancak KD'de yükselmiş olan lipazı değiştirmediler.

Böylece diyabette balın lipit profiline olumlu etkisi, ekfenatid ve metforminin kombinasyon şeklinde kan glukozu ve fruktozamin değerleri, kan lipit profili, AST ve ALT değerleri ve amilaz değerleri üzerine olumlu etkileri dikkate alınabilir.

KAYNAKLAR

- Abdulrhman, MA. Honey as a sole treatment of type 2 diabetes mellitus." *Endocrinol Metab Syndr* 2016; 5(232):2161-1017.
- Abou El-Soud NH, El-Laithy NA, Mohamed NA, Youness ER, El Wasseif M, Yassen NN, Abdel-Latif A M. Honey versus metformin: Effects on pancreatic beta- cells in streptozotocin induced diabetic rats. *Der Pharma Chemica* 2016; 8(16):29-39.
- Adamska E, Ostrowska L, Górska M, Krętowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol* 2014;9(2):69-76.
- Ahrén B. Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes* 2014;5(1):40-5.
- Al Amri MA Z, Ali BH. Does honey have any salutary effect against streptozotocin - induced diabetes in rats? *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2017;16:4.
- Al-Awar A, Kupai K, Veszélka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, Török S, Pósa A, Varga C. Experimental diabetes mellitus in different animal models. *J Diabetes Res* 2016;2016.
- Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Battino M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Curr Med Chem* 2013;20(5):621-38.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019 ; 42(1): 13-28.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 62–69.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019; 42(1): S61-S70.
- American Diabetes Association. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(1): 4-6.
- Antoniolli LP, Limberger Nedel B, Cividanes Pazinato T, De Andrade Mesquita L, Gerchman F. Accuracy of insulin resistance indices for metabolic syndrome: a cross-sectional study in adults. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:65.
- Andújar-P P, Pi-Sunyer X, Laferrère B. Metformin effects revisited. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95(1):1-9.
- Arpacı D , Eminler A T , Gürkan A , Uslan M İ, Parlak E. Ekzokrin pankreas hastalıkları ve diabetes mellitus. *Güncel Gastroenteroloji* 2014; 18 (2): 249-252.
- Atta-ur-Rahman. *Frontiers in Clinical Drug Research: Diabetes and obesity*. EBSCO 2016;2: 150-188.

- Ayvaz G, Kan E. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar:Tip 2 diabetes mellitus tedavisi. *MİSED* 2010;23(24):8-13.
- Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, Alam U, Malik RA. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res*. 2019;8.
- Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest* 2014;1-4.
- Bahrami M, Ataie-Jafari A, Hosseini S, Foruzanfar MH, Rahmani M, Pajouhi M. Effects of natural honey consumption in diabetic patients: an 8-week randomized clinical trial. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60(7):618-26.
- Bays HE. Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med* 2014;7:355-64.
- Becker ML, Pearson ER, Tkáč . Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Int J Endocrinol* 2013;2013.
- Bhavsar S, Mudaliar S, Cherrington A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9(2): 161–193.
- Blonde L, Pencek R, MacConell L. Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly: a pooled analysis of patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:12.
- Burton JH, Johnson M, Johnson J, Hsia DS, Greenway FL, Heiman ML. Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(4):808-14.
- Cade TW. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther* 2008; 88(11): 1322–1335.
- Cersosimo E, Triplitt C., Solis-Herrera C., Mandarino L. J., & DeFronzo, R. A.. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endotext* [Internet]. MDText. com, Inc., 2018.
- Chen T, Kagan L, Mager DE. Population pharmacodynamic modeling of exenatide after 2-week treatment in STZ/NA diabetic rats. *J Pharm Sci* 2013;102(10):3844-51.
- Chepulis LM. The effect of honey compared to sucrose, mixed sugars, and a sugar-free diet on weight gain in young rats. *J Food Sci* 2007; 72(3):S224-9.
- Chou YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28(4):262-74.
- Choi KH, Park MH, Lee HA, Han JS. Cyanidin-3-rutinoside protects INS-1 pancreatic β cells against high glucose-induced glucotoxicity by apoptosis. *Zeitschrift für Naturforschung C* 2018;73(7-8):281-289.

- Corey M, David JG, Chris JW, Derek PB. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31(5): 579–592.
- Cvetković RS, Plosker GL. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs* 2007;67(6):935-54.
- Çay M, Tamser M. Ovariectomize ve diabetik ratlarda E vitamini ve 17-β Estradiolün bazı hematolojik parametreler üzerine etkileri. *FÜ Sağ Bil Derg* 2008; 22 (1): 21 – 26.
- Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *J Exp Clin Med* 2012; 29:30-38.
- Dal S, Sigrist S. The protective effect of antioxidants consumption on diabetes and vascular complications. *Diseases* 2016; 4(3): 24.
- Damasceno DC, Netto AO, Iessi L, Gallego FQ, Corvino SB, Dallaqua B, Sinzato YK, . Bueno A, Calderon MP, Rudge MV. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed research international* 2014 (2014).
- Dandona P. Minimizing glycemic fluctuations in patients with type 2 diabetes: approaches and importance. *Diabetes Technol Ther* 2017; 498-506.
- Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, Jahangir A, Eberhardt NL, Kudva YC. Single dose streptozotocin induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Lab Anim* 2011; 45(3): 131–140.
- Demirtas L, Guclu A, Erdur FM, Akbas EM, Ozcicek A, Onk D, Turkmen K. Apoptosis, autophagy & endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2016 ;144 (4):515-524.
- Derosa G, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Ciccarelli L, Piccinni MN, Fogari E, Maffioli P. Exenatide plus metformin compared with metformin alone on β-cell function in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012;29 (12):1515-23.
- Drab SR. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes:A Clinical Update of Safety and Efficacy. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12(4): 403–413.
- Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181-223.
- Duan RD, Poensgen J, WickerBjörn C, Weström B, Erlanson-Albertsson C. Increase in pancreatic lipase and trypsin activity and their mRNA levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Digestive Diseases and Sciences*.August 1989; 34(8):1243-8.
- Ediriweera ER, Premarathna NY. Medicinal and cosmetic uses of Bee's Honey - A review. *Ayu* 2012 ;33(2):178-82.

- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS, Sirajudeen KN, Salleh MS, Gurtu S. Glibenclamide or metformin combined with honey improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Biol Sci* 2011;7(2):244-52.
- Erejuwa O. O., Sulaiman S. A., Wahab M. S. Hepatoprotective effect of Tualang honey supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Applied Research and Natural Products* 2012;4:37–41.
- Erejuwa OO. Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *J Diabetes Metab Disord* 2014;13(1):23.
- Erkekoğlu P, Koçer Gümüşel B, Şahin G. Eksenatid Kullanımının Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2012;32(2): 159-178.
- Eteraf-Oskouei T, Najafi M. Traditional and Modern Uses of Natural Honey in Human Diseases: A Review. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16(6): 731–742.
- Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(8):2370-7.
- Fowler M.J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2008;26(2): 77-82.
- Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(3):296-304.
- Gallwitz B. Benefit-risk assessment of exenatide in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 2010;33(2):87-100.
- Gallwitz B. Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies. *Endocrine* 2014; 47(2): 360-371.
- Gallwitz B. Managing the β -cell with GLP-1 in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008; 8(2): 19-25.
- Gholami M, Hemmati M, Taheri-Ghahfarokhi A, e Hoshyar R, Moossavi M. Expression of glucokinase, glucose 6-phosphatase, and stress protein in streptozotocin-induced diabetic rats treated with natural honey. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2016;36(1):125–13.
- Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012 ;22(11):820-7.
- Gourgari EA, Mete M, Sampson ML, Harlan DM, Remaley AT, Rother K. Exenatide improves HDL particle counts and size distribution in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(7):88-89.

- Guja C, Gagniuc P, Ionescu C. Genetic factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Proc Rom Acad Series B* 2012; 1:44–61.
- Guo XH. The value of short- and long-acting glucagon-like peptide-1 agonists in the management of type 2 diabetes mellitus: experience with exenatide. *Curr Med Res Opin* 2016;32(1):61-76.
- Guo XX, Wang Y, Wang K, Ji BP, Zhou F. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J Zhejiang Univ Sci B* 2018;19(7):559-569.
- Harmancı A, Gürlek A. Eski ilaç, eski ve yeni kullanımları: Metformin. *İç hastalıkları dergisi* 2005.;12(1):29-37.
- Harris K, Boland C, Meade L, Battise D. Adjunctive therapy for glucose control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018;11:159-173
- Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care* 2012;35(5):943-4.
- Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2017; 30(3): 202-210.
- Hong JY, Park KY, Kim BJ, Hwang WM, Kim DH, Lim DM. Effects of short-term exenatide treatment on regional fat distribution, glycated hemoglobin levels, and aortic pulse wave velocity of obese type 2 diabetes mellitus patients. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31(1):80-5.
- Hyung Sohn J, In Kim J, Geun Jeon Y, Park J, Bum Kim J. Effects of Three Thiazolidinediones on Metabolic Regulation and Cold-Induced Thermogenesis. *Mol Cells* 2018; 41(10): 900–908.
- Ihedioha, J. I., Noel-Uneke, O. A., & Ihedioha, T. E. Reference values for the serum lipid profile of albino rats (*Rattus norvegicus*) of varied ages and sexes. *Comparative Clinical Pathology* 2013; 22(1):93-99.
- Izenberg A, Perkins BA, Bril V. Diabetic Neuropathies. *Semin Neurol* 2015;35(4):424-30.
- Jaganathan SK, Mandal M. Antiproliferative effects of honey and of its polyphenols: a review. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009 (11).
- Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2019;20(1):1-12.
- Kaku K. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *JMAJ* 2010; 53(1): 41–46.

- Kalaivani B, Sher Z, Kamaruddin MY, Ikram S I, Shamala D S, Rajes Q. Effect of gelam honey on the oxidative stress-induced signaling pathways in pancreatic hamster cells. *Int J Endocrinol* 2013; 2013.
- Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(1): 27–39.
- Karadal F, Yıldırım Y. Balın kalite nitelikleri, beslenme ve sağlık açısından önemi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2012; 9(3): 197-209.
- Kayaalp O. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Pelikan yayınları* 2015; 1078-1118.
- Kayaalp O. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 2. cilt. *Pelikan Yayınları* 2012; 1078-1118.
- Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122(7):384-6.
- Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2019;10(3):140-153.
- Kreider KA, Gabrielski AA, Hammonds FB. Hyperglycemia Syndromes. *The Nursing clinics of North America* 2018;53(3): 303-317.
- L. A. Giknis M, B. Clifford C. Clinical chemistry reference database for Wistar rats . Charles River Laboratories. March, 2008.
- Latika S, Sharad C A, Philip D H. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 23–34.
- Lin SH, Cheng PC, Tu ST, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Peer J* 2018, 6: 4578.
- Lindblom R, Higgins G, Coughlan M, De Haan JB. Targeting Mitochondria and Reactive Oxygen Species-Driven Pathogenesis in Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud* 2015; 12(1-2): 134–156.
- Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):810-20.
- Lucier j, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing* 2018.
- Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016;18(4):317-332.
- Malek M, Aghili R, Emami Z, Khamseh ME. Risk of cancer in diabetes: the effect of metformin. *ISRN Endocrinol* 2013;2013.

- Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016;7(17): 354–395.
- Miralles-Linares, F., Puerta-Fernandez, S., Bernal-Lopez, M. R., Tinahones, F. J., Andrade, R. J., & Gomez-Huelgas, R. Metformin-induced hepatotoxicity. *Diabetes Care* 2012;35(3): 21-21.
- Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Rev Diabet Stud* 2012;9(1):6-22.
- Nabi SA, Kasetti RB, Sirasanagandla S, Tilak TK, Kumar MV, Rao CA. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Piper longum root aqueous extract in STZ induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:37.
- Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, Herndon B, Molteni A, Pandya P, Taylor R, Quinn T, Weide L, Alba LM. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia* 2010;53(1):153-9.
- Nagarchi K, Ahmed S, Sabus A, Saheb SH. Effect of Streptozotocin on Glucose levels in Albino Wister Rats. *J Pharm Sci & Res* 2015;7(2): 67-69.
- Nakajima K, Nemoto T, Muneyuki t, Kakei M, Fuchigami H, Munakata H. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: A community-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 34.
- Nasrolahi O, Heidari R, Rahmani F, Farokhi F. Effect of natural honey from Ilam and metformin for improving glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. *Avicenna J Phytomed* 2012;2(4):212-21.
- Nasrolahi O, Khaneshi F, Rahmani F, Razi M. Honey and metformin ameliorated diabetes-induced damages in testes of rat; correlation with hormonal changes. *Iran J Reprod Med* 2013;11(12):1013-20.
- Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310(6):341-6.
- Neamatallah T, El-Shitany NA, Abbas AT, Ali SS, Eid BG. Honey protects against cisplatin-induced hepatic and renal toxicity through inhibition of NF-κB-mediated COX-2 expression and the oxidative stress dependent BAX/Bcl-2/caspase-3 apoptotic pathway. *Food Funct* 2018; 9(7):3743-3754.
- Nguyen L, Chan SY, Keong Teo AK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects. *EBioMedicine* 2018; 35: 394–404.
- Oh TJ, Shin JY, Kang GH, Park KS, Cho YM. Effect of the combination of metformin and fenofibrate on glucose homeostasis in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Exp Mol Med* 2013;45(7):30.
- Ozougwu J. C, Obimba K. C, Belonwu C. D, Unakalamba C. B. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology* 2013; 4(4): 46-57.

- Özmen E, Alkın E. Balın antimikrobiyel özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi* 2006 ;155-160.
- Paisley P, Serpell M. Improving pain control in diabetic neuropathy. *Practitioner* 2017 ;261(1802):23-6
- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34(31):2436-43.
- Parmaksız İ. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri. *Marmara Medical Journal* 2011;24:141-8
- Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect* 2018;7(1):38-46.
- Pasnoor M, Dimachkie MM, Kluding P, Barohn R J. Diabetic neuropathy part 1: Overview and symmetric phenotypes. *Neurol Clin* 2013; 31(2): 425–445.
- Paternoster S, Falasca M. Dissecting the Physiology and Pathophysiology of Glucagon-Like Peptide-1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 584.
- Peng Y, Chen SH, Liu XN, Sun QY. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. *J Cell Physiol*. 2019 ;234(3):2795-2806
- Peng H, Want LL, Aroda VR. Safety and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists utilizing data from the exenatide clinical trial development program. *Curr Diab Rep* 2016;16(5):44.
- Perreault L. Prevention of Type 2 Diabetes. In: *Diabetes and Exercise*. Humana Press, Cham 2018: 17-29.
- Quan, H., Zhang, H., Wei, W., Fang, T., Chen, D., & Chen, K. A crossover study of the combination therapy of metformin and exenatide or biphasic insulin aspart 30 in overweight or obese patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine* 2017; 14(4): 3279-3287.
- Rao CV. Biguanides. *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* 2014; 452–455.
- Rathinam A1, Pari L, Chandramohan R, Sheikh BA. Histopathological findings of the pancreas, liver, and carbohydrate metabolizing enzymes in STZ-induced diabetic rats improved by administration of myrtenal. *J Physiol Biochem* 2014 ;70(4):935-46.
- Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 387.
- Reddy MA, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications. *Cardiovasc Res* 2011;90(3):421-9.

- Reddy, MA, Zhang A, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* 2015;58(3): 443-455
- Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia* 2013;56(9):1898-906.
- Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular Mechanisms of Diabetic Retinopathy, General Preventive Strategies, and Novel Therapeutic Targets. *Biomed Res Int* 2014; 2014.
- Sani NF, Belani LK, Sin CP, Rahman SN, Das S, Chi TZ, Makpol S, Yusof YA. Effect of the combination of gelam honey and ginger on oxidative stress and metabolic profile in streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. *BioMed research international* 2014;2014.
- Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, Quon MJ, Harlan DM, Rother KI. Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(3):666-70
- Satman İ, İmamoğlu Ş, Candeğer Y, Ayvaz G, Çömlekçi A. Türkiye’de ve Dünya’da diyabet. *Turkish journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16 (1):1-50.
- Scheen AJ. Bydureon: first once weekly GLP-1 receptor agonist (exenatide LAR). *Rev Med Liege* 2014 ;69(4):214-9.
- Silvaes RR, Pereira EN, Flores EE, Estado V, Reis PA, Silva IJ, Machado MP, Neto HC, Tibiriça E, Daliry A. Combined therapy with metformin and insulin attenuates systemic and hepatic alterations in a model of high-fat diet-/streptozotocin-induced diabetes. *Int J Exp Pathol* 2016;97(3):266-77.
- Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig* 2014;5(4):349-58.
- Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: Results from the LEADER Randomized Trial *Diabetes Care* 2017;40(7):966-972.
- Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Bergenstal RM, Mann JF, Steen Ravn L, Moses AC, Stockner M, Baeres FM, Marso SP, Buse JB. LEADER 3--lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial *Pancreas* 2014;43(8):1223-31.
- Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2015;37(1):225-241.
- Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 536-546.
- Şahin E, Öncel M. Diyabet tanı ve takibinde geleneksel ve yeni biyokimyasal belirteçler. *Eur J Basic Med Sci* 2014;4(3): 66-73.

- TEMĐ Diabetes Mellitus alışma ve Eğitim Grubu. TEMĐ Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Onuncu Baskı, Ankara, Miki Matbaası. 2018;15-252
- Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: a clinical update. *World journal of diabetes* 2017; 8(6): 235
- Türker M, Süzmeelik E. Türkiye’de ve Dünya’da Rakamlarla Diyabet. *MİSED* 2010; 23(24): 62-66.
- Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Eos Ajans ve Yayıncılık 2013;3.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012 ;122(6):253-70.
- Wali JA, Thomas HE, Sutherland AP. Linking obesity with type 2 diabetes: the role of T-bet. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;22(7):331-4.
- Wang X, He H, Liang LB, Zhang M, Li SY, Li SQ, An ZM, Huang HJ. he Preliminary Investigation of GLP-1 Receptor Agonist on Liver Steatosis in Obese Mice. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017;48(1):28-32.
- Wang, Y. W., He, S. J., Feng, X., Cheng, J., Luo, Y. T., Tian, L., & Huang, Q. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2421–2429.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36):1-248.
- Wu H, Sui C, Xia F, Zhai H, Zhang H, Xu H, Weng P, Lu Y. Effects of exenatide therapy on insulin resistance in the skeletal muscles of high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocr Res* 2016;41(1):1-7.
- Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2010; 3(2): 101–108.
- Yaman T, Doğan A. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Meşe Palamudu (*Quercus branti Lindl.*) Ekstraktların Karaciğer ve Pankreası Koruyucu Etkileri. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2016: :1(2):7-15.
- Yates MS, Coletta AM, Zhang Q, Schmandt RE, Medepalli M, Nebgen DR, Soletsky B, Milbourne A, Levy E, Fellman BM, Urbauer DL, Yuan Y, Broaddus RR, Basen-Engquist K, Lu K. Prospective randomized biomarker study of metformin and lifestyle intervention for prevention in obese women at increased risk for endometrial cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018; 11(8):477-490.
- Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, Yuan Q, Yu H, Xu W, Xie X. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol* 2019;20:247-260.

Zhang F, Tong Y, Su N, Li Y, Tang L, Huang L, Tong N. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes*. 2014;7(3):329-39.

Zhang S, Xu H, Yu X, Wu Y, Sui D. Metformin ameliorates diabetic nephropathy in a rat model of low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Exp Ther Med* 2017 ;14(1):383-390.

Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, Wu C. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med*. 2015;9(2):173-86.



EKLER



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hülya YİĞİT

Doğum Yeri: Samsun

Doğum Tarihi:1980

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Yüksek Lisans 2011

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi : 2002-2012

Kastamonu Üniversitesi :2012- halen



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -72
Konu : Dilekçeniz hk.

28/08/2014

Prof. Dr. Yüksel KESİM
OMÜ Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

2014/22 numaralı “Streptozosin ile diyabetes mellitus oluşturulmuş sıçanlarda bal (kestane), eksenatid ve metforminin etkilerinin araştırılması” konu başlıklı projenizin 22.08.2014 tarihli dilekçeyle vermiş olduğunuz düzeltmeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 27.08.2014 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deneysel Etik açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. R. Cankon GERMİYANOĞLU
HADYEK Başkanı