



GÜL ŞAHİKA GÖKDEMİR	DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	DOKTORA TEZİ	DIYARBAKIR-2021
---------------------	------------------------------------	--------------	-----------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASPROSİN'İN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE
GLİKOZ METABOLİZMASI DİYABET PARAMETRELERİ
VE ANTİDİYABETİK AJANLARLA İLİŞKİSİ

Gül Şahika GÖKDEMİR
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mukadder BAYLAN

İkinci Danışman: Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET

DİYARBAKIR- 2021



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ASPROSİN'İN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE
GLİKOZ METABOLİZMASI DİYABET PARAMETRELERİ
VE ANTİDİYABETİK AJANLARLA İLİŞKİSİ**

Gül Şahika GÖKDEMİR DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mukkadder BAYLAN

İkinci Danışman: Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET

DİYARBAKIR- 2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Gül Şahika GÖKDEMİR'in hazırladığı "Asprosin'in Deneysel Diyabet Modelinde Glikoz Metabolizması Diyabet Parametreleri ve Antidiyabetik Ajanlarla İlişkisi" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Mukkadder BAYLAN _____

Jüri Üyeleri _____ İmza

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mukkadder BAYLAN _____

Üye Prof. Dr. Basra OBAY _____

Üye Prof. Dr. Murat AKKUŞ _____

Üye Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU _____

Üye Doç. Dr. Ceylan AYADA _____

Tarih:/.../2021

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

20/05/2021

Gül Şahika GÖKDEMİR

İmza

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek tüm yaşam deneyimlerini ve bilgi birikimini paylaşan, çalışmamın sürdürülmesi ve sonuçlandırılmasında bana yol göstererek desteklerini esirgemeyen sayın danışman hocalarım Prof. Dr. Mukadder Baylan ve Prof. Dr. Abdurrahman Şermet'e

Doktora eğitimim süresince bilimsel, manevi destekleri ve anlayışlarını hiç esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hüda Diken, Anabilim Dalımızda öğrerim üyeleri saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa Kelle, Prof. Dr. Cihat Güzel, Prof. Dr. Mehmet Aybak, Prof. Dr. Basra Deniz Obay ve Prof. Dr. H. Murat Bilgin'e

Tez izleme komisyonunda yer alarak katkılarını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Murat Akkuş'a,

Tez çalışmamda biyokimya konusunda desteklerini esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr. Beran Yokuş'a

Hayatım boyunca tüm süreçlerde yanımda olan, bu günlere ulaşmamı sağlayan beni daima destekleyen çok kıymetli aileme,

Her zaman beni destekleyen, yanımda olan, beni ümitlendiren, yol arkadaşım, eşim Mehmet Tahir Gökdemir ve canım oğullarıma sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: TIP.19.017)

İÇİNDEKİLER

ONAY	
BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
RESİMLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
1. ÖZET	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET	1
1.2. ABSTRACT	3
2.GİRİŞ ve AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER	8
3.1. Diabetes Mellitus (DM)	8
3.2.Diyabetin Tarihçesi	9
3.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi, Sınıflaması	10
3.3.1. Diabetes Mellitus'un epidemiyolojisi	10
3.3.2. Diabetes Mellitus'un sınıflaması	12
3.3.2.1. Tip 1 diyabet (T1DM).....	12
3.3.2.2. Tip 2 diyabet (T2DM).....	13
3.3.2.2.1. Tip 2 diyabetin patogenezi	13
3.3.2.3. Gebelik diyabeti (GDM)	16
3.3.2.4. Diğer spesifik türler	17
3.4. Diyabetik Komplikasyonlar	19
3.5. İnsülin Hormonu	19
3.5.1. İnsülinin biyolojik etkileri.....	21
3.5.2. İnsülinin glikoz metabolizmasındaki rolü.....	21
3.5.3. İnsülinin lipid metabolizmasındaki rolü	22
3.5.4. İnsülinin protein metabolizmasındaki rolü	22
3.5.5. İnsülinin enflamasyon ve vazodilatasyondaki rolü.....	22
3.6. Kan Glikozunun Düzenlenmesi	24
3.7. Diabetes Mellitus Tedavisi	28

3.7.1.Diyabet ve korunma	28
3.7.2.Yaşam tarzı değişikliği	28
3.7.3. Diyet	29
3.7.4. Egzersiz	30
3.7.5. Medikal tedavi	30
3.7.5.1.İnsülin tedavisi.....	30
3.7.5.2. Oral antidiyabetik ajanlar	31
3.8.Kurkumin.....	38
3.9. Asprosin Hormonu	40
4. MATERİYAL VE METOT	43
4.1. Çalışma Planı.....	43
4.2. Deney Protokolü.....	43
4.2.1.Nikotinamid ve Streptozotosin uygulaması.....	44
4.2.2. Örneklerin alınması ve hazırlanması	45
4.3. Ölçüm Yöntemleri	45
4.3.1. Serum insülin düzeylerinin ölçümü.....	45
4.3.2. Serum asprosin düzeylerinin ölçümü	49
4.3.3. Diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü	49
4.3.4. Karaciğer dokusundan enzim düzeylerinin belirlenmesi	50
4.3.5. Ağırlık ölçümü.....	51
4.3.6. İstatistiksel değerlendirme	51
5.BULGULAR	52
5.1. Ağırlık Değişimleri.....	52
5.2. Asprosin Düzeyi	53
5.3. Açlık Kan İnsülin, Açlık Kan Glikoz ve HOMA-IR düzeyleri.....	55
5.4. Karaciğer Dokusunda Enzim Düzeyleri	58
5.5. Serum Enzim Düzeyleri	64
5.6. Serum Lipid Düzeyleri	71
5.7. Asprosinin karaciğer enzimleri ve diyabet parametreleri ile ilişkisi	75
6.TARTIŞMA.....	77
7.SONUÇ	85
8.KAYNAKÇA.....	87

9.ÖZGEÇMİŞ	100
10.EKLER	101
10.1. Yayıma Kabul Yazısını	101
10.2. Etik Kurul İzin Belgesi.....	102
11.ORJİNALLİK RAPORU	103



KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ADP	: Adenozin Difosfat
AMP	: Adenosin Monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
cAMP	: Siklik Adenosin Monofosfat
DM	: Diabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz 4
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT	: Glikoz Taşıyıcı
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GIP	: Glikoza Bağımlı İnsülinotropik Peptit
G6P	: Glukoz 6 Fosfat
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HK	: Hekzokinaz
HGP	: Hepatik Glikoz Üretimi
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IR	: İnsülin Direnci
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MAPK	: Mitogen-Active edici Protein Kinaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NASH	: Non Alkolik Karaciğer Steatohepatitis
NO	: Nitrik Oksit
PK	: Piruvat Kinaz
PPAR	: Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilmiş Reseptör
SUR1	: Sülfonilüre Reseptörü Tip 1
STZ	: Streptozotosin
TK	: Total Kolesterol
TCA	: Trikarboksilik Asit
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TZD	: Tiazolidindion
VLDL-K	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
WAT	: Beyaz Yağ
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	İnsülinin yapısı	20
Şekil 3.2.	Glikozun etkisiyle insülinin pankreas β -hücrelerinden salgılanması	21
Şekil 3.3.	İnsülin reseptörü	24
Şekil 3.4.	Glikoz homeostazı	26
Şekil 3.5.	Tip 2 Diyabet tedavisinde farmakolojik terapilerin etkisi	32
Şekil 3.6.	Sülfonilürelerin, meglitinidlerin ve glikozun pankreas β hücrelerinden insülin salgılama mekanizması	34
Şekil 3.7.	Metforminin etki mekanizması	36
Şekil 3.8.	Asprosine bağlı hepatik glikoz salınım yolağı.....	40
Şekil 5.1.	Grupların 1. ve 8. hafta ağırlıklarının gram olarak dağılımı.....	51
Şekil 5.2.	Gruplar arasında serum asprosin düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Şekil 5.3.	Açlık kan glikoz, insülin ve HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması ...	56
Şekil 5.4.	Karaciğer HK düzeyi grafiği	58
Şekil 5.5.	Karaciğer G6P düzeyi grafiği	59
Şekil 5.6.	Karaciğer G6DP düzeyi grafiği.	61
Şekil 5.7.	Karaciğer PK düzeyi grafiği	62
Şekil 5.8.	Karaciğer dokusunda çalışılan enzim düzeylerinin karşılaştırılması.....	63
Şekil 5.9.	ALP düzeyi grafiği	64
Şekil 5.10.	ALT düzeyi grafiği.	66
Şekil 5.11.	AST düzeyi grafiği.	67
Şekil 5.12.	GGT düzeyi grafiği.....	69
Şekil 5.13.	Serumda çalışılan enzim düzeylerinin karşılaştırılması	69
Şekil 5.14.	Serum lipid düzeyleri grafiği	72

RESİMLER LİSTESİ

Resim 4.1. STZ uygulaması.....	44
Resim 4.2. ELISA çalışması	45
Resim 4.3. Karaciğer dokusunun homojenizasyon işlemi	50



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1.	Dünya’da diyabet dağılımı	11
Tablo 3.2.	Türkiye’de diyabet dağılımı	12
Tablo 3.3.	Tip 2 diyabet risk faktörleri	16
Tablo 3.4.	ADA' ya göre Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması.....	18
Tablo 3.5.	Kan glikoz düzeyine etki eden olaylar	27
Tablo 4.1.	İnsülin ELISA Kit içeriğinde bulunan malzeme listesi.....	45
Tablo 4.2.	Standart dilüsyonun hazırlanması	46
Tablo 5.1.	Grupların 1. ve 8. hafta sonunda ağırlıklarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 5.2.	Gruplar arasında asprosin düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 5.3.	Gruplar arasında insülin, glikoz ve HOMA-IR düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 5.4.	Gruplar arasında karaciğer HK düzeylerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 5.5.	Gruplar arasında karaciğer G6P düzeylerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 5.6.	Gruplar arasında karaciğer G6PD düzeylerinin karşılaştırılması	60
Tablo 5.7.	Gruplar arasında karaciğer PK düzeylerinin karşılaştırılması	61
Tablo 5.8.	Gruplar arasında ALP düzeylerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 5.9.	Gruplar arasında ALT düzeylerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 5.10.	Gruplar arasında AST düzeylerinin karşılaştırılması.....	66
Tablo 5.11.	Gruplar arasında GGT düzeylerinin karşılaştırılması	68
Tablo 5.12.	Gruplar arasında serum lipid düzeylerinin karşılaştırılması	70
Tablo 5.13.	Asprosinin karaciğer enzimleri ve diyabet parametreleri ile korelasyon ilişkisi	74



1. ÖZET

Asprosinin Deneysel Diyabet Modelinde Glikoz Metabolizması Diyabet Parametreleri ve Antidiyabetik Ajanlarla İlişkisi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Gül Şahika GÖKDEMİR

Danışmanı: Prof. Dr. Mukkadder BAYLAN, Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Anabilim Dalı: Fizyoloji

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Deneysel diyabet sürecinde serum asprosin düzeylerinde ki değişikliğin glikoz metabolizması ve diyabet parametrelerine etkilerini incelemek ve kurkumin ve bazı antidiyabetik ajanların tedavi edici etkilerini birbirleriyle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Otuzbeş erişkin erkek Wistar albino sıçan 5 eşit gruba ayrıldı: 1) Sağlıklı kontrol, 2) Diyabetik kontrol, 3) Diyabet+metformin, 4) Diyabet+ gliklazit ve 5) Diyabet+kurkumin grubu. Diyabet oluşturmak için sıçanların periton boşluğuna tek doz 55 mg/kg streptozotosin enjekte edildi. Sekiz haftalık deney periyodunun sonunda vücut ağırlıkları, açlık kan glikoz ve insulin düzeyleri, glikoz metabolizmasıyla ilgili karaciğer enzimleri, lipid metabolizmasıyla ilgili parametreler ve serum asprosin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Diyabetik kontrol grubunda serum asprosin düzeyi, tüm gruplardan önemli ölçüde daha yüksekti ($p < 0,001$). Diyabete bağlı serum asprosin düzeyindeki yükselme, kurkumin tedavisi ile önemli ölçüde önlenildi ($P < 0,001$). Kurkumin ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda HOMA-IR düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek ($p < 0,001$) olmasına rağmen insülin düzeyi düşüktü ($p < 0,001$). Kurkumin tedavisi açlık kan glikoz düzeyini tamamen iyileştirmese de diyabetik kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşürdü ($p < 0,001$). Karaciğer HK, G6PD ve PK aktiviteleri kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda, diyabetik kontrol grubuna göre artmış iken, G6P aktivitesi azalmıştı (sırasıyla $P < 0,001$). Bununla birlikte, diyabetik sıçanlarda kurkumin tedavisi serum TK, TG ve LDL düzeylerini önemli ölçüde

azaltırken (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,011$, $p<0,001$), HDL düzeylerini belirgin olarak arttırdı($p=0,034$).

Sonuç: Serum asprosin düzeylerindeki artış, diyabet patogeneziyle ilişkili bulunmuştur. Diyabetik sıçanlarda kurkumin tedavisi, serum asprosin düzeylerini önemli ölçüde iyileştirirken glikoz metbolizmasıyla ilgili karaciğer enzimleri, serum glikoz ve lipid düzeylerini olumlu yönde etkilemiştir. Sonuç olarak; serum asprosin düzeyindeki değişiklik, diyabet sürecini değerlendirmede fizyolojik bir belirteç olabilir. Ayrıca, diyabet tedavisinde kurkumin alternatif antidiyabtik bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, Asprosin, Kurkumin, Wistar albino



Relationship of Asprosine with Glucose Metabolism Diabetes Parameters and Anti Diabetic Agents in Experimental Diabetes Model

Student's Surname and Name: GÖKDEMİR Gül Şahika

Advisor: Prof. Dr. Mukkadder BAYLAN, Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Department: Physiology

1.2. ABSTRACT

Aim: To examine the effects of the changes in plasma asprosine levels on glucose metabolism and diabetes parameters during the experimental diabetes process and to compare the therapeutic effects of curcumin and some antidiabetic agents with each other.

Materials and Methods: Thirty-five adult male Wistar albino rats were divided into 5 equal groups: 1) Healthy control, 2) Diabetic control, 3) Diabetes + metformin, 4) Diabetes + gliclazide and 5) Diabetes + curcumin group. A single dose of 55 mg / kg streptozotocin was injected into the peritoneal cavity of rats to induce diabetes. At the end of the 8-week experimental period, body weights, fasting blood glucose and insulin levels, liver enzymes related to glucose metabolism, parameters related to lipid metabolism and plasma asprosin levels were measured.

Results: Plasma asprosine level was significantly higher in the diabetic control group than in all groups ($p < 0.001$). The increase in plasma asprosine level due to diabetes could be prevented significantly with curcumin treatment ($P < 0.001$). Although the HOMA-IR level was significantly higher ($p < 0.001$) in diabetic rats treated with curcumin compared to the healthy control group, the insulin level was low ($p < 0.001$). Curcumin treatment significantly improved fasting blood glucose level compared to the diabetic control group ($p < 0.001$). Liver HK, G6PD and PK activities were increased in diabetic rats given curcumin compared to the diabetic control group, whereas G6P activity was decreased ($P < 0.001$, respectively). However, curcumin treatment significantly decreased plasma TK, TG and LDL levels in diabetic rats ($p < 0.001$, $p = 0.011$, $p < 0.001$, respectively), while significantly increasing HDL levels ($p = 0.034$).

Conclusion: Increase in plasma asprosin levels has been found to be associated with diabetes pathogenesis. Curcumin treatment in diabetic rats significantly improved

plasma asprosin levels, while positively affecting liver enzymes related to serum glucose metabolism, serum lipid and glucose levels. As a result; The change in plasma asprosin level may be a physiological marker in evaluating the diabetes process. In addition, curcumin can be considered as an alternative antidiabetic option in the treatment of diabetes.

Keywords: Diabetes, Asprosin, Curcumin, Wistar albino



2.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet, dünyada ve ülkemizde en sık görülen metabolik hastalıklardan biridir. Görülme sıklığı gün geçtikçe artmakta ve uzun vadede sebep olduğu kronik komplikasyonlarla genel sağlığı tehdit etmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir (1). Diyabet; pankreasın β hücrelerinde insülin hormonu salınımında tam veya kısmi yetersizlik veya hormonunun yapısal bozukluğu ya da etkisizliğinden kaynaklanan anormal karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması ile seyreden heterojen bir sendromdur. Tüm organ ve sistemleri etkileyen metabolik bir hastalıktır ve hiperglisemi ile karakterize edilir. Hastalığın seyri sırasında hiperglisemi ile birlikte gelişen ketoasidoz tablosuna bağlı olarak gelişen akut komplikasyonların yanı sıra uzun vadede kontrol edilemeyen kan glikoz seviyesi nedeniyle kronik komplikasyonlar görülebilir. Diyabetin tedavisinde birincil olarak kan glikozunun stabil tutulması hedeflenmektedir, fakat kompleks metabolizma sebebiyle bu kontrol her zaman mümkün olamayabilmektedir. Diyabet, görülme sıklığının artması ve yaygınlaşmasıyla önemli bir sağlık ve ekonomik sorun olarak topluma büyük yük getirdiği için hastalığın ve komplikasyonlarının erken dönemde tanınması ve daha uygun tedavi yöntemlerinin araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle, diyabetik komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç vardır (2).

Diyabetin temel klinik tedavisi kan glikozunu kontrol altında tutmak için hastalara verilen insülinidir. Fakat oksidatif stres nedeniyle oluşacak ikincil komplikasyonların önlenmesi amacıyla antioksidanların kullanımı literatürde de geniş yer almakta ve farklı antioksidan maddelerin kullanımı önerilmektedir (3). Kurkumin, “*curcuma longa*” kök bitkisinden elde edilen bir antioksidan ajandır. Zerdeçal olarak bilinen *curcuma longa* özellikle Güney Asya ülkelerinde çok yaygın olarak kullanılan, sarı renge sahip, boyama etkisi de olan, biyoyumluluğu düşük olmasına rağmen diğer çözücülere göre yağda ve alkolde çözünürlüğü daha yüksek olan ve yöresinde altın değeri biçilen bir baharattır (4,5). Kurkuminin en aktif bileşeni olan zerdeçal, deneysel diyabet modelinde ve diyabet hastalarının komplikasyonlarının tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak son zamanlarda

dikkat çekmektedir (6). Diyabet tedavisinin ekonomik yükü dünyadaki birçok ülkeyi etkilemektedir (7). Bu nedenle, diyabet için daha uygun fiyatlı alternatif tedavi önemlidir. Kurkumin; antienflamatuar, antioksidan, antidepresan, antikanser, nöroprotektif ve antidiyabetik etkileri olduğu bildirilmiştir (8). Yapılan deneysel diyabet modellerinde glisemi ve hiperlipidemiye azattığı gösterilmiştir (6).

Yağ dokusu büyük bir enerji deposu olmakla birlikte adipokin denilen çok sayıda salgıladığı biyoaktif moleküllerden bazıları obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bazı adipokinlerin inflamasyonun ilerlemesi, glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığında rol oynadığı gösterilmiştir. Asprosin, Fibrillin 1 (FBN1) geni tarafından beyaz yağ dokusunda kodlanan yeni bir hormondur. Yunanca bir kelime olan beyaz anlamında “aspros” için asprosin olarak adlandırılmıştır. Beyaz yağ dokusu, orijinal serum asprosin kaynağı olduğu bilinmektedir (9). Günlük öğünler arasında termal enerji standartlarını korumak için salgılanır, karaciğere taşınır, burada cAMP-bağımlı bir yolla glikozun kan dolaşımına salınımını uyarır (10). Karaciğer tarafından kan dolaşımına salınan glikozun, beynin ve diğer organların normal fonksiyonu ve ayrıca öğünler arası açlıkta vücut hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirilmesini sonuçta hayatta kalma için gereklidir. Diyabet varlığında, kan glikoz seviyelerinin normal sınırlar içinde kalmasını sağlayan glikoz homeostazındaki değişimler oldukça önemlidir. Asprosinin öğünler arası açlık döneminde glikoz homeostazisini sürdürmek için karaciğerden glikoz salgılamasına neden olduğu ve merkezi olarak iştahı uyardığı için metabolik bir rolü vardır. Son zamanlarda glikoz homeostazisini düzenleyen bir glikojenik hormon olarak bilinmektedir (11).

Asprosinin hepatik glikoz salınımı ve iştahı doğrudan uyarmasından dolayı tip 2 diyabet (T2DM) ile pozitif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür. Plazma asprosin konsantrasyonlarının, insanlarda / farelerde, tip 2 diyabetiklerde kontrollere kıyasla arttığı bildirilmiştir (9). Her ne kadar asprosinin in vivo biyolojik rolü büyük olsa da, özellikle T2DM tedavisi ile ilgili araştırmalar yetersizdir.

Bu çalışmada; deneysel diyabetik sıçan modelinde serum asprosin düzeylerinde meydana gelebilecek olası değişikliklerin glikoz metabolizması ve diyabet parametreleriyle ilişkilerini araştırdık. Ayrıca, diyabetik sıçanlarda hipergliseminin engellemesi için güçlü bir antioksidan madde olduğu öne sürülen kurkuminin olası

etkilerini tedavide kullanılan antidiyabetik ilaçlardan metformin ve gliklazidin etkileriyle karşılaştırıp konuyla ilgili literatür bilgilerini dikkate alarak değerlendirdik.



3. GENEL BİLGİLER

3.1. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus (DM); pankreasın β hücrelerinde insülin hormonunun salınımındaki yetersizlik sonucu (tamamen veya kısmi olarak) veya insülin hormonunun etkisizliği ya da yapısal bozukluğundan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize bunun sonucunda da anormal karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması ile seyreden heterojen bir sendromdur. 2019 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) diyabeti, vücutta pankreasın artık insülin hormonunu üretememesi veya vücut ürettiği insülini iyi kullanamaması durumunda gelişen ve kan glikoz seviyesinin yükselmesi ile tanı konulan kronik bir hastalık olarak tanımlamıştır. Diyabet tanımları bize diyabetin bir hastalıktan çok kompleks bir sorun olarak karşımıza çıkarmaktadır (12,13).

Dünyada artan diyabet sıklığı, sosyoekonomik, demografik, çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık bir etkileşimidir. Sürekli yükseliş, büyük ölçüde T2DM'lerdeki artış ve artan obezite, sağlıksız diyetler ve yaygın fiziksel hareketsizlik ile ilişkili risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Büyüyen kentleşme ve değişen yaşam tarzı alışkanlıkları (örneğin, daha yüksek kalorili alım, işlenmiş gıdaların tüketiminin artması, hareketsiz yaşam tarzları), toplum düzeyinde T2DM sıklığının artmasında neden olan faktörlerdir. Bununla birlikte, çocukluk dönemi başlayan tip 1 diyabet (T1DM) de artmaktadır (14).

Kentsel bölgelerde küresel diyabet sıklığı %10,8 iken, kırsal alanlarda %7,2'de düşüktür.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın DM ve prediyabet teşhisinin konabilmesi için belirlediği, 2019 yılında güncellenmiş olan kriterler (15):

“1- Glikozile olmuş hemoglobin (HbA1c) düzeyinin %6,5 veya daha fazla olması.

2- Açlık plazma glikoz seviyesinin 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ve üzerinde olması (Açlık, en az 8 saat kalorili yiyecek alınmaması) olarak tanımlanmıştır.

3- Oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında; suda çözünmüş 75 gram anhidroz (su içermeyen) glikoza eşit glikozun oral yüklemesinden 2 saat sonra plazma glikozunun 200 mg/dl (11,1 mmol/l) veya üzerinde olması.

4-Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomlarının bulunduğu bir hastada herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dl (11,1 mmol/l) veya üzerinde olması.” şeklinde belirtilmiştir.

3.2.Diyabetin Tarihçesi

Diabetes Mellitus, eskiden beri yaygın olarak görülen bir hastalık olduğu için tarihçesi çok eskidir. İlk olarak milattan önce Mısır uygarlığında Ebers papirüsünde diyabet hastalığından bahsedilmiştir (16). İsim olarak kökenine baktığımızda ise; Diabetes eski Yunancada aşırı idrar yapımını anlatan “sifon” anlamına gelir. Mellitusdaki “mel” de yine Yunancada “bal” anlamına gelir (17). Milattan önce Hint uygarlığında “Charak Samhira” isimli tıp kitabında da üriner hastalıklar arasında diyabetten bahseder. Hint hekimleri, diyabet hastalığına tatlı idrar anlamına gelen “madhumeh” ismini koymuşlardır. Areateus milattan sonra ‘Diabetes’ kelimesi ilk kez kullanmış ve idrarda artma, aşırı susama ve kilo kaybının birlikte görüldüğü hastalık olarak tanımlamıştır (17).

William Cullen 18. yüzyılda ‘diabetes’ kelimesinin yanına ‘mellitus’ kelimesini eklenmiştir. Chevreul 1815 yılında, idrarda glikoz olduğunu saptadıktan sonra 1869’da Paul Langerhans, günümüzde ‘Langerhans Adacıkları’ olarak bilinen pankreasda ki hücre topluluklarını göstermiştir. Edouard Laguesse 1893 yılında, Langerhans Adacıklarının endokrin hücreler olduğunu bildirmiştir. On dokuzuncu yüzyılda Oscar Minkowski ve Josef vonMering operasyonla köpeğin pankreas bezini aldıktan sonra postop dönemde köpekte; polidipsi, poliüri, polifajive kilo kaybı geliştiği bu sonuçların ışığında pankreas bezinin yokluğunun diyabet geliştirdiğini kanıtlamıştır (18).

Yirminci yüzyılın başında George Zuelzer ve arkadaşları pankreas bezinden heterojen çözelti elde etmişler fakat saf olmadığı için kullanılamamıştır. 1921 yılında Fredirick G. Banting, Charles H. Best, James B. Collip ve J.J.R. Macleod’ın çalışmaları sonucunda insülin izole edilmiştir. Banting ve Best daha sonra operasyonla

diyabet yapılmış köpeğe izole edilen insülini vermişler ve kan glikoz seviyesinin düştüğünü gözlemlemişlerdir.

İlk insan deneyini Collip, Leonard Thomson üzerinde denemiştir. 1923 yılından beri insülin diyabetin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (19).

3.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi, Sınıflaması

3.3.1. Diabetes Mellitus'un epidemiyolojisi

Diyabet dünya çapında artmakta ve yarattığı sorunlar nedeniyle dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019 yılında hazırladığı diyabet atlasına göre 2000 yılında, diyabetle yaşayan yetişkinlerin küresel tahmini 151 milyonken 2009 itibariyle %88 artarak 285 milyona ulaşmıştır (12). Bugün, 20-79 yaş arası yetişkinlerin %9,3'ünün (463 milyon insan) diyabetle yaşadığı bununla birlikte 20 yaşın altındaki 1,1 milyon çocuk ve ergen, T1DM'le yaşadığı tahmin edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2030 yılına kadar 578 milyon yetişkin ve 2045 yılına kadar 700 milyon yetişkin olacağını öngörmektedir (12).

Uluslararası Diyabet Federasyonu 7. Diyabet Atlası tahminlerine göre 2015'te, 11 yetişkinden 1'i diyabetli (415 milyon) ve 2 diyabetli yetişkinden 1'ine (%46,5) teşhis konulmamış yani diyabetli olduğunu bilmemektedir. Yedi doğumdan 1'i gebelik diyabetinden etkilenmektedir. Diyabet hastalarının dörtte üçü (%75) düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yaşamakta ve 542 000 çocuk tip1 diyabet hastasıdır. Her 6 saniyede 1 kişi diyabet hastalığından hayatını kaybettiği (yaklaşık 5 milyon) bildirilmiştir. Aynı zamanda IDF 2040'da 10 yetişkinden 1'inin diyabet hastası olacağını öngörmektedir (yaklaşık 642 milyon).

Diabetes Mellitus, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2019 yılında yaklaşık 4,2 milyon yetişkinin diyabet ve komplikasyonları nedeniyle kaybedildiğini tahmin etmektedir. Bu, her sekiz saniyede bir ölüme eşdeğerdir. Dünyada, ölümlerin %11,3'ü diyabetten kaynaklanmaktadır. Bu ölümlerin neredeyse yarısı 60 yaş altı diyabetli bireyler olmakla beraber diyabetle ilişkili tüm erken ölümlerin %90'ı ve diyabetle ilgili tüm ölümlerin %87'si düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştiği bildirmiştir. Bu, yüksek

gelirli ülkelerle karşılaştırıldığında diyabet tanı oranları ve bu ortamlarda diyabet bakımına erişimdeki zorluklarla ilişkilendirilmiştir (12) (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Dünya’da diyabet dağılımı (12)

	2015	2040
Toplam dünya nüfusu	7,3 milyar	9 milyar
Yetişkin nüfus	4,72 milyar	6,16 milyar
Çocuk nüfusu	1,92 milyar	-
Diyabet tanısı alan birey sayısı (20-79 yaş)		
Küresel prevalans	%8,8 (%7,2-11,4)	%10,4 (%8,5-13,5)
Diyabetli birey sayısı	415 milyon (340-536 milyon)	642 milyon (521-829 milyon)
Diyabete bağlı hayatını kaybedenlerin sayısı	5 milyon	-
Diyabete bağlı sağlık harcamaları (20-79 yaş)	\$673 milyar	\$802 milyar
Gebelikte hiperglisemi (20-49 yaş)		
Etkilenen canlı doğumların oranı	%16,2	-
Etkilenen canlı doğumların sayısı	20,9 milyon	-
Bozulmuş GlikozToleransı (20-49 yaş)		
Küresel prevalans	%6,7	%7,8
Bozulmuş GlikozToleransı olan kişi sayısı	318 milyon	481 milyon
Tip 1 Diyabetliler (0-14 yaş)		
Her yıl teşhis konulanların sayısı	86 000	-

Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun 2014 yılında güncellediği diyabet atlasına göre ise Türkiye ‘de 7 227 000 diyabetli ve 2 191 000 tanısı konulmamış hasta bulunmaktadır (20) (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2. Türkiye’de diyabet dağılımı (20)

Diyabet (Türkiye)	2014	
Diyabetli Nüfus (20-79 Yaş)	7 227 000	-
Tanı Konulmamış Diyabetli Olgular (20-79 Yaş)	2 191 000	-
Genel Prevelans (%)	14,8	-
Diyabetle İlişkili Ölümler	59 755	-
60 Yaş Altı Diyabete Bağlı Ölüm (%)	31,2	-

Diyabetin sıklığının atması ile yaygınlaşması topluma büyük yük getirmekte, hastalığın ve komplikasyonlarının erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavisini gerektirmektedir (20).

3.3.2. Diabetes Mellitus’un sınıflaması

Amerikan Diyabet Derneği diyabet hastalığını 4 ana başlık altında gruplandırmıştır. Bunlar:

- I. Tip 1 Diyabet (T1DM)
- II. Tip 2 Diyabet (T2DM)
- III. Gebelik Diyabeti (GDM)
- IV. Spesifik nedenlere bağlı diyabet (14,21).

3.3.2.1. Tip 1 diyabet (T1DM)

Tip 1 diyabet çoğunlukla çocuk yaşlarda görülmekle birlikte diyabet hastalarının yaklaşık %5-10’unu oluşturur. Daha önceleri “insüline bağımlı diyabet”, “juvenil diyabet” veya “çocukluk çağında başlayan diyabet” olarak da adlandırılan bu tipte insülin yapımından sorumlu olan pankreas β hücrelerinin miktar ve fonksiyon kaybına bağlı olarak, insülin sentez ve salınımının azalması veya durması sonucu mutlak insülin eksikliği ortaya çıkar (22). Genetik yatkınlık, otoimmün hasar ve çevresel faktörler pankreas β hücrelerine hasar veren başlıca faktörlerdir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyon, stres veya travma gibi durumlar sonrasında T1DM tetiklenmektedir (23). Tip 1 diyabet vakalarının yaklaşık yarısı 15 yaşından sonra

görülmektedir. Yetişkin yaşta (genellikle 25 yaşından sonra) görülen T1DM türü “LADA” (latent autoimmune diabetes in adult) olarak isimlendirilmiştir.

Hiperglisemi kontrolü, ketozu önleme ve bireyin hayatına devam etmesini için günlük enjeksiyonlarla insülin eksikliğinin mutlak giderilmesi gereklidir (24).

3.3.2.2. Tip 2 diyabet (T2DM)

Tip 2 Diyabet çoğunlukla 40’lı yaşlarda görülmekle birlikte, diyabet hastalarının %90’nından fazlasını oluşturur (21). Daha önceleri ‘insüline bağımlı olmayan diyabet’ veya ‘erişkin diyabet’ olarak adlandırılan T2DM’nin, obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak giderek sıklığı artmaktadır. Tip 2 diyabette, pankreas β hücre sayısı, insülinin yapımı, sekresyonu ve depo edilmesinde problem yoktur. Plazma insülin seviyesi sınırların altında, normal ya da yüksek olabilir. Ana problem, insülinin hedef hücrelerinde insülin-reseptör sayısının ya da hücre içi post-reseptör insülin etkinliğini azalması ve insüline karşı direnç oluşmasıdır (25,26). Bu problemlerin temelinde kalıtsal yatkınlığı olan bireylerde yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla insülin salınımında azalma görülmektedir (27).

Günümüzde obezitenin artması sonucunda çocuk ve adolesan dönemde de T2DM görülmektedir.

Tip 2 diyabet obez ve obez olmayan bireylerde görülmesine bağlı olarak 2 grupta incelenebilir. Obez bireylerde görülen diyabet şekli aşırı beslenme sonucunda besin maddelerinin kandan hücrelere geçişindeki azalmayla birlikte β hücrelerinin aşırı uyarımı sonucunda hiperinsülinizm görülür. İnsülinin hedef hücrelerinde reseptör sayısı azalır ve postreseptör seviyede direnç artar. Doğru beslenme ve kilo kontrolü birçok semptomu ortadan kaldırmada tedavi edicidir. Obez olmayan bireylerde görülen diyabette β hücre işlev bozukluğu olabileceği ileri sürülmüştür. Diyabetin bu formunda oral antidiyabetikler etkidir (28).

3.3.2.2.1. Tip 2 diyabetin patogenezi

Tip 2 diyabet insülin direnci ve salınım bozukluğunun bir arada bulunduğu kronik bir hastalıktır (29). Tip 2 diyabetin patofizyolojisi, periferik insülin direnci, hepatik

glikoz üretiminin bozulmuş şekilde düzenlenmesi ve sonunda β -hücre yetmezliğine yol açan azalan β -hücre fonksiyonu ile karakterizedir (30).

Pankreas β hücreleri glikoz tarafından uyarıldıklarında insülin bifazik bir salınım gösterir. Depo halindeki insülin önce hızlı ve kısa süren bir salınım ile salgılanır ardından salınım hızı azalır. Daha sonra bu azalmayı takiben yeni sentezlenen insülinin uzun süreli bir yeniden salınımı gerçekleşir. Beta hücre disfonksiyonu başlangıçta glikoz stimülasyonu sırasında insülin sekresyonunun ilk fazındaki bir bozulma ile karakterizedir. Bu bozulma diyabetin kliniği ortaya çıkmadan tespit edilebilir (31).

İnsülin direnci, vücuttaki glikozu kontrol etmek için salgılanan insülinin etkisini göstermesindeki zorluk olarak tanımlanabilir. Normal şartlarda vücut glikozu 1 ünite insülin ile kontrol altına alabiliyorken insülin direnci olan kişilerde vücut 2-3 ünite insülin salgılamak durumunda kalır. İnsülin direnci arttıkça, glikozun kontrolünü sağlamak için insülin de artmış olur. Bu da vücutta gereğinden fazla insülin salgılanması anlamına gelir. Tip 2 diyabette insülin direncinin birincil nedeni reseptör sonrası bir kusur gibi görünmektedir. Tip 2 diyabette insülin direnci, birincil kusur muhtemelen insülin sinyal yolağında, muhtemelen fosfatidilinositol-3-kinaz, insülin alıcısı substratları-1 veya insülin alıcısı substratları-2 ya da glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4)'ten kaynaklanıyor olabilir (32). İnsülin direnci, insülinin dolaşımda bulunmasına rağmen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki biyolojik etkilerini gösterememesidir. Hedef dokularda insülinin aracı olduğu glikoz kullanımının azalması ve karaciğerde glikoz yapımının artması ile ortaya çıkan metabolik bozulma, insülin direncinin temelini oluşturmaktadır. İnsülin direncizamanla pankreas yetmezliği ve diyabete yol açar (33). Genetik faktörler, hareketsiz yaşam, fazla kalorili beslenme gibi faktörler de insülin direnci gelişiminde rol oynamaktadır (34). İnsülin direnci tedavisinde öncelikli adım, yaşam tarzı değişiklikleridir. Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve hareketin artırılması, uyku düzeninin sağlanması ve sürdürülebilir olması önemlidir. İnsülin direnci tedavisi ile insülin salınımı yeterli düzeyde artırılması kan glikoz seviyelerini normale getirebilir (35).

Glikoz taşıyıcıları, glikozun kan dolaşımından, insülin sinyallemesine veya egzersizine cevap olarak kas hücreleri ve adipositler gibi hücrelere taşınmasını uyarır.

İskelet kası ve yağ dokusu, glikoz alımı için ana bölgelerdir ve insüline bağlı bağımlı yolla hücre içine alınır (36).

Glikoz taşıyıcı 4, T2DM'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Tip 2 diyabet hastalarında kusurlu ekspresyonu veya periferik hücre plazma membranına translokasyonu, enerji üretimi için glikozun hücreye girişini engeller (37). İnsülin yokluğunda ya da yetersizliğinde, GLUT4 depolama vezikülleri plazma zarından uzak durur, bu nedenle GLUT4 translokasyonu veya GLUT4 aracılı glikoz alımı yoktur. (36)

Diyabetin doğal seyri sırasında, insülin seviyeleri, diyabetin başlangıcından önce artan, diyabetin başlangıcında zirve yapan ve daha sonra giderek azalan düzeydedir. İnsülin sekresyonundaki progresif bozulma β -hücrelerinin kaybı ve disfonksiyonundan kaynaklanır. Beta hücre kaybına veya fonksiyon bozukluğuna muhtemel katkı yapanlar arasında pankreas adacıklarında amiloid birikimi, β -hücrelerinde zayıflama, glukotoksisite ve lipotoksisite yer alır. Tip 2 diyabette hiperglisemiye diğer katkıda bulunanlar arasında azalmış bir incretin etkisi ve artan hepatik glikoz üretimi vardır (32).

İnsülin direncine bağlı olarak diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir: (38)

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem):

Periferik insülin direncinin olduğu β hücre fonksiyonları nispeten normal olduğu dönemdir. Periferik insülin direnci daha fazla insülin salgılanmasına neden olur.

2. Glikoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):

Periferik insülin direncinin bozulması sonucu β hücrelerini üzerindeki aşırı yük nedeniyle insülin salgılamının azaldığı dönemdir.

3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):

İnsülin direncinin arttığı, karaciğerde glikoz üretimindeki artış sonucu plazma glikoz seviyelerinin yükseldiği dönemdir.

4. Klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem):

İnsülin direncinin en üst seviyede oluşu, yüksek glikoz seviyesi β hücrelerinden daha da az insülin salgılamına neden olur (39).

Tip 2 Diyabet risk faktörleri

ADA'nın 2019 yılında erişkinlerde diyabet veya prediyabet için risk faktörlerini bildirmiştir (15) (Tablo 3.3.).

Tablo 3.3. Tip 2 diyabet risk faktörleri

Vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü tüm yetişkinlerde ve kilolularda 25 kg/ m²'den büyükse veya Asyalı Amerikalılarda 23 kg / m² üstünde ve ek risk faktörleri varsa:

Fiziksel hareketsizlik

Diyabetli birinci dereceden akraba

Yüksek riskli ırk / etnik köken (örneğin, Latin Afro-Amerikan, Amerikan Yerli, Asya Amerikan, Pasifik Adalı)

4 kg ağırlığından büyük bir bebek taşıyan veya GDM tanısı almış kadınlar

Hipertansiyon ($\geq 140 / 90$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alan)

HDL kolesterol seviyesi

Kadınlarda polikistikover sendromu

Hb A1c $\geq 5,7$ veya bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu

Başka klinik durum; insülin direnci ile ilişkili (örneğin, aşırı şişmanlık, akantozisnigrikans) kardiovasküler hastalık öyküsü olma

Biyokimyasal sonuçlar normalse diyabetle ilişkili testler en az 3 yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır. İlk sonuçları prediyabeti gösteriyorsa yıllık testler yapıp testler daha sık tekrarlanmalı ve risk durumu kontrol edilmelidir. Prediyabetli hastalar (HbA1c $\geq 5,7$ [%39mmol / mol]) yıllık olarak test edilmelidir. Gebelik diyabeti tanısı konan kadınlar en az 3 yılda bir ömür boyu test yaptırmalıdır. Diğer tüm hastalar için, test 45 yaşında başlamalıdır (15).

3.3.2.3. Gebelik diyabeti (GDM)

Hamilelik sırasında gelişen ve doğumdan sonra iyileşen hiperglisemik durumdur. Anne kilosu, çocuk doğurma yaşı, GDM'nin önceki öyküsü, T2DM ailesinin öyküsü ve etnik köken GDM risk faktörlerini oluşturur (40).

3.3.2.4. Diğer spesifik türler

Diğer spesifik türde gelişen DM (Tablo 3.4.'de özetlendiği gibi), DM' un etiyolojik sınıflandırılmasında T1DM, T2DM ve GDM dışında, β hücre fonksiyonunda meydana gelen bozukluklar, immün sistem, insülin, ilaç ve kimyasal kaynaklı ya da çeşitli enfeksiyonlar gibi etkenlere bağlı olarak, farklı nedenler yer almaktadır (21).

Bir bireye ait diyabet türünün belirlenmesinde genellikle bireylerin mutlaka bir tek kategori içine alınması açıkça belli olmamakta ve tanı anında mevcut koşullara bağlı olduğu bilinmelidir. Klinik ve hastalığın ilerlemesi diyabet tiplerinde oldukça değişebilir. Tip 1 diyabet'in sadece çocuklarda, T2DM'ninde sadece erişkinlerde görülmediği iki hastalığında kohort çalışmalarında bildirilmiştir. Bu yüzden hastalıkların tanısının ve sınıflandırılmasının yapılması çok önemlidir (21).

Tablo 3.4. ADA' ya göre Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması (21)

I. Tip 1 diyabet (Beta hücre yıkımı, genellikle mutlak İnsülineksikliğine neden olur.) A. İmmüniliskili B. İdiyopatik II. Tip 2 diyabet III. Diğer spesifik türler A. Hücre fonksiyonlarının genetik defektleri 1. MODY 3 (kromozom 12, HNF-1_β) 2. MODY 2 (kromozom 7, glukokinaz) 3. MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4_α) 4. MODY' nin nadir diğer formları; MODY 4: Kromozom 13, insülin promotör faktör-1; MODY 6: Kromozom 2, NöroD1; MODY 7: Kromozom 9, Karboksil ester lipaz 5. Kalıcı neonatal diyabet 6. Geçici neonatal diyabet 7. Mitokondriyal DNA 8. Diğerleri B. İnsülin etkisindeki genetik defektler 1. Tip A insülin direnci 2. Leprechaunizm 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipoatrofik diyabet 5. Diğerleri C. Ekzokrin pankreas hastalıkları 1. Pankreatit 2. Travma/pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibrozis 5. Hemikromatozis 6. Fibrokalkülos pankreatopati 7. Diğerleri D. Endokrinopatiler 1. Akromegali 2. Cushing sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromositoma 5. Hipertroidi 6. Somatostatinoma 7. Aldesteronoma 8. Diğerleri	E. İlaç ve kimyasal kaynaklı 1. Vacor 2. Pentamidin 3. Nikotinik asit 4. Glukokortikoidler 5. Tiroid hormonu 6. Diazoksit 7. α-adrenerjik agonistleri 8. Tiazidler 9. Dilantin 10. Y-interferon 11. Diğerleri F. Enfeksiyonlar 1. Konjenital rubella 2. Sitomegalovirüs 3. Diğerleri G. İmmün bağlantılı diyabetin yaygın olmayan formları 1. Stiff-man sendromu 2. Anti-insülin reseptör antikoru 3. Diğerleri H. Diyabetle bazen ilişkili genetik sendromlar 1. Down sendromu 2. Klinefelter sendromu 3. Turner sendromu 4. Wolfram sendromu 5. Friedreich ataksi 6. Huntigton koresi 7. Laurence Moon-Biedl sendromu I. Myotonikdistofi 1. Porfiria 2. Prader-will sendromu 3. Diğerleri IV. Gestasyonel diyabetes mellitus
---	---

HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10(maturityonsetdiyabetes of theyoung 1-10), HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α, IPF-1: insülinpromotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nerojenik diferansiyasyon 1, BLK:Beta lenfosit spesifik kinaz, DNA: deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOADsendromu: Diyabetesinsipidus, diyabetesmellitus, sağırılık ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu),KLF11: Kruppelike factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase, PAX4: Pairededbox 4, ABCC8: ATP-bindingcassette C8, KCNJ11: Potassiuminwardly-rectifyingchannel J11, INS: İnsülin (10).

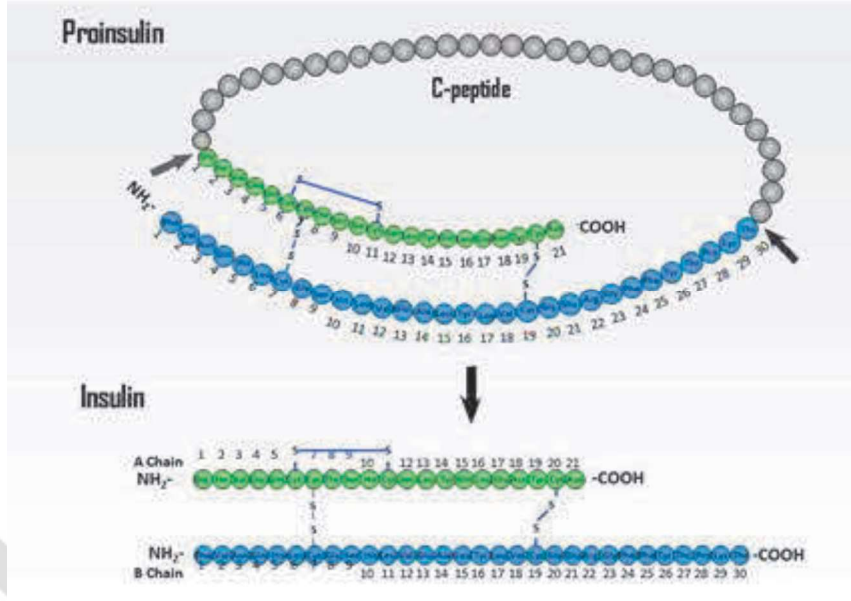
3.4. Diyabetik Komplikasyonlar

Diyabet birçok komplikasyonu beraberinde getirir. Diyabet komplikasyonları akut ve kronik olarak ayrılabilir. Akut komplikasyonlar arasında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik sendrom bulunur. Kronik komplikasyonlar arasında mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklar bulunur. Mortalite ile ilişkili akut metabolik komplikasyonlar, yüksek kan glikoz konsantrasyonlarından (hiperglisemi) kaynaklanan diyabetik ketoasidoz ve düşük kan glikozunun (hipoglisemi) bir sonucu olarak komadır. Uzun vadeli vasküler komplikasyonlar çok çeşitlidir ve kısmen kan damarlarının zarar görmesine neden olan kan glikoz seviyelerinin kronik yükselmesine bağlıdır. Diyabette, ortaya çıkan komplikasyonlar “mikrovasküler hastalık” (küçük kan damarlarının hasar görmesinden dolayı) ve “makrovasküler hastalık” (arterlerin zarar görmesinden dolayı) altında gruplanır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati, nöropati sayılabilir. Ana makrovasküler komplikasyon olan kardiyovasküler hastalıklar; miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalıklardır (41).

3.5. İnsülin Hormonu

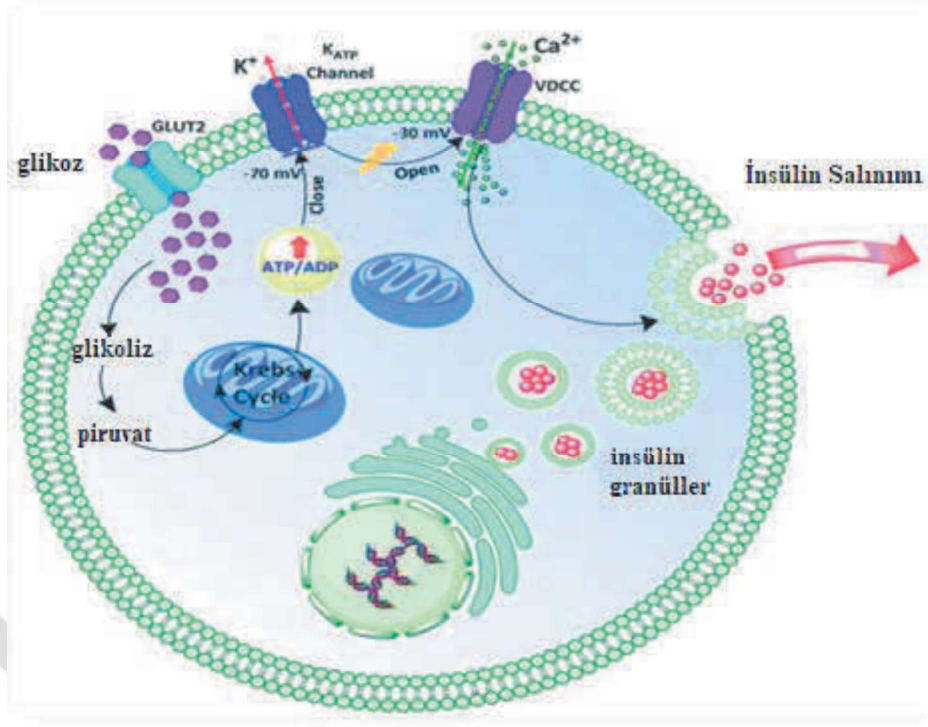
İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücreleri tarafından üretilen 51 amino asit (aa) uzunluğunda polipeptid bir hormondur. İnsan insülini 21 aa A zinciri ve 30 aa B zinciri olmak üzere çift disülfid bağları içermektedir (42). İnsülin molekülleri histidin rezidüleri çinko iyonuna bağlanarak oldukça stabil heksamerler oluştururlar. Endoplazmik retikulumdaki işleme esnasında, sinyal peptidin koparılmasıyla pro-insülin salınır. Pro-insülin, B zincirin N-ucundan ve A zincirinin C-ucundan bağlı, aynı zamanda C-peptitide içinde barındıran yapıdır. Karboksipeptidaz ve pro-hormon dönüştürücü enzimler kullanılarak, disülfid köprüleriyle birbirine bağlı olan A ve B zincirlerinden C-peptit ayrılır ve insülin meydana gelir (Şekil 3.1.) (42).

İnsülin ve Proinsülin



Şekil 3.1. İnsülinin yapısı (43).

İnsülinin β hücrelerinden sekresyonu; GLUT 2 aracılığıyla β hücreleri içerisine giren glikoz, glikoliz yoluyla pirüvata, sonrada mitokondri içinde trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde oksitlenen asetil- koenzim A (CoA)'ya metabolize edilir. Bu eylemler sitozoldeki adenzintrifosfat (ATP)'ın adenzindifosfata (ADP) oranında artışı ile ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP-bağımlı K^+ (potasyum) ATP kanallarını kapatarak plazma membran potansiyelini depolarize eder. Meydana gelen depolarizasyon membrandaki voltaj bağımlı Ca^{+2} (Kalsiyum) kanallarını açarak Ca^{+2} 'un içeri doğru akışına ve insülin granüllerinin ekzositozuna neden olur (44) (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Glikozun etkisiyle insülinin pankreas β -hücrelerinden salgılanması (44) (Türkçeleştirilmiştir).

3.5.1. İnsülinin biyolojik etkileri

İnsülin; anabolik ve hipoglisemik bir hormondur. Karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi önemli organlarda etkilidir. Karbonhidrattan zengin besinin alınmasından hemen sonra hızla insülin salgılamı gerçekleşir. İnsülinin etkisiyle glikoz kas, yağ dokusu ve karaciğer tarafından hızla tutulur, depolanır ve kullanıma hazır hale getirilir (42,45).

3.5.2. İnsülinin glikoz metabolizmasındaki rolü

İnsülin aracılı glikoz alımı ve glikozla uyarılan insülin sekresyonu glikoz metabolizmasında temel rol oynar. İnsülin aracılı glikoz alımı yolu, insülinin iskelet kası ve yağ dokusundan glikoz alımını arttırmasının yanı sıra hepatik hücreler tarafından glikoz oluşumunu baskılar. İnsülin sinyal aktivasyonunun başlamasıyla insülin reseptör kompleksinde konformasyonel değişiklik meydana gelir. Bu değişim sonucunda aktivasyon insülin reseptör substratlarında tirozinkinaz fosforilasyonu ve ardından fosfatidilinositol-3-kinaz aktivasyonunu gerçekleştirir. Bu GLUT4 taşıyıcısının

hücre içinden hücre membranına translokasyonuna yol açarak hedef doku hücresinin plazma zarına yerleşmesine neden olur. Hücre içinde bulunan GLUT4 veziküllerin ekzositoz olma hızı, insülinle artar. Bu sonucunda GLUT4'ün plazma zarı üzerine yerleşmesiyle, hedef doku hücrelerine glikozun girmesi sağlanır (45).

İnsülin, karaciğerde glikojen sentezini uyararak glikojen metabolizmasını düzenler. İnsülin gen transkripsiyonu ile çeşitli hepatik metabolik enzimleri etkiler. İnsülin glukoneogenezde rol oynayan hız sınırlayıcı enzimler fruktoz-1,6-bisfosfataz ve glikoz-6-fosfatazın gen ekspresyonunu inhibe eder. Glikolizde, glukokinaz ve piruvat kinazın gen ekspresyonu artar (45).

3.5.3. İnsülinin lipid metabolizmasındaki rolü

İnsülin bazı lipojenik enzimlerin ekspresyonunu artırır. İnsülin karaciğer ve yağ dokuda hormona duyarlı lipazın fosforilasyonunu inhibe ederek, lipolizin inhibe edilmesini ve lipogenezi uyarır (45).

3.5.4. İnsülinin protein metabolizmasındaki rolü

Protein sentezi kısmen insülin tarafından düzenlenir. İnsülin, alanin, arginin ve glutaminin gibi kısa zincirli amino asitlerin hücre içine alınımını artırır. Büyümeyi uyarır (45).

3.5.5. İnsülinin enflamasyon ve vazodilatasyondaki rolü

İnsülinin endotel hücreleri ve makrofajlar üzerinde antienflamatuvar bir etkiye sahiptir. Endotel hücrelerinde insülin, endotel nitrik oksit sentazın (eNOS) ekspresyonunu uyarır. Endotel nitrik oksit sentaz nitrik oksiti (NO) serbest bırakır bu da vazodilatasyona yol açar. İnsülin, endotel hücrelerinde bulunan nükleer faktör-kappa-B'yi (NF-kB) baskılar. Endotel NF-KB, E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonunu aktive eder. İnsülin, O₂ radikallerinin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu baskılar. Makrofaj içinde insülin, NADPH oksidaz ekspresyonunu, ana bileşenlerinden biri olan p47phox'i baskılayarak inhibe eder (45).

İnsülin aynı zamanda potasyum, magnezyum ve fosfat iyonlarının hücre içine girişini artırır. Birçok hücrede sodyum-potasyum ATPaz'ları aktive eder, bu da hücre içine potasyum girişine neden olur (42,45).

Tüm doku hücrelerinde insülin reseptörleri bulunur. İnsülin reseptörlerine bağlanınca, beta zincirlerinin hücre sitoplazmasına ulaşan kısımlarındaki tirozin moleküllerinin trans-otofosforilasyonu sonucu reseptörün 'kinaz' görevi uyarılır. Bu özelliğinden ötürü insülin reseptörü 'reseptör tirozinkinaz' sınıfındadır. İnsülinin bağlanması ile uyarılan reseptör, hücre içerisinde bulunan birtakım proteinlerdeki tirozinlere fosfat bağlanmasına da yol açar (24) (Şekil 3.3.).

İnsülin hücre içerisindeki etkilerini oluşturmak için dört önemli proteindeki tirozinfosforilasyon olayını kullanır. Bu dört kilit protein şunlardır (24):

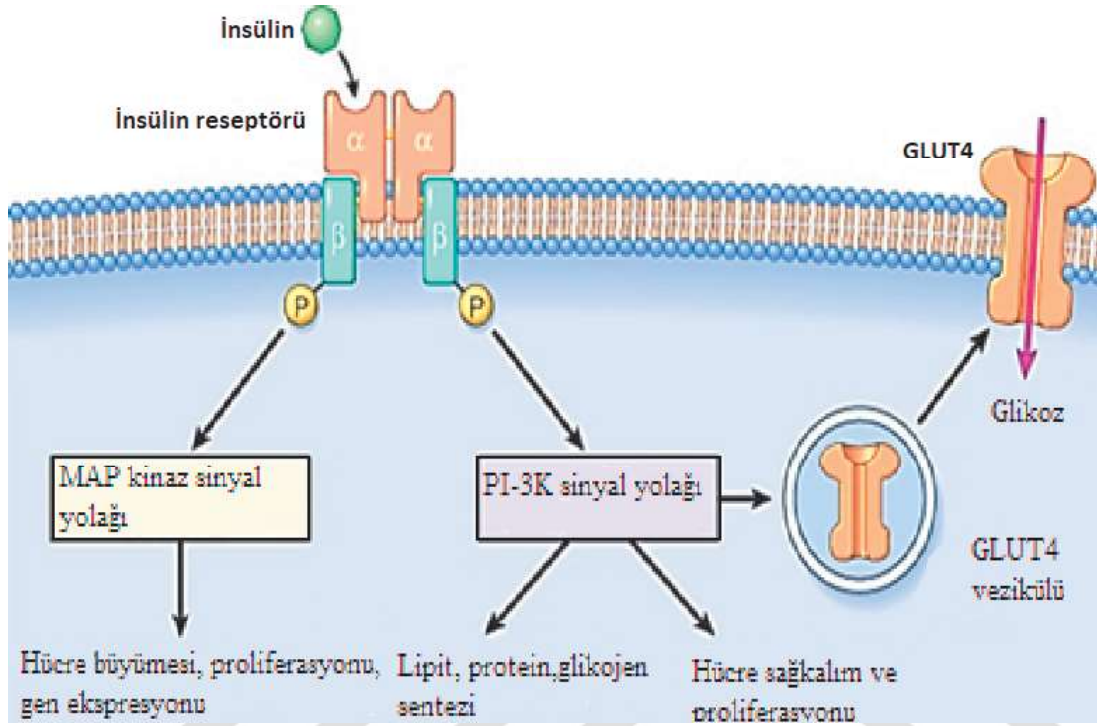
- 1) İnsülin reseptör substrat proteinleri IRS1, IRS2, IRS3 ve IRS4
- 2) CasitasB- Soy Lenfoma Yerleştirme Transkripsiyon Proteini (Cbl)
- 3) Grb2 İlişkili Bağlama Proteini 1 (Gab1)
- 4) SrcHomoloji- 2 Etki Alanı İçeren Bir Protein (Shc-2)

Tirozinfosforilasyon olayı ile uyarılan bu proteinler, Shc-2 molekülleri taşıyan özel proteinlerle bağlantı kurup onların tirozinfosforilasyonuna yol açıp, insülinin etkisinin ortaya çıkmasını sağlarlar. İnsülin etkisini bu proteinleri kullanarak 2 farklı yolda oluşturur. Bunlar;

1. İnsülinin glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini oluşturan yol: Bu yol glikozun metabolizması, glikojen sentezi, lipid sentezi ve protein sentezi ile sonuçlanan insülin etkilerini geliştirir ve bu mekanizmalarla ilgili genlerin uyarılmasına yol açar. Bu yönün karaciğer dokusu içerisindeki etkisi, glikozun glikojene çevrilerek depolanması, glikojenolizin ve glukoneojenezisin engellenmesi ve sonuçta glikozun kana karışmasının azalmasıdır. Bu yol diğer yandan ise GLUT4'ün hücre içerisinden hücre zarına taşınmasını uyararak GLUT4'ün glikozu hücre dışından hücre içerisine girişini sağlar (Şekil 3.3.) (46,47).

2.Mitogen-Active edici Protein Kinaz (MAPK)'ın uyarılması ile gerçekleşen yol: Bu yol insülinin bağlanması sonucu uyarılan reseptörün, MAPK kullanarak hücre

büyüme, farklılaşma ve metabolizma ile ilgili olan genlerin uyarılmasına yol açar (48,49) (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. İnsülin reseptörü (50) PI3-K: Fosfoinositol 3 kinaz GLUT4: Glikoz taşıyıcı 4 MAP Kinase: Mitojen Aktive edici Protein Kinaz (Türkçeleştirilmiştir).

İnsülin; karbonhidrat metabolizması ve beslenme homeostazında en etkin ve önemli hormondur. İnsülin salgılanması ve hedef dokunun insüline cevabı ve cevabın algılanmasındaki patolojik durumlar diyabete neden olmakta ve zıt yönde düzenleyici etkisi olan hormonlarda görülen birtakım aksaklıklar sekonder olarak etki yapıp, metabolik bozukluğun oluşumunu hazırlamakta ve hızlandırmaktadırlar (51).

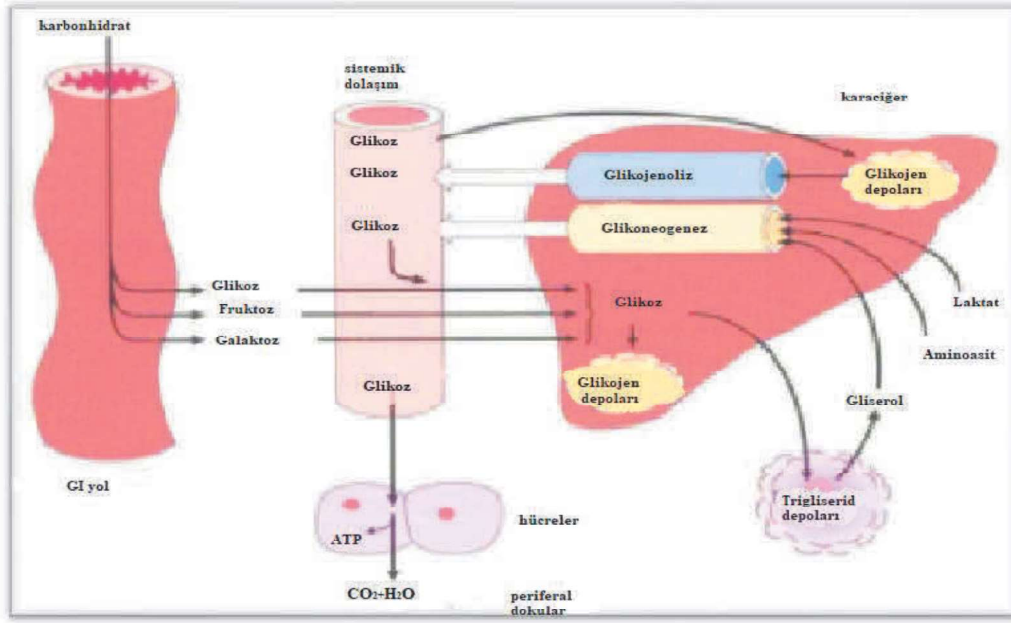
3.6. Kan Glikozunun Düzenlenmesi

Plazma glikoz konsantrasyonu, dolaşıma giren glikoz oranının dolaşımdan glikozun uzaklaştırılma oranı ile dengelenmiştir. Dolaşımda yemek alımı sırasında bağırsak emilimi, glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla glikoz elde edilir. Yemek alımı sırasında dolaşımda glikozun ne kadar hızlı yükseldiğinin ana belirleyicisi gastrik boşalma hızıdır. Dolaşımdaki glikozun diğer kaynakları esas olarak hepatik işlemlerden üretilir (52).

Glikojenoliz ve glukoneogenez kısmen pankreasın α hücrelerinde üretilen bir hormon olan glukagonun kontrolü altındadır. İlk 8-12 saatlik açlık sırasında, glikojenoliz, glikozun kullanıma sunulduğu birincil mekanizmadır. Glukagon bu işlemi kolaylaştırır ve böylece dolaşıma glikoz verilir. Uzun süreli açlıkta, karaciğerden glukoneogenez yoluyla dolaşıma glikoz salınır (52).

Glikoz düzenleyici hormonlar insülin, glukagon, amilin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), glikoza bağımlı insülinotropikpeptit (GIP), epinefrin, kortizol ve büyüme hormonudur. Bunlardan insülin ve amilin, β -hücrelerinden, pankreasın alfa-hücrelerinden glukagon ve bağırsağın L-hücrelerinden GLP-1 ve GIP'den salgılanır (52).

Vücudun glikoz düzenleyici hormonları, dolaşımdaki glikoz konsantrasyonlarını nispeten dar bir aralıkta korumaya çalışırlar. Glikojen kasta ve karaciğerde depolanır. Kasta ve diğer dokularda depolanmış olan glikojen, ATP'nin oluşumu için karaciğerde depolanmış olan glikojen ise kan glikozu için bir kaynak olarak işlev görür. Açlık durumunda, glikoz dolaşımında sabit sınırlar da tutulmaya çalışılır. Açlık durumunda glikoz seviyesini korumak ve hipoglisemiyi önlemek için endojen glikoz üretimi gereklidir. Endojen glikoz üretiminin tek kaynağı karaciğerdir. Renal glukoneogenez, sadece aşırı açlık dönemlerinde önemli ölçüde katkıda bulunur. Çoğu doku glikojeni hidrolize etme yeteneğine sahip olsada, sadece karaciğer ve böbrekler, glikozun dolaşım içine salınması için gerekli olan enzim olan glikoz-6-fosfataz enzimini içerir (52).



Şekil 3.4. Glikoz homeostazı (<https://www.studyres.com> Erişim tarihi: 22 Eylül 2020, Türkçeleştirilmiştir).

Glikoz homeostazında, insülin ve glukagon glikozun önemli bir düzenleyicisidir (Şekil 3.4.). Yemek sonrası kan glikozu zirveye ulaştıktan sonra, kan glikozu birkaç saat içinde yavaşça azalır ve sonunda açlık seviyelerine döner. Yemek alımı sonrasında insülin tarafından dolaşımdaki glikoz kalp, iskelet kas ve adipoz doku gibi insüline duyarlı dokulara yönlendirilir. Aynı zamanda, endojen glikoz üretimi portal ven yoluyla, karaciğere verilen insülinin doğrudan etkisi ve pankreastaki α ve β hücreleri arasındaki doğrudan iletişim ile glukagon salınımının baskılanması ile sonuçlanır (54).

Glikozun kullanılmasıyla ilgili olan glikoliz, glikozun sitrik asit döngüsüyle yıkılımı, glikozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, glikozun glukuronik asit yolunda yıkılımı, glikozun glikojene dönüşümü, glikozun yağ asitlerine ve yağa dönüşümü, glikozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumu olayları kan glikoz düzeyini düşürücü yönde etki ederler. Diyetle karbonhidrat alınması, glikojenoliz, glukoneojenez olayları kan glikoz düzeyini yükseltici yönde etki ederler (Tablo 3.5.) (54).

Diyetle alınan glikoz metabolizmasında ana yollar glikoliz, pentozfosfat yolu ve glikojen sentezidir.

Glikoz metabolizmasında ki başlıca metabolik yollar (54);

Glikojen: Glikozun vücuttaki hücre içi depo formudur.

Glikojenez: Glikozdan glikojen sentezidir.

Glikojenoliz: Glikojenin yıkılmasıdır. Karaciğerdeki son ürünü glikoz, kas dokusundaki son ürünü glikoz-6-fosfattır (54).

Glikoliz (Embden-Meyerhof Yolu): Glikozun pirüvat veya laktata dönüştüren metabolik yoldur. Hücre içindeki oksijen pirüvat oluşumundan sonra glikozun hangi metabolik yola gireceğini belirler (52).

Pirüvat Metabolizması: Pirüvatın, pirüvatdehidrogenaz enzimi ile katalizlenmesiyle AsetilKoA oluşur. AsetilKoA mitokondriye taşınır ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne katılır (54).

Trikarboksilik Asit Siklüsü (KrebsSiklüsü): Bu döngü mitokondride gerçekleşir. Döngü oranı ATP konsantrasyonu ile kontrol edilir. Daha fazla ATP olduğunda hız yavaşlar; daha az ATP olduğunda oran artar. Asetil-KoA içindeki asetil kısmının CO₂ ye parçalanması ve redükte koenzimlerin oluşumu gerçekleşir (54).

Pentoz Fosfat Yolu: Metabolik yolun ilk ve en önemli reaksiyonu glikoz-6-fosfat dehidrogenaz tarafından katalizlenir. Bu reaksiyonda glikozun oksidasyonu ile NADPH ve pentoz sentezi gerçekleşir (52).

Glukoneojenezis: Karbonhidrat olmayan maddelerden glikoz sentezidir.

Glukuronik Asit Yolu: Glikozdan glukuronik asit sentezidir (52).

Tablo 3.5. Kan glikoz düzeyine etki eden olaylar

Kan glikoz düzeyini düşüren olaylar	Kan glikoz düzeyini yükselten olaylar
Glikoliz	Diyetle karbohidrat alınması
Glikozun indirek toksidasyonu	Glikojenoliz
Glikozun direkt oksidasyonu	Glukoneojenez
Glikozun glukuronik asit yoluyla yıkılımı	
Glikojenez	
Liponeojenez	
Glikozdan monosakkarit ve karbohidrat oluşumu.	

Karaciğer normal glikoz homeostazının korunması için çok önemlidir uzun süreli açlık sırasında glikoz üretir ve glikozu postprandiyal olarak depolar. Bununla birlikte, bu hepatik süreçler tip 1 ve tip 2 diyabette düzensizdir ve bu dengesizlik açlık ve postprandiyal durumlarda hiperglisemi oluşumunda rol oynar (54).

3.7. Diabetes Mellitus Tedavisi

3.7.1. Diyabet ve korunma

Diyabetin önlenmesi, diyabet gelişiminin ve diyabetin komplikasyonlarının erken tespiti, önlenmesi ve tedavisini içerir. Birincil korunma, risk altındaki bireyleri kapsar. Ve bu bireylerin beslenme alışkanlıklarında değişiklik, kilo kontrolü, artan fiziksel aktivite ve sağlık eğitim programlarına katılım sağlanarak diyabet gelişimi önlenmesi hedeflenir (55,56). İkincil koruma seviyesi, hastalığın ilerlemesini geciktirmek için diyabetin erken teşhisini ve kontrolünü içerir. Erken tanı, asemptomatik bireyleri tespit etmek için tarama programlarını içerir. Üçüncül koruma da komplikasyonların önlenmesi veya erken saptanmasını ve tedavi ihtiyacını kapsar. Tedavideki ana hedef yüksek kan glikozuna bağlı semptomları en aza indirmek, uzun dönemde ortaya çıkabilen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Bu nedenle etkili üçüncül koruma, komplikasyonların gelişimini azaltmada önemli bir etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda kan glikoz seviyesi ve kan basıncının kontrolünün komplikasyonların önemli ölçüde azaltıldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda retinopati gelişme riski %76'ya, nöropati için risk %60'a kadar, nefropati için risk %50 'ye kadar, mikrovasküler hastalıklar için %25 ve uzun dönem komplikasyonlara bağlı mortalitenin genel olarak azalması %33'e kadar azaldığı gösterilmiştir (57,58).

3.7.2. Yaşam tarzı değişikliği

Diyabetin farmakolojik olmayan tedavisi söz konusu olduğunda özellikle T2DM'te bozulmuş glikoz toleranslı hastalarına yaşam tarzı değişikliği diyabet gelişimini önleyebilir. Prediyabette tek terapötik araç da olabilir. Diyabetli insanlar hem kısa hem de uzun vadeli kan glikoz seviyelerini kabul edilebilir sınırlar içinde tutmak amacıyla diyabetin tedavisi, diyet ve egzersiz hakkındaki eğitimden yararlanabilir. Bununla birlikte, yüksek kardiyovasküler hastalık riskleri göz önüne

alındığında, kan basıncını kontrol etmek için yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir (59,60).

Kilo kaybı, prediyabetten T2DM'ye ilerlemeyi önleyebilir, kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir veya diyabetli kişilerde kısmi remisyona neden olabilir (61,62). Diyabetli tüm insanlar için tek bir diyet modeli yoktur. Akdeniz diyeti, düşük karbonhidrat diyeti gibi sağlıklı diyetler önerilmektedir (61,62).

Diyabet teşhisi konduktan sonra, davranış ve yaşam tarzı değişikliği gereklidir. Diyabetli kişilerde böbrek yetmezliği, görme bozukluğu, ayak ülserleri, bacak amputasyonları ve kalp krizi riskini arttırdığı için sigara kullanımı önlenmeye çalışılmalıdır. Mikro ve makro vasküler komplikasyon insidansı sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak artmıştır (63).

Alkolle kullanımda, hipoglisemiye neden olabilir ve bu, alkol alımından saatler sonra, özellikle önceden yiyecek tüketilmediyse ortaya çıkabilir (63).

3.7.3. Diyet

Tip 2 diyabete yol açan başlıca çevresel faktörler, sedanter yaşam tarzı ve obeziteye yol açan aşırı beslenmedir (64). Obez olan veya diyabet öncesi ve diyabet semptomları olan kişilerde diyet, kan glikoz seviyelerinin korunmasında önemli bir rol oynar. Artan kanıtlar, beslenme tedavisinin glisemik kontrol ve metabolizmayı iyileştirmek için yararlı olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda diyabetle ilgili araştırmalar, hastanın insülin düzeyine dayanan anekdot tabanlı, beslenme tedavisinden ziyade kanıta dayalı, kullanılmasının önemini öne sürmektedir (65,66). Diyabet öz-yönetim programlarında beslenme eğitimi, diyabetliler için bir terapötik planın kritik bir bileşenidir.

Diyabet tedavisinde diyet tavsiyesi esastır. Yağlı gıda alımını azaltmak, mümkünse kepekli ürünler tüketmek, az miktarda rafine şeker yemek, düzenli aralıklarla yemek, hipoglisemi durumunda glikoz tabletleri, tatlılar veya ürünler taşımak, düzenli egzersiz yapmak; sadece hiperglisemiyi azaltmaya yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda obeziteyi azaltarak insülin direncini de azaltır (67).

3.7.4. Egzersiz

Egzersiz, vücut ağırlığının ve kan glikoz seviyelerinin korunmasında ve diyabet öncesi semptomların azaltılmasında önemli bir rol oynar. Fiziksel aktivite ile ilişkili sağlık yararları hızla tanımlanmaktadır. Örneğin, egzersiz kan dolaşımını iyileştirir, kalp hastalığı riskini azaltır, kan basıncını düşürür, inme riskini azaltır, benlik saygısını artırır ve tüm vücut kan glikoz seviyelerini iyileştirir, stres, kaygı ve depresyonu azaltır (68). Fiziksel aktivite, T2DM gelişme riskini %30-50 azaltır (69). Düzenli egzersiz, diyabetin tüm tiplerinde glisemik kontrolünü sağlayabilir. İnsülin direnci, T2DM gelişiminin ana nedenidir ve fiziksel egzersiz, insülin direncini azaltmanın en iyi yoludur. Karaciğerde yağ birikimi, obezitede insülin direncinin ana nedenidir. Egzersiz, karaciğere serbest yağ asidi yükünü azaltabilir ve böylece hepatik insülin direncini azaltabilir (70).

Ayrıca bazı egzersiz tipleri iskelet kasındaki atrofi gibi değişiklikleri iyileştirebilir. Bilindiği gibi iskelet kası kandan glikoz alınımını artırarak kan glikoz seviyesini düşürür. Ek olarak, egzersiz WAT'taki adiposit boyutunda ve lipid içeriğinde azalma yol açtığı gibi GLUT4 ekspresyonunda artışa yol açar (68).

3.7.5. Medikal tedavi

Medikal tedavi oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Tip 1 diyabet hastalarında hayatta kalmak için insülin gereklidir. Tip 2 diyabet hastalarında oral antidiyabetik ilaçlar ve bazı durumlarda da insülin kullanımını gerektirebilir.

3.7.5.1. İnsülin tedavisi

İnsülin tedavisinin amacı, vücutta insülin eksikliğinin giderilmesi, yüksek kan glikozu seviyelerini düşürmek ve mümkün olduğunca uzun süreli komplikasyonları önlemektir. Tip 1 diyabette vücuttaki insülin eksikliğinden dolayı kişinin hayatta kalması için her gün düzenli olarak insülin enjekte edilmelidir. Tip 2 diyabette pankreas β hücreleri yeterli insülin yapmaz veya yapılan insülin kullanılamaz. Bazen kan glikoz seviyelerini düşürmek için insülin enjeksiyonlarına ihtiyaç duyulur. Farklı insülin tedavisi türleri vardır. Kimyasal yapılarının yanı sıra ne kadar hızlı ve ne kadar etkili oldukları açısından farklılık gösterirler. Hepsi çok yüksek veya çok düşük kan

glikoz seviyelerini önlemek için kan glikoz seviyelerini düzenlemeyi amaçlamaktadır (71).

Beş farklı insülin türü hızlı etki ile uzun etkili arasında değişir.

Hızlı etkili insülin, enjeksiyondan 2,5 ila 20 dakika sonra çalışmaya başlar. Etkisi enjeksiyondan bir ila üç saat sonra en üst düzeydedir ve beş saate kadar sürebilir. Bu tip insülin, yemekten sonra, vücudun doğal insülinine benzer şekilde daha hızlı etki ederek hipoglisemi riskini azaltır (72).

Kısa etkili insülinin çalışmaya başlaması hızlı etkili insülinlerden daha uzun sürer. Kısa etkili insülin kan glikoz seviyelerini 30 dakika içinde düşürmeye başlar. Enjeksiyondan iki ila beş saat sonra maksimum etkiye sahiptir ve etkisi altı ila sekiz saat sürer (72).

Orta etkili ve uzun etkili insülinlere genellikle bazal insülinler denir. Bu insülinler enjeksiyondan yaklaşık 60 ila 90 dakika sonra çalışmaya başlar, 4 ila 12 saat arasında zirve yapar ve etkisi 16 ila 24 saat arası sürer. Uzun etkili insülinlerin yavaş ve sürekli salınımından dolayı etkileri 24 saatten fazla sürebilir (72).

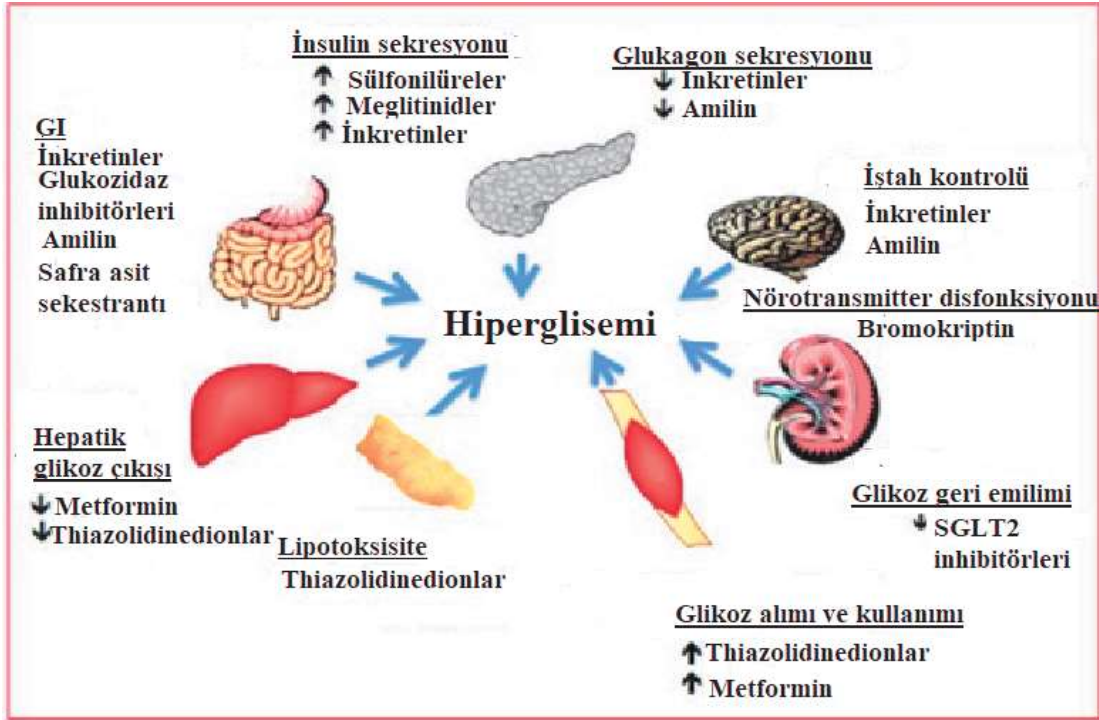
Karışık insülin, çok hızlı etkili veya kısa etkili insülinin önceden karıştırılmış bir kombinasyonunu içerir (72,73).

İnsülinin en ciddi yan etkisi tedavi hipoglisemidir, ancak T2DM'e göre T1DM'te bu etkinin şiddeti daha azdır (72,73). Kilo alımı, ödem, karaciğer büyümesi, alerjide daha az olmakla birlikte insülin tedavisinin komplikasyonları arasındadır. İnsülin enjeksiyon bölgesinde yağ dokusu kaybı (Lipoatrofi), sağlıklı yağ dokusunun bozulması (Lipohipertrofi) kanama ve ağrı görülebilir (72).

3.7.5.2. Oral antidiyabetik ajanlar

Diyet modifikasyonu ve artmış fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri glisemik kontrolün iyileştirilmesinde çok etkili olabilirken, T2DM'li bireyler glisemik kontrol için ilaçlara ihtiyaç duymaktadır (61,74). Günümüzde, T2DM'i tedavi etmek için oral olarak temin edilebilen dokuz sınıf farmakolojik ajan vardır: 1) sülfonilüreler, 2) meglitinidler, 3) biguanid, 4) tiazolidindionlar (TZD'ler), 5) alfa glukozidaz inhibitörleri, 6) dipeptidilpeptidaz IV (DPP-4) inhibitörleri, 7) safra asidi sekestranları, 8) dopaminagonistleri ve 9) sodyum-glikoz taşıma proteini 2 (SGLT2) inhibitörleri. Ek olarak, GLP-1 reseptör agonistleri ve amilin enjeksiyonla uygulanabilir (75,76).

Tip 2 diyabetli hastalarda farklı nedenlerden dolayı hiperglisemi görülebilmektedir. Bu nedenle, T2DM'li hastaları tedavi etmek için kullanılan ilaçlar, glikoz seviyelerini farklı mekanizmalarla düşürmektedirler (77). Şekil 3.5., T2DM tedavisi için farmakolojik tedavilerin çeşitli etki alanlarını göstermektedir.



Şekil 3.5. Tip 2 Diyabet tedavisinde farmakolojik terapilerin etki alanları (77) (Türkçeleştirilmiştir).

Sülfonilüreler:

Sülfonilüreler 1950'lerde geliştirilmiştir ve T2DM'li hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (78,79). Birinci nesil sülfonilüreler (asetoheksamid, klorpropamid, tolazamid ve tolbutamid), ATP'ye duyarlı potasyum kanalı, moleküler hedefleri için daha düşük bir bağlanma afinitesine sahiptir ve bu nedenle etkinlik elde etmek için daha yüksek dozlar gerektirir (78,79). Bu birinci nesil sülfonilüreler şu anda nadiren kullanılmaktadır. Daha sonra, 1980'lerde gliburid (glibenklamid), glipizid ve glimepirid dahil ikinci nesil sülfonilüreler geliştirilmiş ve günümüzde glipizid (GlucotrolXL; 5 ve 10 mg), gliklazit (Diamicron MR; 30 ve 60 mg), glimepirid (Amaryl; 1- 4 mg) günde bir kez alınan yavaş salınımlı formları olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır (78). İkinci nesil, birinci nesil sülfonilürelere göre yaklaşık 100 kat daha güçlü hipoglisemik etkili bileşiklerdir. Sülfonilüreler, monoterapi olarak

veya meglitinidler dışındaki herhangi bir oral diyabetik ilaç sınıfı ile kombinasyon halinde kullanılabilir (80,78).

Klinik önemi, hepatik metabolizma hızına ve metabolitlerin hipoglisemik aktivitesine göre değişen etki süresidir. Uzun süreli etki gösteren ilaçların şiddetli ve uzun süreli hipoglisemiye neden olma olasılığı daha yüksektir, bundan dolayı kısa etkili ilaçların günde birkaç kez verilmesi gerekir (78). Ayrıca, aktif ajanlara (örneğin gliburit) metabolize olan ilaçların da hipoglisemiye neden olma olasılığı daha yüksektir (78). Sülfonilürelerin çoğu karaciğerde metabolize olur ve bir dereceye kadar böbrek tarafından atılır; bu nedenle, karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği hipoglisemi riskini artırır.

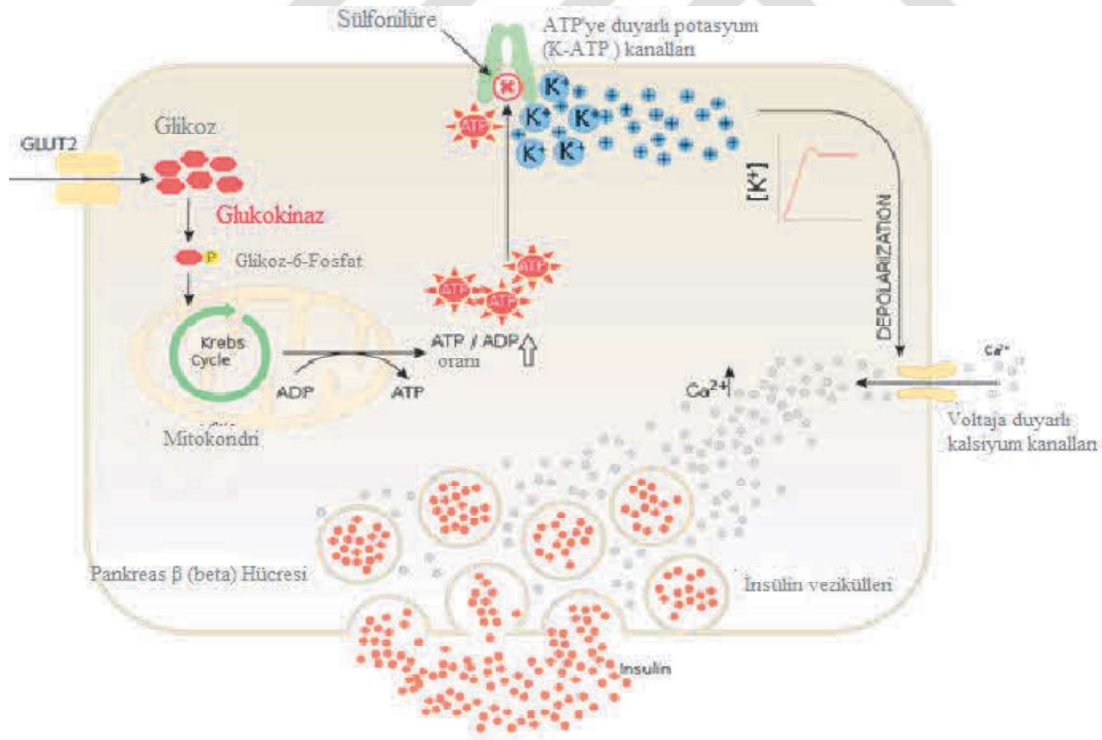
Sülfonilüreler, pankreatik β hücreleri tarafından glikozdan bağımsız insülin salgılanmasını doğrudan uyarak etki gösterirler (80,78). Pankreas β hücrelerinde GLUT2'nin, glukokinazı (glikozu fosforile eden enzim) ve glikoz metabolizması ile kan glikoz seviyelerini algılar ve buna karşılık olarak uygun miktarda insülin salgılar (81,82). Glikoz metabolizması ATP oluşumuna yol açar ve ATP/ADP'nin hücre içi oranını artırır, bu da plazma zarında ATP'ye duyarlı potasyum kanalının kapanmasına neden olur (78,81,83). Bu kanalın kapatılması membranı depolarize eder ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılmasını tetikler, bu da hızlı kalsiyum akışına yol açar (78,84). Artan hücre içi kalsiyum, hücre iskeletinde bir değişikliğe neden olur ve insülin içeren salgı granüllerinin plazma zarına translokasyonunu ve insülin salgılanmasını uyarır (Şekil.3.6.) (78,84). Bütün insülin salgılatıcılar, insülin salınımını sitozolik kalsiyumu arttırarak yapmaktadırlar. Sülfonilüreler yalnızca birinci faz (erken) insülin salgısına etkilidirler. Glikoz gibi insülin sentezini uyarak ikinci faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımı sağlamak gibi bir etkileri yoktur (78,84).

Adenozin trifosfat (ATP) -duyarlı K^+ (K-ATP) kanalı, kanalın işlevsel olması için her ikisi de gerekli olan iki alt birimden oluşur. Birinci alt birim hem sülfonilüreler hem de ATP için sitoplazmik bağlanma bölgeleri içerir ve sülfonilüre reseptörü tip 1 (SUR1) olarak oluşturan alt birim potasyum iyonunun transportunu sağlar. Diğer alt birim, potasyum kanal aktivitesinin düzenlenmesini sağlar (84). Sülfonilürelerin

SUR1'e ligand bağlanması veya, ATP/ADP oranında bir artış K-ATP kanalının kapanmasına ve insülin salgılanmasına neden olur (79,84).

Sülfonilüre reseptörü tip 1'e bağlanmaya ek olarak, sülfonilüreler ayrıca siklik adenosinmonofosfat (cAMP) tarafından aktive edilen bir protein olan Epac2'ye de bağlanır (78). Yapılan çalışmalar doğrudan cAMP2 tarafından aktive edilen değişim proteini (Epac2)'nin sülfonilüre kaynaklı insülin sekresyonunda da rol oynadığını göstermiştir (85).

Sülfonilürelerin insülin salgılatmasına ek olarak, kan glikoz seviyelerini düşürmede rol oynayabilecek başka etkileri vardır (78). Özellikle, sülfonilürelerin hepatik insülin yıkılmasını ve glikoz yapımını azalttığı, pankreatik alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ki buda, insülin sekresyonunun artmasına ikincil olabilir. Ayrıca periferik dokulardaki insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiş bu da kısmen glikoz seviyelerini düşürmek ve azaltmaktan kaynaklanıyor olabilir (78).



Şekil 3.6: Sülfonilürelerin, meglitinidlerin ve glikozun pankreas β hücrelerinden insülin salgılama mekanizması (<https://tr.wikipedia.org> Erişim tarihi: 15 Haziran 2020, Türkçeleştirilmiştir).

Meglitinidler:

Meglitinidler, kısa süreli ve hızlı bir etki süresi ile karakterize edilen sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcılarıdır (80,86). Sülfonilürelerin aksine, insülin sekresyonunun stimülasyonu glikozun varlığına bağlıdır (87). Glikoz seviyeleri azaldıkça, insülin sekresyonu azalır, bu da sülfonilürelere kıyasla hipoglisemi riskini azaltır (87). Meglitinidler, SUR1 üzerinde, sülfonilüre bağlanma bölgesinden farklı bir bölgeye bağlanır (Şekil 3.6.). Meglitinid bağlanma etkisi sülfonilüreler bağlanma erkilerine benzerdir (80).

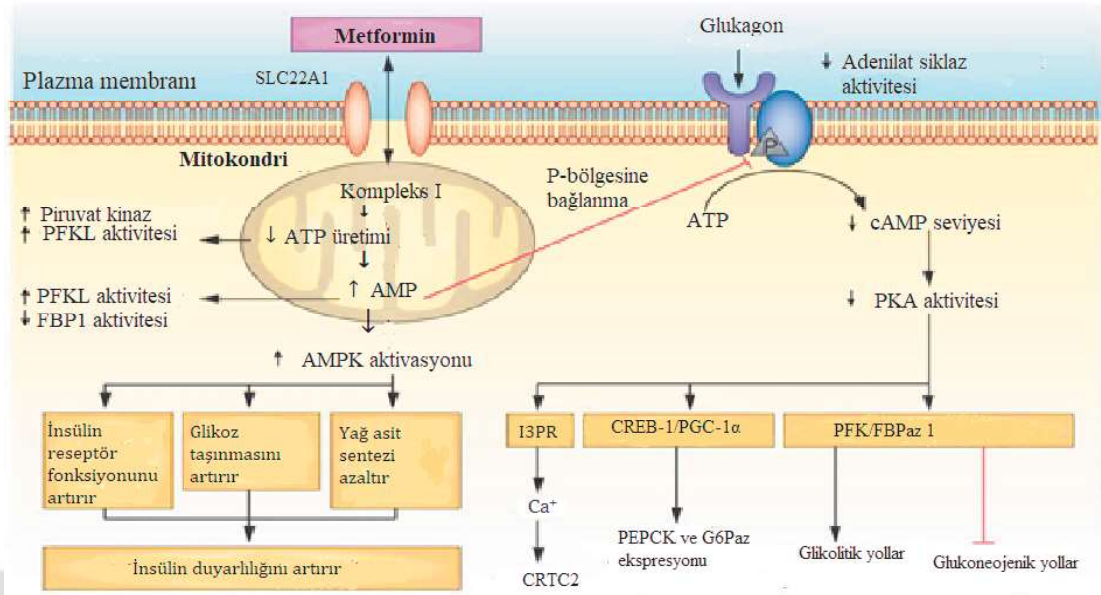
Biguanidler:

Diyabet tedavisinde yüzyıllardır Galega officinalis (Fransız leylak) kullanılmıştır (88). Galega özlerinde guanidin bileşikler 1920 yıllarda bulundu. Hayvan çalışmalarında, bu bileşiklerin kan glikoz seviyelerini düşürdükleri gösterilmiştir. Diyabet tedavisinde insülinin keşfinden sonra biguanidlerin kullanımları azalmıştır. Biguanidler 1950'lerin sonlarında T2DM tedavisine yeniden kullanılmaya başlandı. Başlangıçta fenformin yaygın olarak kullanıldı, ancak bazen ölümcül laktik asidoz potansiyeli nedeniyle kullanımı bazı ülkelerde yasaklanmıştır. Metformin çok daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve dünya çapında farmakoterapide kullanılan başlıca biguanid ilacıdır (89).

Metformin hepatik glikoz üretimini azaltır ve hepatik insülin duyarlılığını geliştirir, ancak hiperglisemi, trigliseritler ve serbest yağ asidi seviyelerindeki bir azalmaya bağlı olması muhtemel periferik insülin aracılı glikoz alımı (yani insülin direnci) üzerinde sadece hafif bir etkiye sahiptir (90,91). Hiperinsülinemi azalır ve hepatik glikoz üretimindeki azalma açlık glikoz seviyelerinde bir azalmaya neden olur (80). Ayrıca metformin bağırsak glikozu kullanımını artırır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) salgılanmasını uyarır (90,91). İnsülin sekresyonunu artırmaz (80). Bu değişiklikleri açıklayan hücresel ve moleküler mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Metformin etkisiyle glisemik kontrolde karaciğerin önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (90). Farelerde yapılan çalışmalarda metforminin karaciğere alınması önlendiğinde metformin kan glikoz seviyelerini düşürmediği gözlenmiştir (90,91). Yapılan çalışmalar metforminin hepatik glikoz üretimini düşürdüğünü ve hepatik insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir (90).

Metformin, mitokondriyal gliserofosfatdehidrojenazın inhibe edilmesi yoluyla mitokondriyal ATP üretimini inhibe eder (90,91). Adenozin trifosfat üretimindeki azalma hepatik glukoneogenezi azaltabilir (91). Bu aynı zamanda hepatik AMP'de bir artışa yol açar. AMP, glukoneogenezde önemli bir enzim olan fruktoz 1,6-bisfosfatazın güçlü birallosterik inhibitörüdür (91). Metformin, azalmış glukoneogenez, azalmış yağ asidi sentezi ve artan yağ asidi oksidasyonuna yol açan katabolik yolları aktive eden AMP ile aktifleştirilmiş protein kinazı aktive eder (90,91). Yağ asidi metabolizmasındaki değişikliklerin hepatik insülin duyarlılığındaki iyileşmeyi ve serum trigliserit düzeylerindeki azalmayı açıkladığı düşünülmektedir (Şekil 3.7.) (90).

Yapılan birçok çalışmada, metforminin kan glikoz seviyelerini düşürmede bağırsağın da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Birincisi, hepatik glikoz üretiminde bir azalma, kan glikozundaki azalmayı sadece kısmen açıklayabilir. Metformin bağırsakta anaerobik glikoz metabolizmasını arttırır, bu da bağırsakta glikoz kullanımının artmasına ve dolaşımda glikoz alımının azalmasına neden olur (90). Metformin, insülin sekresyonunu arttırabilecek ve glukagon sekresyonunu azaltabilecek GLP-1 sekresyonunu arttırır (90). Anaerobik metabolizma ile glikoz kullanımının artması ve GLP-1'deki artış, metformine bağlı kilo kaybına neden olabilir (90-93).



Şekil 3.7. Metforminin etki mekanizması (93) (www.nature.com Erişim tarihi: 20 Temmuz 2020, Türkçeleştirilmiştir).

Metforminin antihiperglisemik ve antihiperlipidemik etkilerinin yanı sıra, antioksidan (94,95), antiinflamatuvar (94-97) ve antiapoptotik (95) özellikleri ile karaciğer ve böbrek gibi dokularda koruyucu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çerçevede karaciğer yağlanması (98) ve nefropati (94,97,99) dahil, diyabetik komplikasyonların azaltılmasında veya önlenmesinde etkili olmaktadır (100).

Thiazolidinedionlar:

Pioglitazon (Actos) ve rosiglitazon (Avandia), peroksizomproliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama aktive eden (PPAR) tiyazolidindion (TZD) sınıfı insülin duyarlılaştırıcı bileşiklerin üyeleridir (80,101). Tiyazolidindionler insülin direncini azaltır ve böylece endojen olarak üretilen insülin yanı sıra ekzojen insüline biyolojik yanıtı artırır (101). Tiyazolidindionlerin birincil etkisi, insülin direncinin azalmasıyla sonuçlanan insülin duyarlılığının artmasıdır (80,101,102).

Alfa glikozidaz inhibitörleri:

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, pankreatik α -amilaz ve membrana bağlı bağırsak α -glukozidazhidrolaz enzimlerinin inhibitörleridir (80,103). Bu enzimlerin inhibe edilmesi, disakkaritlerin ve oligosakkaritlerin monosakkaritlere metabolizmasını önleyerek karbonhidrat sindirimini ve emilimini geciktirir (80, 103). Karbonhidrat

emiliminin gecikmesi prandial insülin düzeylerini düşürür (80,103). Karbonhidrat emilimini gerçekleştirmeye ek olarak, alfa-glukosidaz inhibitörleri postprandiyal GLP-1 sekresyonunu artırır ve GIP sekresyonunu azaltır (80).

Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri

Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1 ve GIP'nin konsantrasyonunu ve aktivitesini artırır (104). Glukagon benzeri peptid-1, bağırsak hücreleri tarafından salgılanarak insülin sekresyonunu uyarır ve glukagon sekresyonunu glikoza bağlı bir şekilde bastırır, gastrik boşalmayı önler ve gıda alımını azaltan merkezi anoreksik aktiviteye sahiptir. Glikoza bağımlı insülinotropik peptit, proksimal bağırsakta K hücreleri tarafından salgılanır ve insülin sekresyonunu glikoza bağımlı bir şekilde uyarır (104).

Dopamin agonistleri:

Dopamin agonistleri, insülin direncini azaltır ve glikozun atılmasında bir artışa ve hepatik glikoz üretiminde bir azalmaya neden olur. Dopamin agonistleri, insülin seviyelerini arttırmaz. Bu nedenle, dopamin agonistlerinin etkileri insüline dirençli ve insülin üreten hastalarda en yüksek seviyededir (105).

Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonistleri

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, glikoza bağımlı insülin sekresyonunu güçlendirir, insülin seviyelerini artırırken glikoz seviyelerini düşürür. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, glikoz salgılanmasının glikoz bağımlı inhibisyonunu güçlendirir ve bu da glikoz seviyelerini düşürür (80).

3.8.Kurkumin

Doğal ürünler, dünya çapında görülme sıklığı artan diyabet ve komplikasyonlarının (106) tedavisi için büyük ilgi toplamıştır. Curcuma longa bitkisinin kökünden elde edilen zerdeçal baharatı, geleneksel Hint ve Çin tıbbında binlerce yıldır diyabet tedavisi için kullanılmaktadır (107).

Kurkumin'in en aktif bileşeni olan zerdeçal, deneysel diyabet modelinde ve diyabet hastalarının komplikasyonlarının tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak son zamanlarda dikkat çekmektedir (6). Diyabet tedavisinin ekonomik yükü

dünyadaki birçok ülkeyi etkilemektedir (7). Bu nedenle, diyabet için daha uygun fiyatlı alternatif tedavi önemlidir. Bitkisel ilaç diyabet tedavisi için ilginç bir yaklaşımdır. Bazı kanıtlar, tıbbi bitkilerin prediyabet ve T2DM’de etkinliğini göstermiştir (106,107). Kurkumin; antienflamatuar, antioksidan, antidepresan, antikanser, nöroprotektif ve antidiyabetik etkileri olduğu bildirilmiştir (8,108-110). Yapılan deneysel diyabet modellerinde glisemi ve hiperlipidemiği azalttığı gösterilmiştir (6).

Kurkumin antidiyabetik etkilerin önerilen mekanizmaları, insülin direnci inhibisyonudur. Kurkumin, üç süreci etkileyerek insülin duyarlılığını artırır. İlk olarak, kurkumin karaciğerde glukokinaz aktivitesini tetikleyerek glikoz homeostazını düzenleyebilir. İkinci olarak, trigliseriti azaltmak için lipoproteinlipaz aktivitesini artırarak lipid metabolizmasını indükler. Üçüncüsü, kurkumin, çevresel glikoz alımını arttırmak için GLUT4 ekspresyonunu indükleyerek bağımsız olarak insülin yolunu etkiler (111). Kurkumin ayrıca kan glikozunu ve diyabetik sıçandaki glikosilehemoglobin seviyelerini poliol yolunun düzenlenmesi yoluyla azaltır. Kurkumin, tümör nekroz faktörü-alfa, plazma içermeyen yağ asidi ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin seviyesini ve sorbitoldehidrojenazın aktivitesini zayıflatır (112). Aynı zamanda, kurkumin ve analoglarının antihiperglisemik etkisi, onaylanmış antidiyabetik ajan tiazolidindion grubu ile karşılaştırılabilir. Hayvan çalışması, kurkumin ve analoglarının PPAR- γ aktivasyonu yoluyla antidiyabetik ilaç grubu TZD etkisine benzediğini ortaya koymuştur (113,114). Kurkumin; aktive PPAR- γ , insülin sekresyonunu, lipid metabolizmasını ve serbest yağ asidi reseptörü ekspresyonunu üzerinde düzenleyici etki göstermiştir (114).

Kurkuminin antidiyabetik aktivitesi, oksidatif stres ve enflamasyonu baskılama özelliğinden de kaynaklanabilir. Diyabet kaynaklı endotelial disfonksiyonda faydalı bir rol oynar ve nükleer faktör-kappa B'nin down regülasyonunu indükler (112).

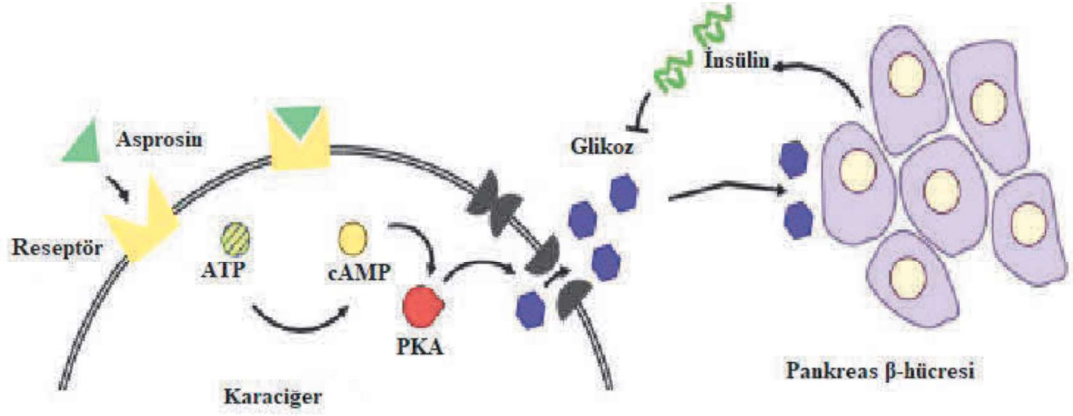
Diyabetik hayvanlarda osteoklastogenezin inhibisyonu ve AP-1 transkripsiyon faktörlerinin (c-fos ve c-jun) ekspresyonu yoluyla artmış kemik rezorpsiyonunu baskılar (115). Genel olarak, bilimsel literatür kurkuminin anti-diyabetik etkilere sahip olduğunu ve diyabet komplikasyonlarını azalttığını göstermektedir (112).

3.9. Asprosin Hormonu

Nadir bir hastalık olan Neonatalprogeroid sendromlu (NPS) iki insanın DNA'larının analiz edilmesi ile fibrillin-1 (FBN1) geninde mutasyon bulunmuş ve asprosin hormonu keşfedilmiştir (10,116). Asprosin, fibrillin-1 proteini tarafından kodlanan 140 amino asit, C-terminal ürünüdür (şekil 3.8).

Asprosin, beyaz adipoz dokularda üretilen ve hepatik glikoz üretimini destekleyen kısa süre önce keşfedilen açlık kaynaklı protein hormondur. Karaciğerde asprosin, cAMP bağımlı bir yolla hızlı glikoz salınımını aktive eder (10,116).

Karaciğer, yemek alımından sonra dolaşımdaki fazla glikozu insüline yanıt olarak glikojen formunda depolar. Açlık sırasında karaciğerde, dolaşıma glikoz sağlamak için glikojenoliz ve yeni glikoz elde etmek için glukoneogenez sentezi başlar. Glikojenoliz ve glukoneogenez metabolizması sonucu oluşan glikoz, özellikle beynin olmak üzere enerji için glikoz tüketen diğer organların normal işlevini sürdürmesi için şarttır. Glikojenoliz ve glukoneogenez, karaciğer hepatositlerinde cAMP yolunu aktive eden glukagon gibi hormonlar tarafından uyarılır ve bu cAMP, glikoz üretime ve salınmasına yol açan metabolik enzimlerin aktivasyonunu destekler; asprosin aynı kontrol sistemini kullanıyor gibi görünmektedir (117,118). Açlık sırasında hepatik glikoz salınımı ile birlikte, dolaşımdaki asprosin açlık ile yükselir ve akut bir şekilde yeniden besleme ile düşer ve beslenme durumu ile koordineli olarak sirkadiyen ritmik gösterir (119).



Şekil 3.8. Asprosine bağlı hepatik glikoz salınım yolağı: Asprosin hepatosit yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasıyla ikinci bir haberci olarak cAMP kullanımı, bir PKA aktivitesinine ve dolaşımda glikoz salınmasına yol açar, bu da plazma glikozunda artma sonucu bir insülin salınımına yol açar (120).

Asprosinin açlık ve tokluğu düzenlediği bilinen beynin hipotalamusundaki nöronları düzenlemek için kan-beyin bariyerini geçtiği ve beslenmeyi azalttığı ve vücut ağırlığının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Asprosinin kan-beyin-bariyerini geçerek oreksijenik AgRP⁺ nöronlarını cAMP'ye bağımlı bir yolla doğrudan aktive ettiğini gösterilmiştir. Bu sinyalleme, anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarının GABA'ya bağlı bir şekilde inhibisyonu ile sonuçlanır, bu da iştah stimülasyonu, yağlanma ve vücut ağırlığında artmaya neden olur (119). İnsanlarda asprosinin genetik eksikliği düşük iştah ve aşırı zayıflık ile karakterize bir sendromla sonuçlanır. Ayrıca, obez insanlar ve fareler patolojik olarak dolaşımda yüksek asprosin konsantrasyonları sergilerler (119). Yapılan deneysel çalışma da monoklonal antikor kullanılarak plazma asprosinin nötralizasyonunun, glisemik profillerini iyileştirmenin yanı sıra obez farelerde iştah ve vücut ağırlığını azalttığını gösterilmiştir. Bu nedenle asprosin, bir glukojenik fonksiyon gerçekleştirmenin yanı sıra, merkezi etkili bir oreksijenik hormon olduğu söylenebilir (119).

Yapılan çalışmalarda; asprosini hedefleyen antikorların diyabetik farelere enjekte edilmesi sonucunda kan glikozunda düşme ve insülin duyarlılığında artma gösterilmiştir (116,121). Bu etkilerinden dolayı asprosinin T2DM gelişimi ile ilişkili önemli bir risk faktörü olabileceği üzerinde durulmaya başlanmıştır (120,122). Yapılan başka bir çalışmada, yeni T2DM teşisi konulmuş bireylerle normal glikoz

regölasyonuna sahip bireyler karşılaştırılmış ve diyabetli bireylerde serum asprosin konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar asprosin hormonunun prediyabetin erken teşhisi için biyomarker adayı olabileceği ileri sürölmüştür (123).



4. MATERİYAL VE METOT

4.1. Çalışma Planı

Çalışmamızı Mayıs 2019- Haziran 2019 tarihleri arasında gerçekleştirdik. Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK) 2019/07 protokol numaralı 28/03/2019 tarih ve 4 karar onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı (Ek-10.2.). Çalışmamız Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM)'da gerçekleştirildi ve çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından TIP.18.021 no'lu proje bütçesi ile karşılandı.

4.2. Deney Protokolü

Erkek 8-10 haftalık Wistar Albino sıçanlar paslanmaz çelik kafeslerde 22 ± 2 °C de 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta normal diyet ve musluk suyu ile herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Diyabet oluşturmak için sıçanların karın boşluğuna tek doz nikotinamid (110 mg/kg) uygulandı. Nikotinamid uygulamasından 15 dakika sonra sitrat tamponunda hazırlanmış olan streptozotosin çözeltisinden karın boşluğuna 55 mg/kg tek doz olarak uygulandı ve 48 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneğinde açlık kan glikozu glukometre (Plusmedfast test, Tyson Bioresarch Inc., Taiwan) ile ölçüldü. Açlık kan glikoz düzeyleri 14 mmol/dl = 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik gruplara dahil edildi. Otuzbeş Wistar Albino sıçan her birinde 7 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı:

Grup 1: Sağlıklı kontrol grubu (n=7); sağlıklı deney grubunu oluşturan bu gruptaki sıçanlarda diyabet oluşturulmadı. Tedavi sırasında sadece placebo (serum fizyolojik) uygulandı.

Grup 2: Diyabet grubu (n=7); diyabet oluşturulduktan sonra deneklere deney boyunca sadece placebo verildi.

Grup 3: Diyabet+metformin(glifor) grubu(n=7); diyabet geliştirildikten sonra 150 mg/kg/gün metformin 8 hafta boyunca gastrik gavaj yoluyla ağızdan verildi.

Grup 4: Diyabet+gliklazit (Diamicon) grubun(n=7); diyabet geliştirildikten sonra 10 mg/kg/gün gliklazit 8 hafta boyunca gastri kgavaj yoluyla ağızdan verildi.

Grup 5: Diyabet+kurkumin grubun(n=7); diyabet geliştirildikten sonra 200 mg/kg/gün kurkumin alkolde çözdürülerek 8 hafta boyunca gastrik gavaj yoluyla ağızdan verildi.

Sekiz hafta anlatılan şekilde uygulama yapıldı, her hafta tüm gruplara ait denekler tartıldı ve kilo takipleri yapıldı. Her hafta tüm gruplara ait deneklerin açlık kan glikozu kuyruk veninden ölçüldü. Sekiz haftalık deney periyodunun sonunda sıçanlar, 12 saatlik açlığı takiben ketamin+ksilasın anestezisi altında sakrifiye edildi ve abdominal insizyon ile kalpten kan alınarak cerrahi egzanguinasyon yapıldı. Batın açılarak karaciğer örnekleri alındı. Karaciğer örnekleri homojenizatörden geçirildikten sonra uygun kitler ve yöntemler kullanılarak glikoz metabolizmasıyla ilgili enzimler; heksokinaz, pirüvatkinaz, glikoz-6-fosfataz ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaz aktiviteleri ölçüldü. Kan örneklerinden; açlık kan glikozu ölçülerek insülin direnci (HOMA-IR) formül aracılığı ile hesaplandı [$HOMA-IR = \frac{Açlık\ Glikoz\ (mg/dL) \times Açlık\ insülin\ (uIU/mL)}{405}$]. Aynı zamanda lipid metabolizmasıyla ilgili parametreler; trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL-kolesterol serum düzeyleri ölçüldü. Serum asprosin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

4.2.1.Nikotinamid ve Streptozotosin uygulaması

Diyabet oluşturulacak gruplara gece açlığını takiben %0,9'luk sodyum klorür içinde çözülmüş Nikotinamid (Sigma Chemical, St. Louis, Mo., Usa) (110 mg/kg-ip) intraperitoneal uygulandıktan 15 dakika sonra tek doz streptozotosin [STZ (Sigma Chemical, St. Louis, Mo., Usa)] (55 mg/kg-ip) 0.1 M Fosfat-sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülerek intraperitoneal (i.p) olarak uygulanmıştır (Resim 4.1.). STZ ve nikotinamid uygulamasından sekiz saat sonra oluşabilecek hipoglisemiye engellemek için deney hayvanlarına %15 glikoz solüsyonu içme suyu olarak sıçanlara verildi. STZ uygulamasından 48 saat sonra glukometre ile ratların kuyruklarından açlık kan glikozu ölçüldü. Açlık kan glikozu 250 mg/dL ve üstü diyabetik kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Kullanılan 55 mg/kg STZ dozunda uygulama yapılan tüm sıçanlarda başarılı bir şekilde diyabet modeli oluştu. Sağlıklı kontrol grubu ve diyabet gelişen tüm gruplarda su ve yem alımı serbest bırakıldı.



Resim 4.1. STZ uygulaması

4.2.2. Örneklerin alınması ve hazırlanması

Tüm gruplara 8 haftanın sonunda egzanguinasyon ile kalpten kan alınarak ötenazi uygulandı. Kan örnekleri analizler için uygun olacak şekilde EDTA'lı ve düz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany) serum ayrıldı. Alınan numuneler daha önceden numaraladılmış eppendorf tüplere konuldu analizler yapılana kadar -80°C'de saklandı. Batın açılarak alınan karaciğer dokusu ELISA çalışmalarında kullanılmak üzere hızlı bir şekilde dondurularak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

4.3. Ölçüm Yöntemleri

4.3.1. Serum insülin düzeylerinin ölçümü

Serum insülin düzeyleri, sıçan insülin ELISA kiti (Sun Red, katalog no: 201-11-0708) kit kullanım klavuzuna uygun olarak kullanılarak ölçüldü (Resim 4.2). Absorbanslar Biochrom®ANTHOS-ZENYTH200 Mikroplate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi. Çalışmada kullanılan kitin intra assay coefficient of variability (CV) değeri Intra-Assay CV <%10, Inter-Assay CV<%12, ölçüm aralığı 0,2 µIU/MI-40 µIU/mL ve

sensitivitesi 0,102 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 'dir. Kit içeriğinde bulunan malzemelerin listesi Tablo 4.1.'de verilmiştir.



Resim 4.2. ELISA çalışması

Tablo 4.1.İnsülin ELISA Kit içeriğinde bulunan malzeme listesi

1	Standart (48 $\mu\text{IU}/\text{mL}$)	0,5 mL
2	Standart Dilüent	3 mL
3	Mikroelisa Plate	96 kuyucuk
4	SA-HRP konjugatreaktifi	6 mL
5	30 x yıkma solüsyonu	20 mL
6	Biotin-İnsülin Ab	1 mL
7	Kromojen solüsyonu A	6 mL
8	Kromojen solüsyonu B	6 mL
9	Stop Solüsyonu	6 mL
10	Kullanım Klavuzu	1
11	Plate üzerini kapatıcı jelatin kağıtlar	2

Çalışma kit kullanımına uygun bir şekilde çalışma reaktiflerin hazırlanması, analiz aşaması ve okuma olmak üzere üç aşamada gerçekleştirildi.

ELISA çalışması için gerekli malzeme listesi;

1. İnkübatör
2. ELISA yıkayıcısı, okuyucusu ve yazıcısı
3. Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet uçları
4. Distile su
5. Standart dilüsyonları hazırlamak için eppendorf tüpler
6. Kurutma kâğıdı
7. Vorteks
8. Beher, erlenmayer ve Benmari

1.Reaktiflerin Hazırlanması

a. Standartların hazırlanışı:

Sıçan insülin ELISA kiti +4 °C'den alındıktan sonra yarım saat oda ısısında bekletildikten sonra standartlar hazırlanmaya başlandı. Bunun için boş bir spora beş adet eppendorf tüp numaralandırılarak yerleştirildi. Bu eppendorfların herbirine önce 120'şer µL standart dilüentten konuldu. Daha sonra konsantrasyonu 24 µIU/mL olan stok standarttan 120 µL alınıp 5 numaralı eppendorfa konuldu. Vorteks ile çalkalandıktan sonra farklı bir pipet ucu kullanarak bu 5 numaralı eppendorftan 120 µL alındı 4 numaralı tüpe aktarıldı. Vorteks ile çalkalandıktan sonra farklı bir pipet ucu kullanarak bu 4 numaralı eppendorftan 120 µL alındı 3 numaralı tüpe aktarıldı. Vorteks ile çalkalandıktan sonra farklı bir pipet ucu kullanarak bu 3 numaralı eppendorftan 120 µL alındı 2 numaralı tüpe aktarıldı. Böylece seri dilüsyonlar yapılarak standart çözeltiler elde edildi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Standart dilüsyonun hazırlanması

24 mIU/L	Standart no:5	120 µl stok standart+120 µl standart dilüent
12 mIU/L	Standart no:4	120 µl stok standart No.5 + 120 µl standart dilüent
6 mIU/L	Standart no:3	120 µl stok standart No.4 + 120 µl standart dilüent
3 mIU/L	Standart no:2	120 µl stok standart No.3 + 120 µl standart dilüent
1 mIU/L	Standart no:1	120 µl stok standart No.2 + 120 µl standart dilüent

b. Yıkama solüsyonunun hazırlanması:

Otuz kat konsantre haldeki yıkama solüsyonu distile su ile dilüe edildi. Altıyüz mililitrelik yıkama solüsyonu (1x) hazırlamak için 20 ml yıkama solüsyonu konsantresine (30 x), 580mL distile su eklenerek 1x yıkama solüsyonu hazırlandı.

2. Analiz

a. Blank ve Standartların Belirlenen Kuyucuklara Ekilmesi:

Blank kuyucuğu, standartların olduğu kuyucuklar ve örneklerin ekileceği kuyucuklar belirlendi. A01 kuyucuğu blank kuyucuğu olarak belirlendi ve çalışma sırasında sadece kromojen A, B ve stop solüsyonu sırası geldiği zaman eklendi. Onun dışında hiçbirşey eklenmedi. B01’de G01’e (yani 1 numaralı standart B01’e 5 numaralı standartta F01’e gelecek şekilde) kadar standartlar en düşük konsantrasyondan başlamak üzere en yüksek konsantrasyona kadar 50’şer μ L kuyucuklara eklendi. G01’e de stok standarttan ekim yapıldı. Daha sonra bu standart kuyucukların üzerine 50’şer μ L Streptavidin-horseradish peroxidase (SA-HRP) eklendi.

b. Örneklerin Ekilmesi ve İnkübasyon:

Örnekler H01’den başlamak üzere 40’ar μ L olacak şekilde herbir kuyucuğa eklendi. Örnek kuyucuklarının üzerine 10 μ L biotin ile konjuge edilmiş insülin antikoru ve 50’şer μ L SA-HRP eklendi. Plate’in üzeri şeffaf yapışkan bir membran ile kapatıldıktan sonra 37°C’de 60 dakika 300 rpm hızda sallanan vortekste inkübasyona bırakıldı.

c. Yıkama İşlemi

İnkübasyonun ardından yıkama işlemine geçildi. 30 kat konsantre haldeki yıkama solüsyonu distile su ile dilüe edildi. Plate’ler hazırlanan yıkama solüsyonunu ile manuel yıkama metodu ile 5 kez 350 μ L ile yıkandı.

Manuel yıkama yönteminin prensibi: Plate’ler ters çevirerek, kuyucuklardaki sıvıyı atılır. Plate’leri çerçevesinden dibi yukarıya gelecek şekilde tutulup kuvvetlice temiz kurutma kâğıdı üzerine vurulur. Her bir kuyucuğun içine 350 μ L dilüe edilmiş yıkama solüsyonu pipetlenir ve 20 saniye beklenir. Tüm prosedür beş kez tekrarlanır.

d. Renk Oluşumu Aşaması

Yıkamanın ardından bütün kuyucuklara önce 50 µL kormojen A daha sonra 50 µL kromojen B ilave edildi. 10 dakika 37°C’de karanlıkta inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki renk maviye döndü.

e. Stop Solüsyonunun Eklenmesi

İnkübasyonun ardından herbir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi. Kuyucuklardaki mavi olan renk sarıya dönmeye başladı.

3. Okuma

Stop solüsyonu eklendikten hemen sonra ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okuma işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen örneklerin sonuçları değerlendirildi.

4.3.2. Serum asprosin düzeylerinin ölçümü

Serum asprosin düzeyleri, sıçan asprosin ELISA kiti (Sun Red, katalog no: 201-11-2025) kullanılarak (Mikroplate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Test kit kullanım klavuzuna uygun olarak) ölçüldü. Absorbanslar Biochrom® ANTHOS-ZENYTH200 sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Çalışmada kullanılan kitin intra-assay coefficient of variability (CV) değeri Intra-Assay CV<%8, Inter-Assay CV<%11, ölçüm aralığı 25 pg/mL-5000 pg/mL ve sensitivitesi 20,625 pg/ml’dir. Asprosin kiti yukarıda anlatılan ELISA çalışma prensibine göre çalışıldı.

4.3.3. Diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Diğer biyokimyasal analizler olan serumda glikoz, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL-kolesterol düzeyleri Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect C16000 Fotometrik Otoanalizör (AbbottLaboratories, Abbott Park, IL, USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. Açlık kan glikozu ve insülin düzeyleri, HOMA-IR (homeostatic model assessment–insülin resistans) testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı.

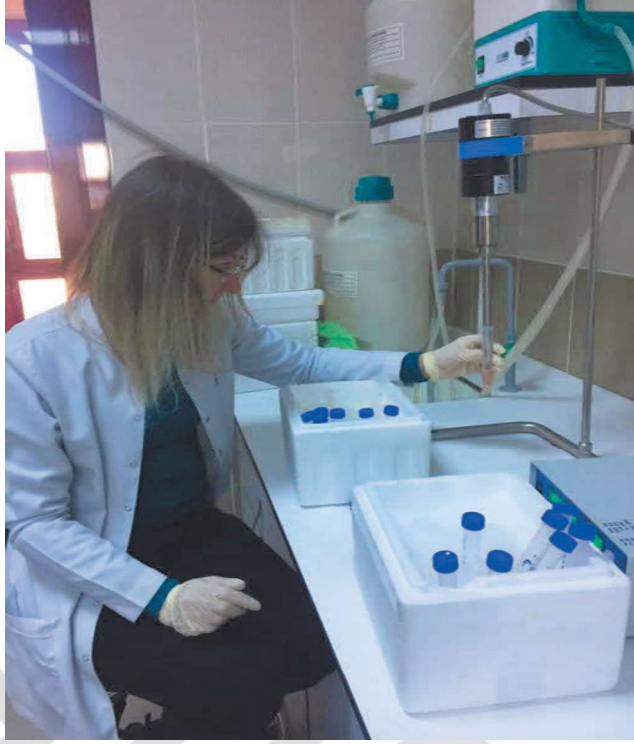
İnsülin Rezistansı formülü şu şekilde hesaplandı:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glikoz (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin (uIU/mL)} / 405$$

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR [+])

4.3.4. Karaciğer dokusundan enzim düzeylerinin belirlenmesi

Enzim düzeylerinin belirlenmesi için dondurucudan çıkarılan karaciğerler dokuları soğukluğu muhafaza edilerek cam tüpe kondu ve homojenize edildi. Homojenizasyon işlemi için 1gr taze doku hassas terazide tartılarak homojenizasyon tüpüne alındı ve üzerine 9 ml PBS (fosfat tampon solüsyonu) (1:10) eklendi. Plastik kaplar içine buz dolduruldu ve cam tüpteki dokular plastik kapların içerisine yerleştirilerek Bandelin-UW 2070 marka doku homojenizatöründe 60 sn 15000 rpm'de, homojenize edildi (Resim 4.3.). Homojenatlar ısısı arttırılmadan santrifüj tüpüne alınarak 5000 rpm'de 10 dk 4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj edilen numunelerin süpernatant kısmı eppendorf tüplerine aktarıldı. Tortu kısmı ise atıldı. Eppendorf tüplerindeki süpernatantlar aynı gün HK, PK, G6Paz ve G6PD tayini için Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezinde Sun Red marka ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri ile protokole göre Biochrom®ANTHOS-ZENYTH200 Mikroplate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Karaciğerden elde edilen süpernatantlardan HK, PK, G6Paz ve G6PD tayini için yukarıda anlatılan ELISA çalışma prensibi uygulandı.



Resim 4.3. Karaciğer dokusunun homojenizasyon işlemi

4.3.5. Ağırlık ölçümü

Deney hayvanları çalışmanın başından sonuna kadar her hafta terazide tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi.

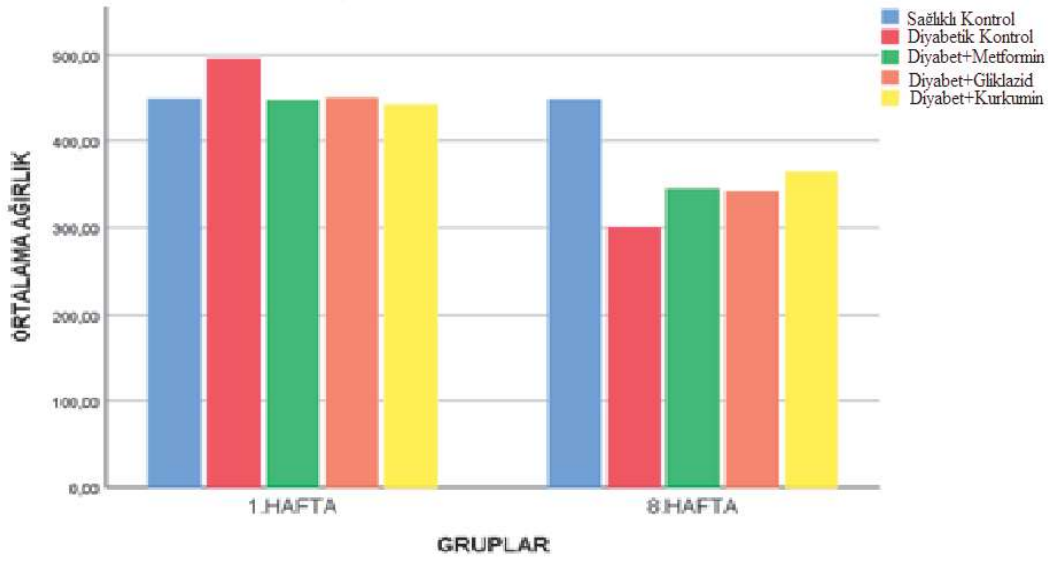
4.3.6. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızın verilerini önce Microsoft Excel programına eklendi. İstatistiksel incelemeler ve grafikler güncel SPSS programı yüklenmiş bilgisayar ortamında gerçekleştirildi. Daha sonra analizler için ise SPSS 25 versiyon istatistik programları kullanıldı. Sürekli verilerin analizinde, ikili değişken grupları arasındaki karşılaştırmalar için Student t-testi ve 2’den fazla karşılaştırmalar için varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar içindeki çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi kullanıldı. Daha sonra verilerin pozitif veya negatif ilişkisini tespit etmek için Sperman’s korelasyon analizi uygulandı. Sonuçlar, aritmetiksel ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi ve karşılaştırmalardan elde sonuçlar, tek yönlü ANOVA test, Tukey Test ve Sperman’s korelasyon testleri için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

5.1.Ağırlık Değişimleri

Deney hayvanları çalışmanın başında ve sonunda tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi. Her bir grup için ölçülen vücut ağırlıklarının grup ortalamaları alındı (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Grupların 1. ve 8. hafta sonunda ağırlıklarının dağılım grafiği.

Gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde grupların ortalama ağırlık $\pm$ standart sapma değerlerinden yararlanıldı. Sağlıklı kontrol (G1) grubu dışında ki gruplara diyabet oluşturmak için uygulanan STZ' den sonra kilo kaybı gözlemlendi. Bu kilo kayıpları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5.1. bütün diyabet gruplarında $p<0,05$). Tüm grupların 1. ve 8. Hafta sonunda ağırlıklarının karşılaştırılması Tablo 5.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Grupların 1. ve 8. hafta sonunda ağırlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	Hafta	Ortalama±SS	P ^a
Sağlıklı kontrol	1	450,28±44,11	p= 0,971
	8	449,57±26,41	
DM	1	496,43±24,62	p<0,001*
	8	299,57±20,57	
DM+Metformin	1	448,28 ±21,94	p<0,001*
	8	345,42±36,08	
DM+Gliklazit	1	451,28 ± 38,25	p=0,003*
	8	341,85±63,72	
DM+Kurkumin	1	443,85 ±19,92	p<0,001*
	8	364,57±28,52	

P^a: Sürekli değişken için ikili grup karşılaştırmaları *: p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi (Student t testi) SS: Standart sapma

5.2.Asprosin düzeyi

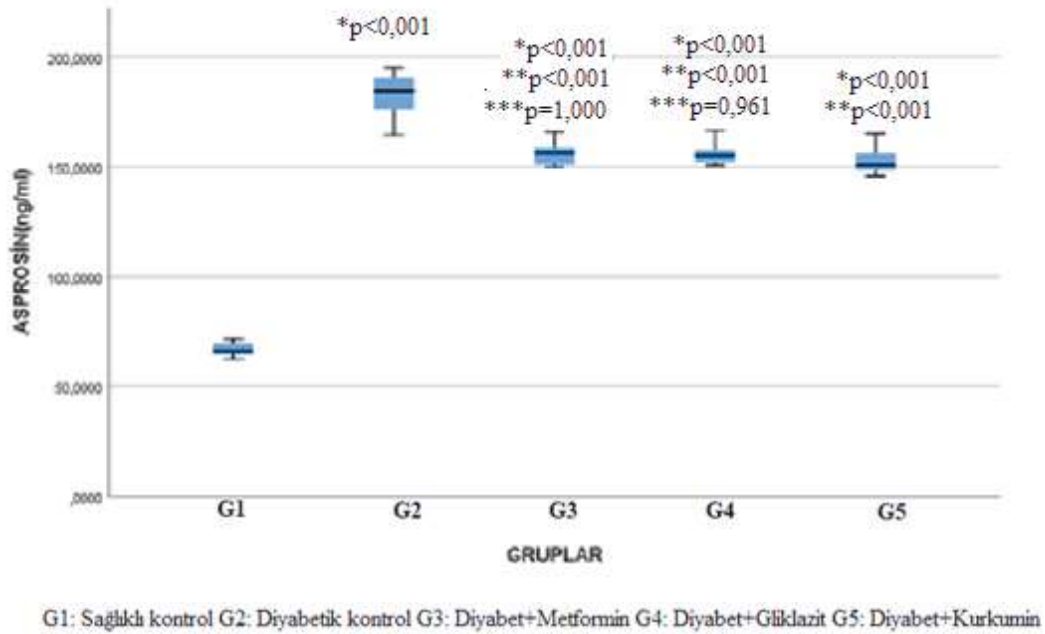
Tablo 5.2. Gruplar arasında asprosin düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup	Ort+SS	Min-Max	ANOVA P ^β	Tukey HSD P ^α
Asprosin	1	67,46±5,17	62,14-77,14	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	182,35±11,11	164,29-195,00		1&3 ► p<0,001
	3	153,08 ±11,39	130,00-165,71		1&4 ► p<0,001
	4	156,01±5,60	150,64-166,43		1&5 ► p<0,001
	5	152,96±7,11	145,71-165,00		2&3 ► p<0,001
					2&4 ► p<0,001
					2&5 ► p<0,001
					3&4 ► p=0,966
					3&5 ► p=1,000
					4&5 ► p=0,961

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi. G1: Sağlıklı kontrol G2: Diyabetik kontrol G3: Diyabet+Metformin G4: Diyabet+Gliklazit G5: Diyabet+Kurkumin

Tablo 5.2.'de Sıçanların serumlarında ELISA yöntemi ile bakılan asprosin ortalama±standart sapma düzeyleri sırası ile; sağlıklı kontrol grubunda (Grup 1)

67,46±5,17, diyabetik kontrol grubunda (Grup 2) 182,35±11,11, diyabet+metformin grubunda (Grup 2) 153,08 ±11,39, diyabet+gliklazit grubunda (Grup 4) 156,01±5,60 ve diyabet+kurkumin grubunda (Grup 5) 152,96±7,11 olarak bulundu (Şekil 5.2.). Toplu olarak gruplar arası asporsin düzeyi farklılıkları ANOVA test sonucuna göre anlamlılık vardı (P <0,001). Gruplar arası karşılaştırmalarda (Şekil 5.2.); asporsin düzeyi diyabet kontrol grubunda tüm gruplardan anlamlı oranda daha yüksek bulundu (p<0,001). Metformin verilen diyabetik sıçan grubunda (p<0,001) ve gliklazit verilen sıçanlarda (p<0,001) da diyabetik kontrol grubuna göre asporsin düzeyi anlamlı oranda daha düşük bulundu. Buna karşın metformin ve gliklazit verilen diyabetik sıçanlardaki asporsin düzeyleri benzerdi ve arada anlamlı bir fark yoktu (p=0,966). Kurkumin verilen diyabetik sıçalarda asporsin düzeyi başka ilaç verilmeyen diyabetik sıçalara göre anlamlı oranda daha düşük bulundu (P <0,001). Buna karşılık, kurkumin verilen diyabetik sıçanların serum asporsin düzeyi, hem metformin verilen (p=1,000) ile hem de gliklazit verilen diyabetik sıçanların ki (p=0,961) ile benzer bulundu.



Şekil 5.2. Gruplar arasında serum asporsin düzeylerinin karşılaştırılması.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***DM+Kürkumin ile karşılaştırıldığında

5.3. Açlık Kan İnsülin, Açlık Kan Glikoz ve HOMA-IR düzeyleri

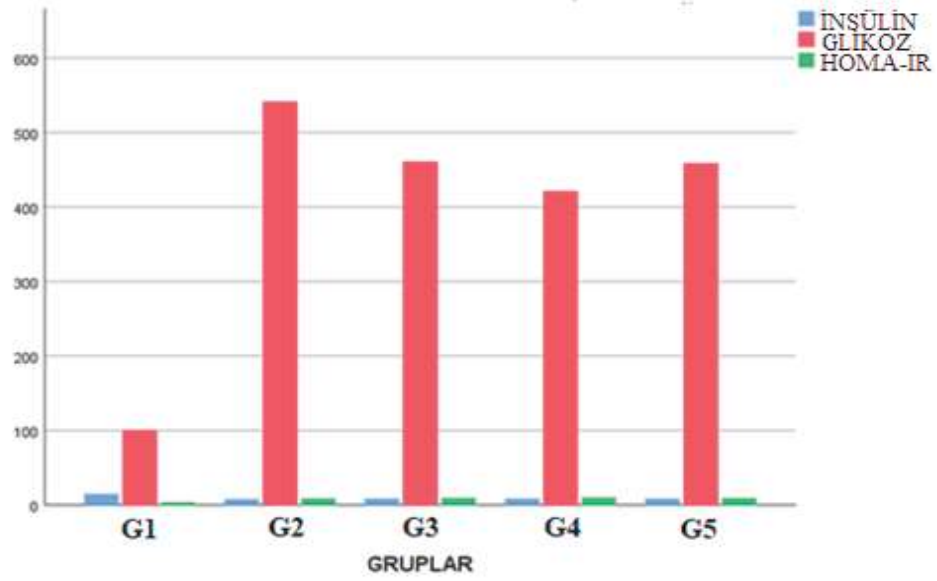
Tablo 5.3. Gruplar arasında insülin, glikoz ve HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup	Ort±SS	Min-Max	ANOVA p ^β	Tukey HSD p ^α
İnsülin (µu/ml)	1	14,77±0,65	13,6-15,5	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	7,66±0,54	7,1-8,8		1&3 ► p<0,001
	3	8,48±0,85	7,4-9,6		1&4 ► p<0,001
	4	8,58±0,75	7,4-9,7		1&5 ► p<0,001
	5	8,24±0,66	7,4-9,2		2&3 ► p=0,198
					2&4 ► p=0,119
					2&5 ► p=0,119
					3&4 ► p=0,999
					3&5 ► p=0,965
					4&5 ► p=0,887
Glikoz (mg/dL)	1	100,29±9,34	87-116	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	541,29±21,27	519-574		1&3 ► p<0,001
	3	460,71±47,44	409-549		1&4 ► p<0,001
	4	421,29±10,63	405-435		1&5 ► p<0,001
	5	458,43±19,69	434-496		2&3 ► p<0,001
					2&4 ► p<0,001
					2&5 ► p<0,001
					3&4 ► p=0,053
					3&5 ► p=1,000
					4&5 ► p=0,076
HOMA-IR	1	3,66 ±0,37	3,17-4,21	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	8,92±0,72	7,78-9,82		1&3 ► p<0,001
	3	9,63±1,16	7,47-10,99		1&4 ► p<0,001
	4	10,22±0,61	9,52-11,27		1&5 ► p<0,001
	5	9,32±0,69	8,31-10,19		2&3 ► p=0,418
					2&4 ► p=0,024
					2&5 ► p=0,863
					3&4 ► p=0,600
					3&5 ► p=0,935
					4&5 ► p=0,197

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi

Çalışmamızda sıçanların tüm gruplarda insülin, glikoz ve HOMA-IR düzeylerinin ortalama±standart sapmaları ve minimum-maksimum değerleri çalışıldı (Tablo 5.3., Şekil 5.3.). Sıçanların insülin düzeyleri; grup 1’de $14,77 \pm 0,65$, grup 2’de $7,66 \pm 0,54$, grup 3’de $8,48 \pm 0,85$, grup 4’de $8,58 \pm 0,75$ ve grup 5’de $8,24 \pm 0,66$ $\mu\text{u/ml}$ idi. ANOVA test sonucuna göre gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için yapılan Tukey test sonucuna göre gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; insülin ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p < 0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1)’göre insülin düzeyi belirgin düşük bulundu (her üç grupta da $p < 0,001$). Metformin, gliklazit ve kurkuminin diyabetik sıçanlarda insülin düzeyini artırmış olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile; $p=0,198$, $p=0,119$ ve $p=0,119$). Kurkumin verilen sıçanların insülin düzeyi, metformin ve gliklazit verilen gruplar ile karşılaştırıldığında ortalama düzeyleri benzerdi (sırası ile; $p=0,965$, $p=0,887$). Aynı şekilde metformin ve gliklazit gruplarının insülin düzeyleri de istatistiksel olarak benzerdi ve istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı ($p=0,999$).

Grupların kan glikoz düzeyleri; grup 1’de $100,29 \pm 9,34$, grup 2’de $541,29 \pm 21,27$, grup 3’de $460,71 \pm 47,44$, grup 4’de $421,29 \pm 10,63$ ve grup 5’de $458,43 \pm 19,69$ mg/dl idi. Grupların kan glikoz düzeylerinin ortlaması bakımından tek yönlü ANOVA testi sonuçlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Şekil 5.3., $p < 0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için yapılan Tukey test sonucuna göre gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında; diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) grubunda diyabetik kontrol grubu (grup 2)’na göre kan glikoz düzeyin istatistiksel olarak daha düşük olduğunu gözlemledik (Tablo 5.3.; her üç karşılaştırma için $p < 0,001$). Kurkumin verilen sıçanlarda kan glikoz düzeyleri, diyabet +metformin grubu (grup 3) ve diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ile karşılaştırıldığında istatistiksel sonuçları benzerdi (Tablo 5.3.; sırası ile $p=1,000$ ve $p=0,076$). Benzer olarak diyabet+metformin grubu (grup 3) ve diyabet+gliklazit grubu (grup 4)’nun kan glikoz düzeyleri benzerdi ve aralarında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı ($p=0,053$).



G1: Sağlıklı kontrol G2: Diyabetik kontrol G3: Diyabet+Metformin G4: Diyabet+Gliklazit
G5: Diyabet+Kurkumin

Şekil 5.3. Açlık kan glikoz, insülin ve HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması.

Sıçanların HOMA-IR düzeyleri; grup 1’de $3,66 \pm 0,37$, grup 2’de $8,92 \pm 0,72$, grup 3’de $9,63 \pm 1,16$, grup 4’de $10,22 \pm 0,61$ ve grup 5’de $9,32 \pm 0,69$ idi. ANOVA test sonucuna göre gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için yapılan Tukey test sonucuna göre gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; HOMA-IR ortalama düzeyi, diyabetik kontrol grubunda (grup 2) sağlıklı kontrol grubuna (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1)’göre HOMA-IR düzeyin belirgin yüksek bulundu (Tablo 5.3.; her üç grupta da $p < 0,001$). Gliklazit verilen diyabetik sıçan grubunun (grup 4) HOMA-IR ortalama düzeyi diyabetik kontrol sıçan grubunun (grup 2) ortalamasına göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p = 0,024$). Buna karşın metformin (grup 3) ve kurkuminin (grup 5) verildiği diyabetik sıçanlarda HOMA-IR düzeyi, ilaç verilmeyen diyabetik sıçanlara göre artırmış olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5.3.; sırası ile $p = 0,418$ ve $p = 0,863$). Kurkumin verilen sıçanların HOMA-IR düzeyi, metformin ve gliklazit verilen gruplar ile karşılaştırıldığında ortalama düzeyleri benzerdi (Tablo 5.3.; sırası ile $p = 0,936$, $p = 0,197$). Yine HOMA-IR düzeyi metformin ve gliklazit verilen

diyabetik sıçan gruplarının ikisinde de benzerdi ve istatistiksel bir anlamlılık yoktu ($p=0,600$).

5.4. Karaciğer Dokusunda Enzim Düzeyleri

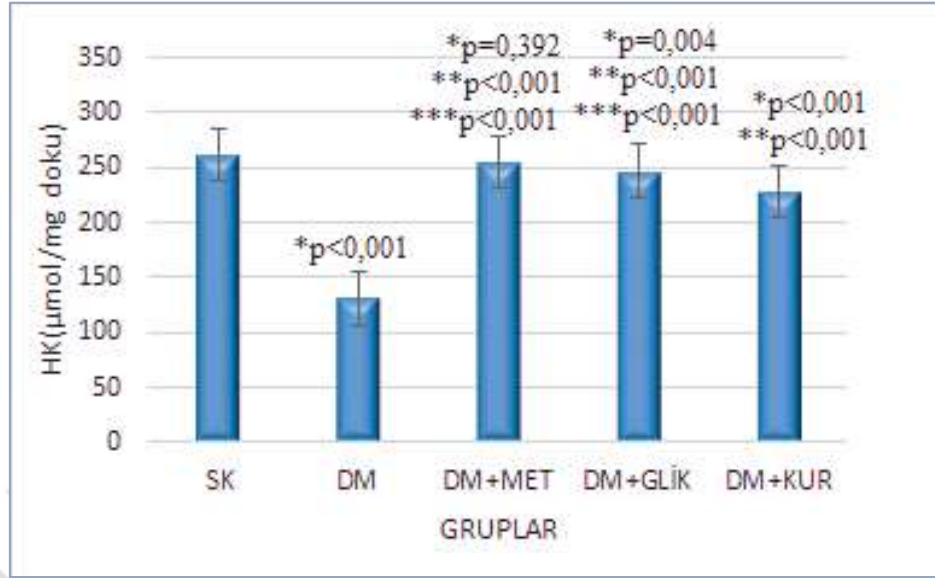
Hekzokinaz (HK) Düzeyi

Tablo 5.4. Gruplar arasında karaciğer HK düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort±SS	Min-Max	ANOVA p^B	Tukey HSD p^A
HK ($\mu\text{mol /mg doku}$)	1	262,10±7,76	248,64-270,34	$p<0,001$	1&2▶ $p<0,001$
	2	130,94±8,04	124,43-148,19		1&3▶ $p=0,392$
	3	255,11±6,22	249,36-267,29		1&4▶ $p=0,004$
	4	246,72±3,27	241,93-251,32		1&5▶ $p<0,001$
	5	227,71±9,46	210,35-238,54		2&3▶ $p<0,001$
					2&4▶ $p<0,001$
					2&5▶ $p<0,001$
					3&4▶ $p=0,221$
					3&5▶ $p<0,001$
					4&5▶ $p<0,001$

P^A Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark $p<0,05$ düzeyinde anlamlıdır), P^B : tek yönlü Anova testi. HK: Hekzokinaz

Sıçanların karaciğer doku HK ortalama düzeyleri Tablo 5.4.'te gösterilmiştir. Hekzokinaz ortama düzeyi; sağlıklı kontrol grubunda 262,10±7,76, diyabetik kontrol grubunda 130,94±8,04, diyabet+metformin grubunda 255,11±6,22, diyabet+gliklazit grubunda 246,72±3,27 ve diyabet+kurkumin grubunda 227,71±9,46 bulundu (Şekil 5.4. ve Şekil 5.8.). ANOVA test sonucuna göre gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için yapılan Tukey test sonucuna göre gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; HK ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0,001$). Diyabet oluşturulan sıçanlar ile karşılaştırıldığında; diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında HK düzeyi anlamlı oranda artmış bulundu (Tablo 5.4.; her üç karşılaştırma için $p < 0,001$).



Şekil 5.4. Karaciğer HK düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***DM+Kurkumin ile karşılaştırıldığında

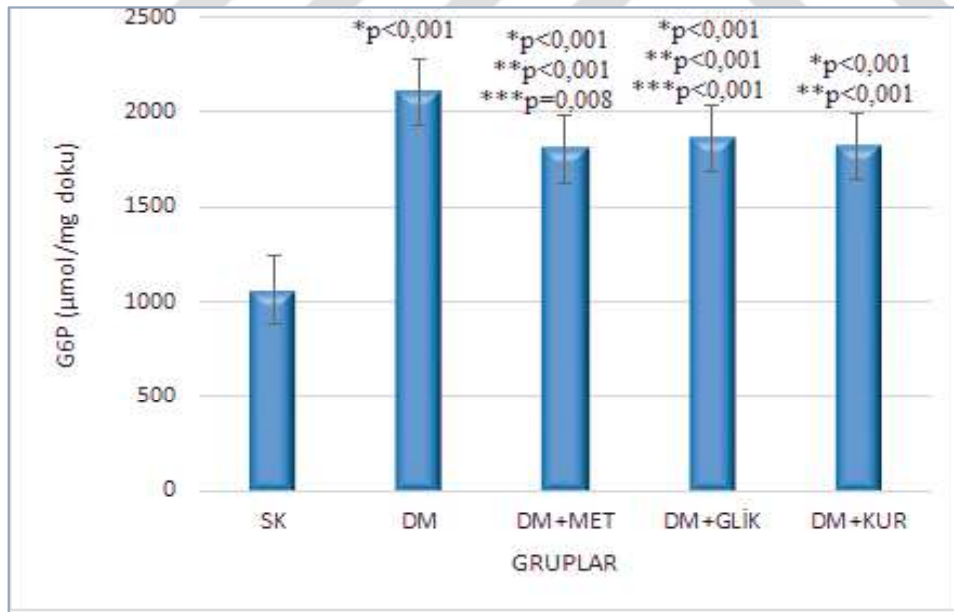
Glukoz 6 Fosfat Düzeyi

Tablo 5.5. Gruplar arasında karaciğer G6P düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort±SS	Min-Max	ANOVA p ^β	Tukey HSD p ^α
G6P (μmol /mg dokü)	1	1064,43±3,22	1059,82-1069,63	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	2103,85±1,67	2100,95-2105,76		1&3 ► p<0,001
	3	1804,73±0,74	1804,03-1806,11		1&4 ► p<0,001
	4	1865,04±8,39	1850,91-1875,47		1&5 ► p<0,001
	5	1821,08±16,39	1803,36-1836,49		2&3 ► p<0,001
					3&4 ► p<0,001
					3&5 ► p=0,008
					4&5 ► p<0,001

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi. G6P: Glukoz 6 Fosfat

Sıçanların karaciğer doku G6P ortalama düzeyleri Tablo 5.5.'te gösterilmiştir. Sıçanların G6P düzeyleri; sağlıklı kontrol grubunda $1064,43 \pm 3,22$, diyabetik kontrol grubunda $2103,85 \pm 1,67$, diyabet+metformin grubunda $1804,73 \pm 0,74$, diyabet+gliklazit grubunda $1865,04 \pm 8,39$ ve diyabet+kurkumin grubunda $1821,08 \pm 16,39$ bulundu (Şekil 5.5. ve Şekil 5.8.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Çoklu karşılaştırmalara göre gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; G6P ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1)'göre G6P düzeyi belirgin olarak yüksekti (her üç karşılaştırma için $p < 0,001$). Yine metformin (grup 3), gliklazit (grup 4) ve kurkumin (grup 5) verilen diyabetik sıçanlarda G6P ortalama düzeyi diyabet oluşturulan ve ilaç verilmeyen sıçanların (grup 2) ortalamasına göre anlamlı oranda düşük bulundu (her üç karşılaştırma için $p < 0,001$).



Şekil 5.5. Karaciğer G6P düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***DM+Kürkumin ile karşılaştırıldığında

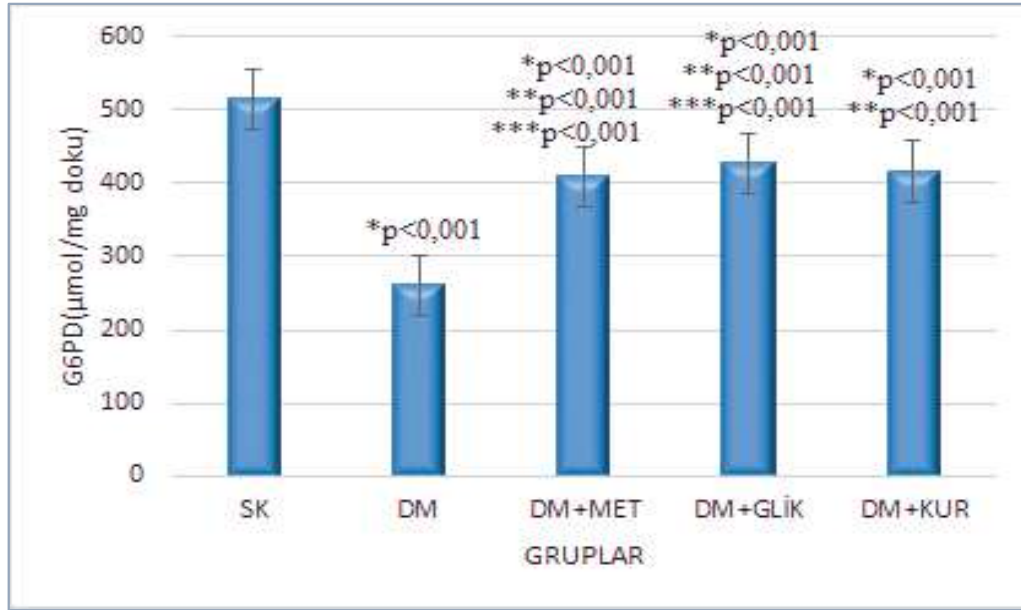
Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Düzeyi

Tablo 5.6. Gruplar arasında karaciğer G6PD düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort+SS	Min-Max	ANOVA p ^β	Tukey HSD p ^α
G6PD (μmol/mgdoku)	1	514,77±2,72	510,96-519,74	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	260,72±1,69	258,16-262,86		1&3 ► p<0,001
	3	409,07±0,37	408,29-409,46		1&4 ► p<0,001
	4	427,26±1,07	425,54-428,39		1&5 ► p<0,001
	5	416,12±1,18	414,20-417,93		2&3 ► p<0,001
					2&4 ► p<0,001
					2&5 ► p<0,001
					3&4 ► p<0,001
					3&5 ► p<0,001
					4&5 ► p<0,001

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi. G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

Sıçanların karaciğer doku G6PD ortalama düzeyleri Tablo 5.6.'da gösterilmiştir. Sıçanların karaciğer doku G6PD düzeyleri; sağlıklı kontrol grubunda 514,77±2,72, diyabetik kontrol grubunda 260,72±1,69, diyabet+metformin grubunda 409,07±0,37, diyabet+gliklazit grubunda 427,26±1,07 ve diyabet+kurkumin grubunda 416,12±1,18 bulundu (şekil 5.6. ve Şekil 5.8.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu (p<0,001). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; G6PD ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu (p<0,001). Diyabet +metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1)'göre G6PD düzeyin belirgin düşük bulundu (Tablo 5.6.; her üç karşılaştırma için p <0,001). Buna karşın, Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin grubu (grup 5) sıçanlarında diyabet oluşturulan sıçanlara (grup 2) göre G6PD ortalama düzeyi anlamlı oranda yüksek bulundu (her üç karşılaştırma için p <0,001).



Şekil 5.6. Karaciğer G6PD düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***Kurkumin ile karşılaştırıldığında

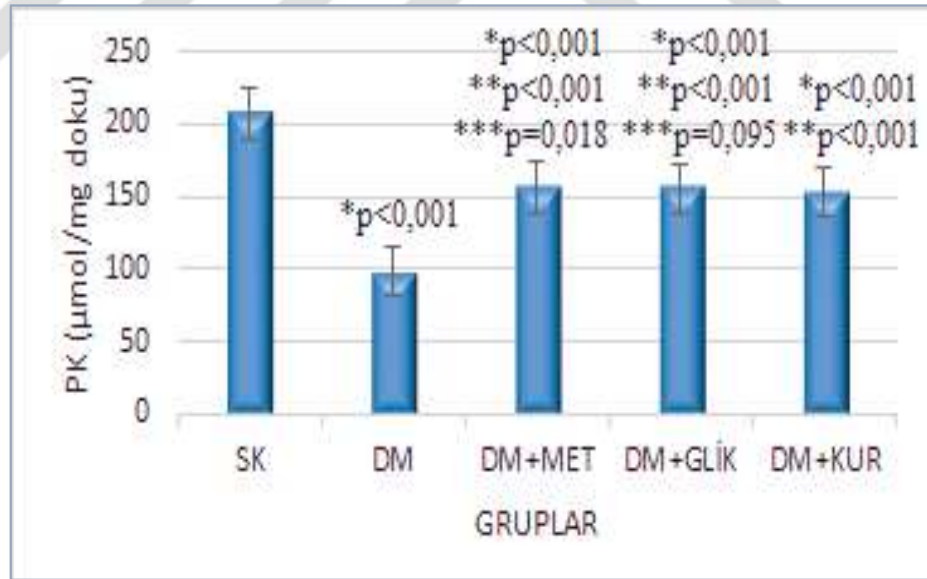
Piruvat Kinaz (PK) Düzeyi

Tablo 5.7. Gruplar arasında karaciğer PK düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort+SS	Min-Max	ANOVA p ^β	Tukey HSD p ^α
PK (μmol /mg doku)	1	207,13±1,87	204,52-208,97	p<0,001	1&2▶p<0,001
	2	98,17±0,91	96,63-99,42		1&3▶p<0,001
	3	156,32±1,38	153,77-158,39		1&4▶p<0,001
	4	155,59±3,01	151,78-159,65		1&5▶p<0,001
	5	152,98±1,51	150,66-155,46		2&3▶p<0,001
					2&4▶p<0,001
					2&5▶p<0,001
					3&4▶p=0,949
					3&5▶p=0,018
					4&5▶p=0,095

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi., PK: Piruvat Kinaz

Sıçanların karaciğer doku PK ortalama düzeyleri Tablo 5.7.'de gösterilmiştir. Sıçanların PK düzeyleri; sağlıklı kontrol grubunda $207,13 \pm 1,87$, diyabetik kontrol grubunda $98,17 \pm 0,91$, diyabet+metformin grubunda $156,32 \pm 1,38$, diyabet+gliklazit grubunda $155,59 \pm 3,01$ ve diyabet+kurkumin grubunda $152,98 \pm 1,51$ bulundu (Şekil 5.7 ve Şekil 5.8.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; PK ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmüş bulundu ($p < 0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) grubularında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1) göre PK düzeyin belirgin düşük bulundu (her üç karşılaştırma için $p < 0,001$). Buna karşın, Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında diyabet oluşturulan sıçanlara (grup 2) göre PK ortalama düzeyi anlamlı oranda yüksek bulundu (her üç karşılaştırma için $p < 0,001$).

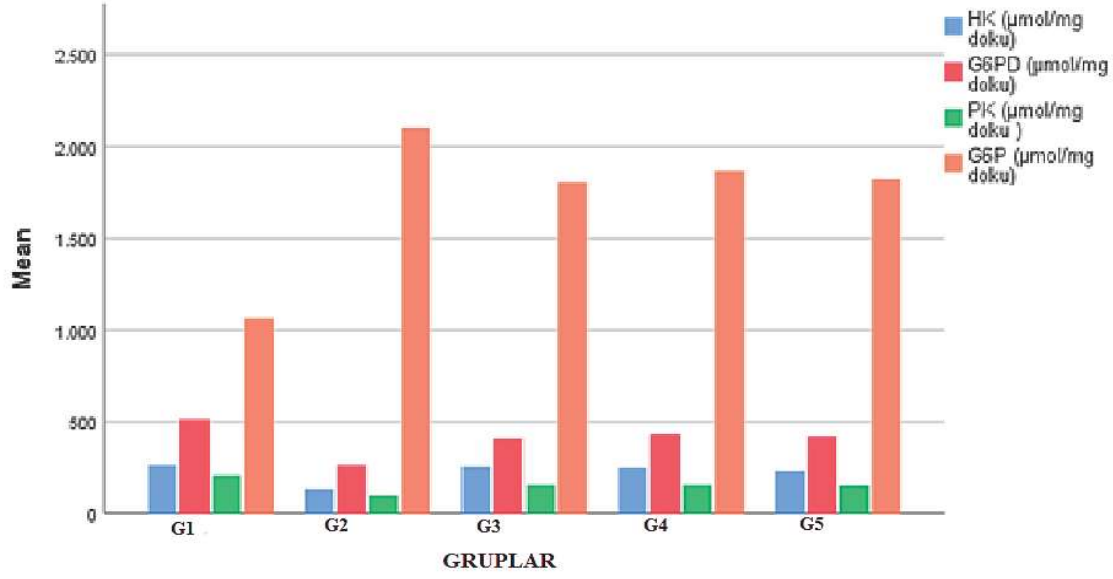


Şekil 5.7. Karaciğer PK düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***DM+Kurkumin ile karşılaştırıldığında



G1: Sağlıklı kontrol G2: Diyabetik kontrol G3: Diyabet+Metformin G4: Diyabet+Glüklaizit G5: Diyabet+Kurkumin

Şekil 5.8. Karaciğer dokusunda çalışılan enzim düzeylerinin karşılaştırılması.
HK: Hekzokinaz, G6P: Glukoz 6 Fosfat, G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz, PK: Piruvat Kinaz

5.5. Serum Enzim Düzeyleri

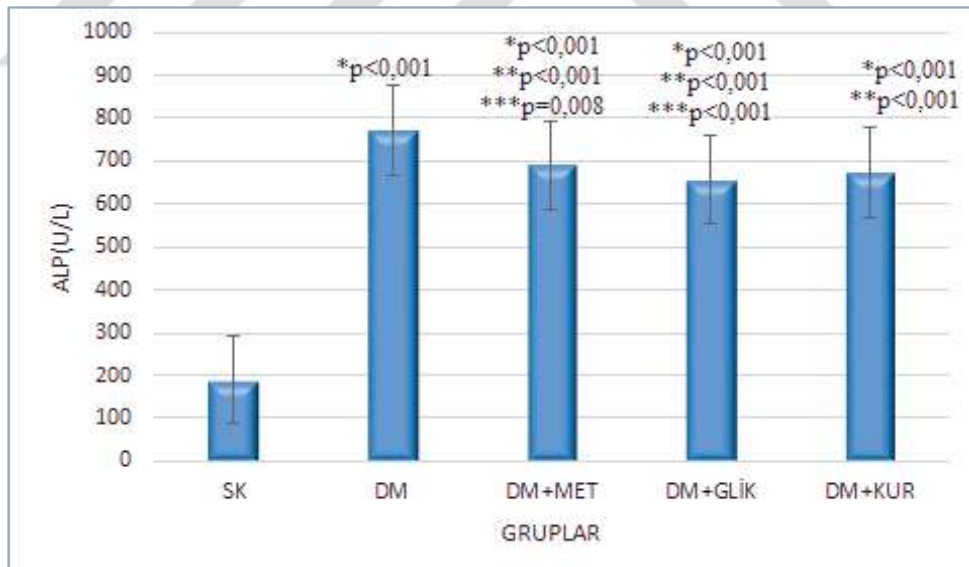
Alkalen Fosfataz (ALP) Düzeyleri:

Tablo 5.8. Gruplar arasında ALP düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort+SS	Min-Max	ANOVA p ^β	Tukey HSD p ^α
ALP(U/L)	1	189,29±7,48	176-198	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	771,43±104,01	648-893		1&3 ► p<0,001
	3	691,00±7,39	675-698		1&4 ► p<0,001
	4	657,29±40,47	611-742		1&5 ► p<0,001
	5	674,57±52,09	621-770		2&3 ► p<0,001
					2&4 ► p<0,001
					2&5 ► p<0,001
					3&4 ► p<0,001
					3&5 ► p=0,008
					4&5 ► p<0,001

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi ALP: Alkalen fosfataz

Sıçanların serum ALP ortalama düzeyleri Tablo 5.8.'de gösterilmiştir. Sıçanların serum ALP düzeyleri; sağlıklı kontrol grubunda $189,29 \pm 7,48$, diyabetik kontrol grubunda $771,43 \pm 104,01$, diyabet+metformin grubunda $691,00 \pm 7,39$, diyabet+gliklazit grubunda $657,29 \pm 40,47$ ve diyabet+kurkumin grubunda $674,57 \pm 52,09$ bulundu (Şekil 5.9., Şekil 5.13. ve Tablo 5.8.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Çoklu karşılaştırma bakımından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; ALP ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1)'göre ALP düzeyin belirgin yüksekti (her üç karşılaştırma için $p < 0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında diyabet oluşturulan sıçan grubuna (grup 2)'göre ALP düzeyin belirgin düşük bulundu (Tablo 5.8.; her üç karşılaştırma için $p < 0,001$).



Şekil 5.9. ALP düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***DM+Kurkumin ile karşılaştırıldığında

Alanin Aminotransferaz (ALT) Düzeyleri:

Tablo 5.9. Gruplar arasında ALT düzeylerinin karşılaştırılması

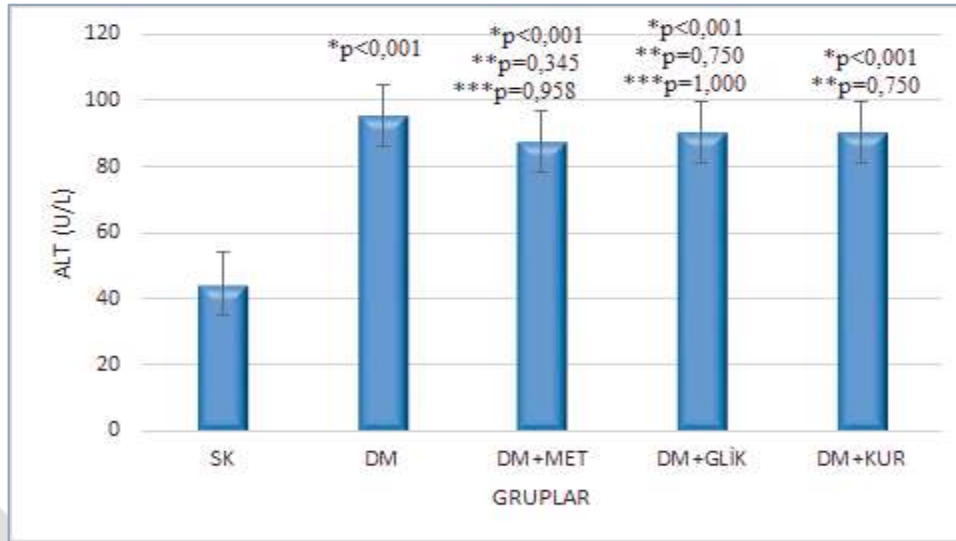
Parametreler	Gruplar	Ort+SS	Min-Max	ANOVA P ^β	Tukey HSD P ^α
ALT(U/L)	1	44,71±4,82	39-52	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	95,29±9,23	86-113		1&3 ► p<0,001
	3	87,43±5,59	79-95		1&4 ► p<0,001
	4	90,29±6,87	79-99		1&5 ► p<0,001
	5	90,29±10,77	79-111		2&3 ► p=0,345
					2&4 ► p=0,750
					2&5 ► p=0,750
					3&4 ► p=0,958
					3&5 ► p=0,958
					4&5 ► p=1,000

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi ALT: Alanin aminotransferaz

Sıçanların serum ALT ortalama düzeyleri Tablo 5.9.'da gösterilmiştir. Sıçanların serum ALT düzeyleri; sağlıklı kontrol grubunda 44,71±4,82, diyabetik kontrol grubunda 95,29±9,23, diyabet+metformin grubunda 87,43±5,59, diyabet+gliklazit grubunda 90,29±6,87 ve diyabet+kurkumin grubunda 90,29±10,77 bulundu (Şekil 5.10. ve Şekil 5.13.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu (p<0,001). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; ALT ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (p<0,001). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1) göre ALT düzeyin belirgin yüksek bulundu (Tablo 5.9.; her üç karşılaştırma için p <0,001).

Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarının, ALT düzeyleri diyabetik kontrol grubuna (grup 2) oranla sonuçları arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (Tablo 5.9.; sırası ile p=0,345 ve p=0,750 p=0,750). Buna ek olarak diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+ gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarının ALT

ortalama düzeylerinin istiksel olarak birbirlerine üstünlükleri yoktu ve sonuçları benzerdi (Tablo 5.9; sırası ile $p=0,958$, $p=0,958$ ve $p=1,000$).



Şekil 5.10. ALT düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***Kurkumin ile karşılaştırıldığında

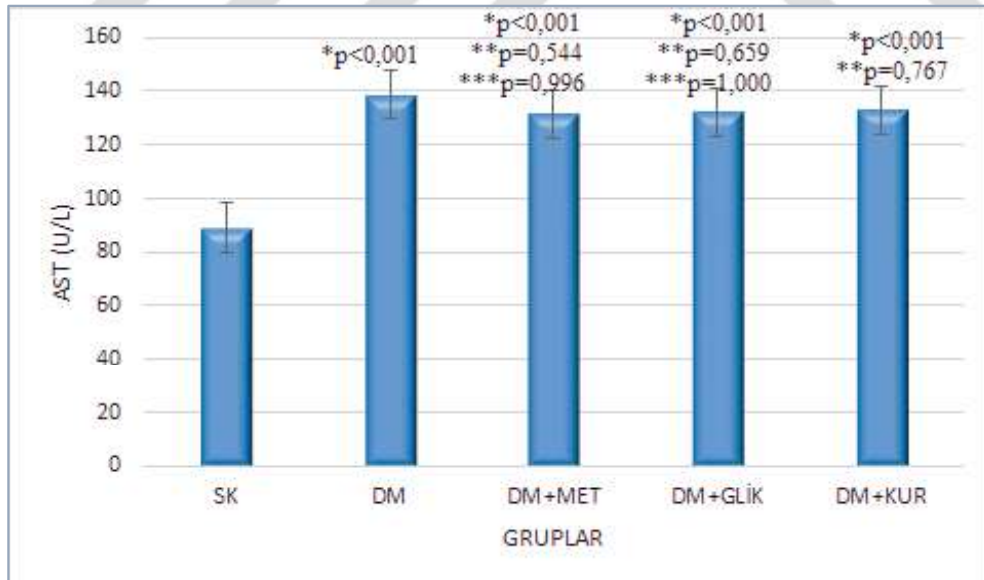
Aspartat Aminotransferaz (AST) Düzeyleri:

Tablo 5.10. Gruplar arasında AST düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort+SS	Min-Max	ANOVA p^{β}	Tukey HSD p^{α}
AST(U/L)	1	89,14±6,57	78-97	$p < 0,001$	1&2 ► $p < 0,001$
	2	138,57±11,44	123-152		1&3 ► $p < 0,001$
	3	131,43±8,12	122-146		1&4 ► $p < 0,001$
	4	132,29±10,05	122-148		1&5 ► $p < 0,001$
	5	133,14±5,87	127-143		2&3 ► $p = 0,544$
					2&4 ► $p = 0,659$
					2&5 ► $p = 0,767$
					3&4 ► $p = 1,000$
					3&5 ► $p = 0,996$
					4&5 ► $p = 1,000$

P^{α} Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır), P^{β} : tek yönlü Anova testi AST: Aspartat Aminotransferaz

Sıçanların serum AST ortalama düzeyleri Tablo 5.10'te gösterilmiştir. Sıçanların serum AST düzeyleri; sağlıklı kontrol grubunda $89,14 \pm 6,57$, diyabetik kontrol grubunda $138,57 \pm 11,44$, diyabet+metformin grubunda $131,43 \pm 8,12$, diyabet+gliklazit grubunda $132,29 \pm 10,05$ ve diyabet+kurkumin grubunda $133,14 \pm 5,87$ bulundu (Şekil 5.11. ve Şekil 5.13). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; AST ortalama düzeyi, diyabetik kontrol grubunun da (grup 2) sağlıklı kontrol grubuna (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$). AST düzeyi diyabet oluşturulan ve ilaç verilmeyen diyabetik kontrol grubu (grup 2) ile, diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin grubu (grup 5) ile karşılaştırıldığında istatistiksel sonuçları benzer bulundu (Tablo 5.10.; sırası ile $p = 0,544$ ve $p = 0,659$ $p = 0,767$). Buna ek olarak Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+ gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarının AST ortalama düzeylerinin istiksel olarak birbirlerine üstünlükleri yoktu ve sonuçları benzer bulundu (Tablo 5.10.; sırası ile $p = 1,000$, $p = 0,996$ ve $p = 1,000$).



Şekil 5.11. AST düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***Kurkumin ile karşılaştırıldığında

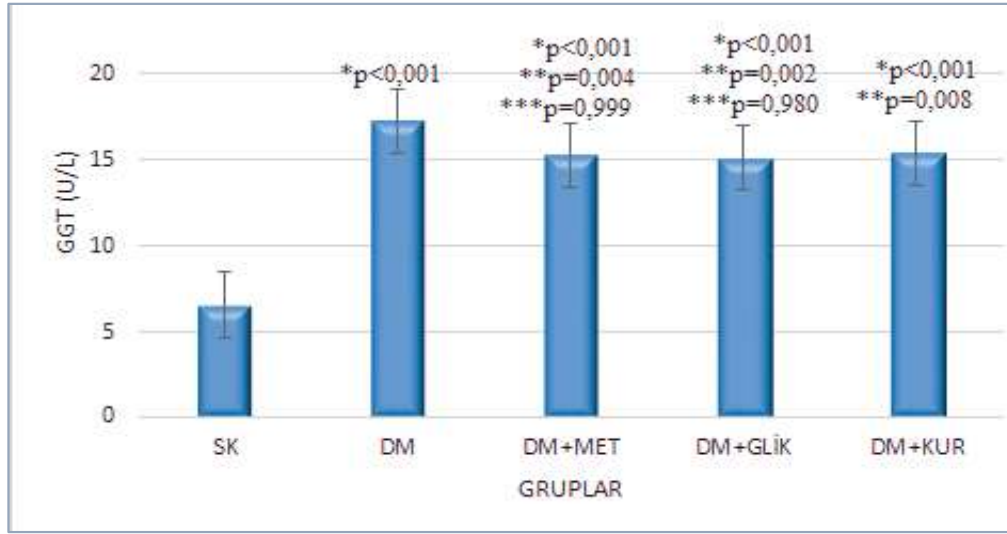
Gama Glutamil Transferaz (GGT) Düzeyleri:

Tablo 5.11. Gruplar arasında GGT düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort±SS	Min-Max	ANOVA p ^β	Tukey HSD p ^α
GGT(U/L)	1	6,57±1,51	5-9	p<0,001	1&2▶p<0,001
	2	17,29±0,76	16-18		1&3▶p<0,001
	3	15,29±0,95	14-16		1&4▶p<0,001
	4	15,14±0,69	14-16		1&5▶p<0,001
	5	15,43±0,54	15-16		2&3▶p=0,004
					2&4▶p=0,002
					2&5▶p=0,008
					3&4▶p=0,999
					3&5▶p=0,999
					4&5▶p=0,980

P^α Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^β: tek yönlü Anova testi. GGT: Gama Glutamil Transferaz

Sıçanların serum GGT ortalama düzeyleri Tablo 5.11.'de gösterilmiştir. Sıçanların serum GGT düzeyleri; sağlıklı kontrol grubunda 6,57±1,51, diyabetik kontrol grubunda 17,29±0,76, diyabet+metformin grubunda 15,29±0,95, diyabet+gliklazit grubunda 15,14±0,69 ve diyabet+kurkumin grubunda 15,43±0,54 bulundu (Şekil 5.12. ve Şekil 5.13.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu (p<0,001). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; GGT ortalama düzeyi, diyabetik kontrol grubunda (grup 2) sağlıklı kontrol grubuna (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p<0,001). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarının GGT düzeyleri diyabet oluşturulan ve herhangi bir ilaç verilmeyen sıçanlar (grup 2)'a göre anlamlı oranda daha yüksek bulundu ve sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5.11.; sırası ile p=0,004 ve p=0,002 p=0,008). Buna karşın ilaç verilen gruplar; diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarının GGT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 5.11.; p=0,999 p=0,999 ve p=0,980).

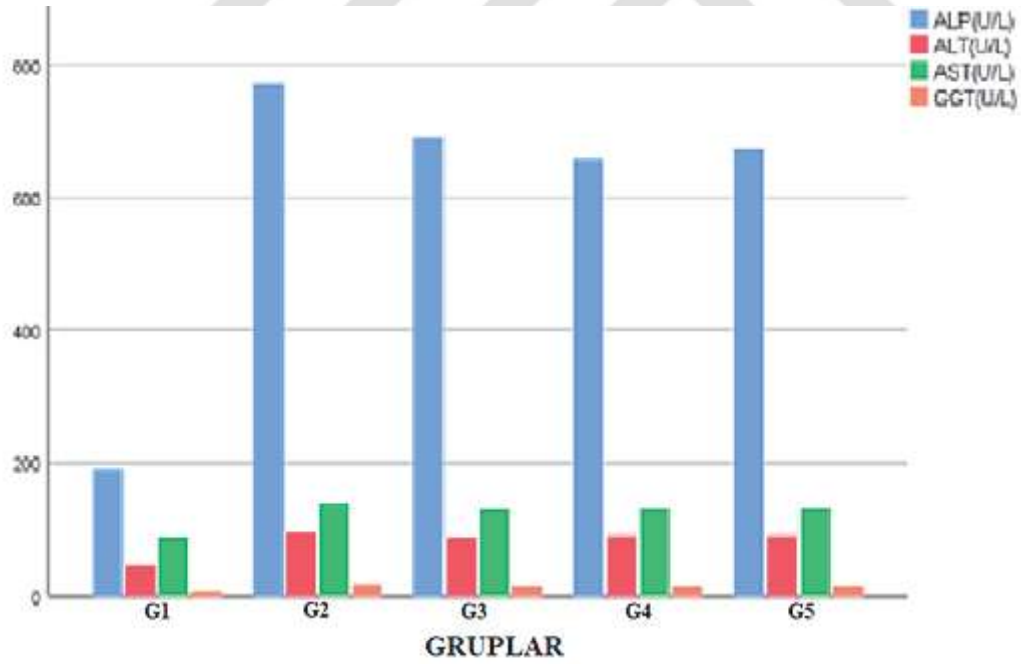


Şekil 5.12. GGT düzeyi grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DM ile karşılaştırıldığında

***Kurkumin ile karşılaştırıldığında



G1: Sağlıklı kontrol G2: Diyabetik kontrol G3: Diyabet+Metformin G4: Diyabet+Gliklazit G5: Diyabet+Kurkumin

Şekil 5.13. Serumda çalışılan enzim düzeylerinin karşılaştırılması.

5.6. Serum Lipid düzeyleri

Tablo 5.12. Gruplar arasında serum lipid düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	Ort±SS	Min-Max	ANOVA p ^β	Tukey HSD p ^α
TK (mg/dL)	1	77,29±6,10	71-85	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	95,14±4,9	89-101		1&3 ► p=0,633
	3	80,14±1,95	78-83		1&4 ► p=0,916
	4	79,00±1,29	77-81		1&5 ► p=0,149
	5	82,14±2,41	78-85		2&3 ► p<0,001
					2&4 ► p<0,001
					2&5 ► p<0,001
					3&4 ► p=0,980
					3&5 ► p=0,862
					4&5 ► p=0,546
HDL (mg/dL)	1	33,62±1,95	1,60-36,70	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	23,18±2,63	19,30-26,40		1&3 ► p<0,001
	3	26,21±1,27	24,30-28,10		1&4 ► p<0,001
	4	28,27±1,07	26,30-29,40		1&5 ► p<0,001
	5	26,28±2,07	24,20-29,90		2&3 ► p=0,040
					2&4 ► p<0,001
					2&5 ► p=0,034
					3&4 ► p=0,272
					3&5 ► p=1,000
					4&5 ► p=0,305
TG (mg/dL)	1	78,00±8,27	65-90	p<0,001	1&2 ► p<0,001
	2	100,43±11,24	84-117		1&3 ► p=0,154
	3	87,86±6,69	79-101		1&4 ► p=0,483
	4	84,86±5,37	77-91		1&5 ► p=0,366
	5	85,71±6,05	78-95		2&3 ► p=0,039
					2&4 ► p=0,007
					2&5 ► p=0,011
					3&4 ► p=0,951
					3&5 ► p=0,985
					4&5 ► p=1,000

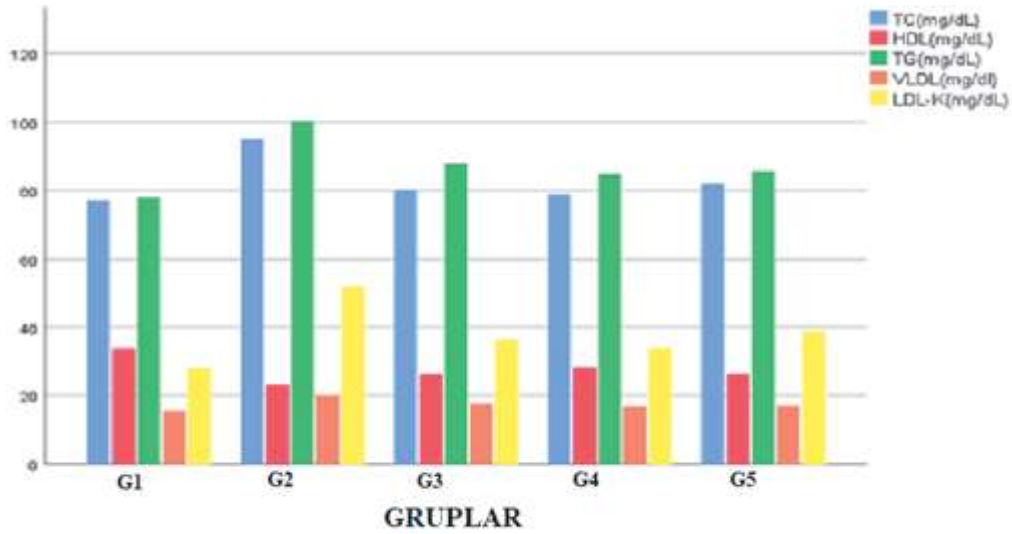
Tablo 5.12. Gruplar arasında serum lipid düzeylerinin karşılaştırılması (devamı)

VLDL (mg/dL)	1	15,60±1,65	13,0-18,0	p<0,001	1&2► p<0,001
	2	20,09±2,25	16,8-23,4		1&3► p=0,154
	3	17,57±1,34	15,8-20,2		1&4► p=0,483
	4	16,97±1,07	15,4-18,2		1&5► p=0,366
	5	17,14±1,21	15,6-19,0		2&3► p=0,039
					2&4► p=0,007
					2&5► p=0,011
					3&4► p=0,951
					3&5► p=0,985
					4&5► p=1,000
LDL-K (mg/dL)	1	28,06±6,60	20,40-35,59	p<0,001	1&2► p<0,001
	2	51,87±4,51	46,70-58,50		1&3► p=0,004
	3	36,36±1,66	33,80-38,50		1&4► p=0,079
	4	33,76±1,64	30,20-35,10		1&5► p<0,001
	5	38,71±2,99	35,40-43,60		2&3► p<0,001
					2&4► p<0,001
					2&5► p<0,001
					3&4► p=0,735
					3&5► p=0,798
					4&5► p=0,160

P^a Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi (Ortalama fark p<0,05 düzeyinde anlamlıdır), P^b: tek yönlü Anova testi TK: Total Kolesterol, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

Sıçanların serum TK, HDL VLDL, LDL-K ve TG düzeyleri Tablo 5.12.'de gösterilmiştir; grup 1 serum TK düzeyi 77,29±6,10, grup 2'nin 95,14±4,9, grup 3'nin 80,14±1,95, grup 4'ün 79,00±1,29 ve grup 5'in 82,14±2,41 bulundu (Şekil 5.14.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu (p<0,001). Çoklu karşılaştırmalar bakımından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; TK ortalama düzeyi, diyabetik kontrol grubunda (grup 2) sağlıklı kontrol grubuna (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p<0,001). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+glizit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1)'göre TK düzeyi yüksek olmasına rağmen istatistiksel sonuçları benzer bulundu (Tablo 5.12.; sırası ile p=0,633, p=0,0916 ve p=0,149). Buna

karşın, diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarında diyabet oluşturulan sıçanlara (grup 2) göre TK ortalama düzeyi anlamlı oranda düşük bulundu (her üç karşılaştırma için $p<0,001$). Ancak Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarda TK ortalama düzeyleri bakımından her birisinin diğerine bir üstünlüğü yoktu (Tablo 5.12.; sırası ile $p=0,980$, $p=0,862$ ve $p=0,546$).



G1: Sağlıklı kontrol G2: Diyabetik kontrol G3: Diyabet+Metformin G4: Diyabet+Gliklazit G5: Diyabet+Kürkumin

Şekil 5.14. Serum lipid düzeyleri grafiği. TK: Total Kolesterol, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

Sıçanların serum HDL düzeyleri; grup 1’de $33,62 \pm 1,95$, grup 2’de $23,18 \pm 2,63$, grup 3’de $26,21 \pm 1,27$, grup 4’de $28,27 \pm 1,07$ ve grup 5’de $26,28 \pm 2,07$ bulundu (Şekil 5.14.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; HDL ortalama düzeyi, diyabetik kontrol grubunda (grup 2) sağlıklı kontrol grubuna (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarında sağlıklı kontrol grubuna (grup 1)’göre HDL düzeyi belirgin düşük bulundu (her üç karşılaştırma için $p < 0,001$). Buna karşın, diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarında diyabetik kontrol grubuna

(grup 2) göre HDL ortalama düzeyi istatistiksel sonuçları anlamlı oranda yüksek bulundu (sırası ile $p=0,040$, $p<0,001$ ve $p=0,034$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubunun (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarında HDL düzeyi karşılaştırıldığında her üç grupta da düzey düşüşü benzer bulundu (Tablo 5.12.; sırası ile $p=0,0272$, $p=1,000$ ve $p=0,305$).

Sıçanların serum TG düzeyleri; grup 1’de $78,00\pm 8,27$, grup 2’de $100,43\pm 11,24$, grup 3’de $87,86\pm 6,69$, grup 4’de $84,86\pm 5,37$ ve grup 5’de $85,71\pm 6,05$ bulundu (Şekil 5.14.). Gruplar arası farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; TG ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan grupta (grup 2) sağlıklı gruba (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,05$, Tablo 5.12.). Başka ilaç verilmeyen diyabetik kontrol grubuna oranla kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda serum TG düzeyi anlamlı oranda düşmüş bulundu ($p=0,011$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) grubunda TG düzeyi karşılaştırıldığında her üç grupta da TG düzey düşüşü benzer bulundu (Tablo 5.12.; sırası ile $p=0,951$, $p=0,985$ ve $p=1,000$).

Sıçanların serum VLDL düzeyleri; grup 1’de $15,60\pm 1,65$, grup 2’de $20,09\pm 2,25$, grup 3’de $17,57\pm 1,34$, grup 4’de $16,97\pm 1,07$ ve grup 5’de $17,14\pm 1,21$ bulundu (Şekil 5.14.). Gruplar arası farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; VLDL ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,001$). Kurkumin verilen sıçanlarda (grup 5) serum VLDL düzeyleri ortalaması diyabet oluşturulup ilaç verilmeyen (grup 2) sıçanlara göre anlamlı oranda düşmüş bulundu ($p=0,011$).

Sıçanların serum LDL-K düzeyleri; grup 1’de $28,06\pm 6,60$, grup 2’de $51,87\pm 4,51$, grup 3’de $36,36\pm 1,66$, grup 4’de $33,76\pm 1,64$ ve grup 5’de $38,71\pm 2,99$ bulundu (Şekil 5.14.). Gruplar arası farklar anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çoklu karşılaştırmalar için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; LDL-K ortalama düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda (grup 2) sağlıklı sıçanlara (grup 1) oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3) ve kurkumin grubunun (grup 5) LDL-K düzeyi istatistiksel sonuçları sağlıklı kontrol

grubuna (grup 1)'göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,004$ ve $p < 0,001$). Buna karşın, diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubu (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) sıçanlarında diyabet oluşturulan sıçanlara (grup 2) göre LDL-K düzeyi anlamlı oranda düşük bulundu (her üç karşılaştırma için $p < 0,001$). Diyabet+metformin grubu (grup 3), diyabet+gliklazit grubunun (grup 4) ve diyabet+kurkumin (grup 5) gruplarında TGL düzeyi karşılaştırıldığında her üç grubun ortalama düzeyi benzer bulundu (Tablo 5.12.; sırası ile $p=0,750$, $p=0,798$ ve $p=0,160$).

5.7. Asprosinin karaciğer enzimleri ve diyabet parametreleri ile ilişkisi

Çalışmamızda sıçanların serum asprosin düzeyi ile diğer biyokimyasal veriler arasında Pearson korelasyon testi yapıldı (Tablo 5.13.). Sıçanların serum asprosin düzeyi HOMA-IR ve kan glikoz düzeyi ile doğrusal ve anlamlı pozitif bir ilişki bulundu (Tablo 5.13.; sırası ile $R=0,874$, $p<0,001$; $R=0,976$, $p<0,001$). Buna karşın asprosinin yüksek düzeyine karşı insülinin düştüğü, yani aralarında ters bir ilişki olduğu görüldü ($R=-0,936$, $p<0,001$).

Tablo 5.13. Asprosinin karaciğer enzimleri ve diyabet parametreleri ile korelasyon ilişkisi

Parametreler	Asprosin ($p<0,001$)
	Pearson korelasyon katsayısı (R)
İnsülin	$R=-0,936$
HOMA-IR	$R= 0,874$
Glikoz	$R= 0,976$
HK	$R=-0,611$
G6PD	$R=-0,829$
PK	$R=-0,897$
ALP	$R= 0,958$
ALT	$R= 0,900$
AST	$R= 0,862$
TK	$R= 0,558$
HDL	$R=-0,826$
TG	$R= 0,594$
LDL	$R= 0,696$

P: Pearson korelasyon testine göre $p<0,05$ anlamlı. HK: Hekzokinaz, G6PDH: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz, PK: Piruvat Kinaz, ALP: Alkalen Fosfataz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, TK: Total Kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

Serum asprosin düzeyi ile karaciğer HK, G6PDH ve PK enzim düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu görüldü. Diyabet oluşturulan sıçanlarda asprosin düzeyi artarken her üç enzimin düzeyinde azalma gözlemlendi (Tablo 5.13.; sırası ile $R=-0,611$, $p<0,001$; $R=-0,829$, $p<0,001$; $R=-0,897$, $p<0,001$).

Sıçanların serum asprosin düzeyleri ile, ALP, ALT ve AST enzim düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulundu (Tablo 5.13.; sırası ile $R=0,958$, $p<0,001$; $R=0,900$, $p<0,001$ ve $R=0,862$, $p<0,001$).

Çalışmamızda ayrıca sıçanların serum asprosin düzeyi ile serum lipid düzeyleri arasında da korelasyon testi yapıldı. Buna göre sıçanların serum asprosin düzeyi ile total TK, TG ve LDL düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulundu (Tablo 5.13.; sırası ile $R=0,558$, $p<0,001$; $R=0,594$, $p<0,001$ ve $R=0,696$, $p<0,001$). Buna karşın asprosin düzeyi ile HDL düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 5.13.; $R=-0,826$, $p<0,001$).

6.TARTIŞMA

Deneysel diyabet oluşturduğumuz bu çalışmada 8 haftalık diyabet sürecinin serum asprosin düzeylerinde oluşturduğu değişiklik ve bu değişikliğin glikoz metabolizması ve diyabet parametreleriyle ilişkilerini inceledik. Ayrıca, diyabet tedavisinde kullanılan metformin ve gliklazidin etkilerini zerdeçal bitkisinden elde edilen kurkuminin olası antidiyabetik etkileriyle karşılaştırdık. Bildiğimiz kadarıyla, deneysel diyabet sürecinde asprosinin glikoz metabolizması ve diyabet parametreleriyle ilişkisi ve kurkuminin olası antidiyabetik etkilerini bir arada inceleyen bu ilk çalışmanın literatüre önemli katkısının olabileceğini düşünmekteyiz.

Deneysel diyabet modeli oluşturmak için farklı dozlarda STZ uygulanmaktadır. Bazı çalışmalarda 24, 32 ya da 50 mg/kg, bazılarında 35 mg/kg bazılarında ise 65 mg/kg gibi farklı dozlar kullanılmıştır (124-126). Yaptığımız çalışmada, sıçanların 8 hafta süreyle canlı kalabilmelerini sağlamak için uygulanacak STZ dozunu 55 mg/kg olarak tercih ettik. Diyabet oluşturmak için kilogram başına 55 mg STZ uygulaması sonucunda bütün sıçanlarda başarılı bir şekilde diyabet gelişti ve sıçanların açlık kan glikoz düzeyleri de oldukça yükseldi. Yüksek kan glikoz düzeyi diyabetin tanı ve prognozu için anahtar bir belirteçtir. Bu uygulamayla 55 mg/kg STZ dozunun böyle bir çalışma süresi için uygun bir doz olduğunu söyleyebiliriz.

Bulgularımıza göre; diyabetik sıçanlarda serum asprosin düzeyinin önemli ölçüde arttığı ve bu durumun kan şekeri, insülin düzeyi ve insülin direncini olumsuz olarak etkilediğini gördük. Ayrıca, klasik olarak diyabet tedavisinde kullanılan metformin, gliklazit ve ayrıca araştırma safhasında olan kurkumin tedavisinin önemli ölçüde kan glikozu ve insülin direncini azaltan ve insülin düzeyini artıran olumlu etkileri olduğunu gözlemledik. Bu verilerden hareketle çalışmamız, hipoglisemi gibi önemli yan etkisi olmaması ve ek olarak antienflamasyon (127,128) gibi diğer olumlu etkileriyle kurkuminin diyabet tedavisinde önemli bir alternatif olabileceğini göstermiştir.

Asprosin santral ve periferel sinir sistemi ile dokular ve organlar üzerinde çok sayıda etkiye sahiptir. Birden fazla sinyal yolu aracılığıyla asprosin iştah, glikoz metabolizması, insülin direnci (IR), hücre apoptozu vb. düzenlemede önemli etkilere sahiptir. Asprosinin merkezi reseptörleri, temel olarak hipotalamik arkuat çekirdektedir ve iştahın artmasına katkıda bulunur (129, 130).

Asprosin, insan vücut ağırlığının %5-50'sini oluşturan beyaz yağ dokusundan leptin ve adiponektin gibi adipokinlerle birlikte salgılanmaktadır. Fibrillin-1 birçok dokuda eksprese edilirken hem insanlarda hem de farelerde en yüksek ekspresyonu beyaz yağ dokusundadır. Invitro, farklılaşmış adipositler, farklılaşmamış preadipositlere kıyasla asprosin üretme ve salgılama konusunda dramatik bir yetenek gösterir (131). Asprosin, birçok insan dokusunda yaygın olarak eksprese edildiğinden, beyaz adipozun plazma asprosininin tek kaynağı olmaması muhtemeldir. Romere ve ark. (116) insan dermal fibroblastlarından asprosin salgılandığını bildirmiş ve bu da deriden salgılanabileceğini düşündürmüştür. Lee ve ark. (129), insülinoma (MIN6) pankreatik β -hücrelerinin ve β -hücrelerini içeren birincil insan adacıklarının asprosin salgıladığını ve salgılamanın doza bağılı bir şekilde palmitat tarafından indüklendiğini bulmuştur. Bu çalışmalar, deri ve pankreas hücrelerinin de asprosin salgılayabileceğini göstermektedir.

Asprosin, nöronların genliğini artırır ve zar potansiyelini değiştirir, bu da nöronların aktivitesini G proteinleri-cAMP-PKA (Protein kinaz A) ekseniiyle artırır. Aynı zamanda, bu sinyal, POMC nöronlarının aktivitesini transkripsiyon faktörü GATA'ya bağılı bir şekilde inhibe eder, böylece gıda alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler. Periferde, ana hedef organ ve dokular karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalptir. Asprosinin karaciğer üzerindeki biyolojik etkisinin, adenililsiklaz-PKA-cAMP'ye yanıt veren element bağlama (CREB) yolunu aktive eden ve glikoz üretimine ve salınımına yol açan G protein bağılı reseptöre (GPCR) bağılı olduğı bildirilmiştir (116,132).

Bazı çalışmalarda, dolaşımdaki asprosin ve IR arasındaki ilişki yanında farelerde ve insanlarda diyabet ile ilişkisi ele alınmıştır. İnsülin direnci olan insanlarda ve farelerde plazma asprosin düzeylerinin artmış olduğı gözlemlenmiştir (132). Gönüllüler üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, diyabet grubunda ve kan glikoz

regülasyonu yeni bozulmuş olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre plazma asprosin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada özellikle diyabet tablosu oturmuş olan hasta grubunda plazma asprosin düzeyi çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Asprosin, IR için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ile pozitif olarak ilişkilendirilirken, β -hücre fonksiyonu için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-b) ile negatif olarak ilişkili bulunmuştur (133). Bir başka vaka-kontrol çalışmasında, T2DM'li erişkinlerde kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek serum asprosin konsantrasyonları ve T2DM'de açlık glikozu ile serum asprosin arasında bağımsız ilişki gösterilmiştir. Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarında kan glikoz dalgalanmasına serum asprosin seviyelerinin bozulmuş veya duyarsızlaşmış bir yanıtı vardır (134,135). Son zamanlarda GDM'li gebelerin ve diyabetli anne yenidoğan bebeklerin göbek bağlarının serum asprosin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (136). Romere ve ark. (116) farelere deri altından enjekte edilen tek bir rekombinant asprosin dozunun hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açtığını bildirmiştir. Asprosine özgü antikorlar tarafından asprosinin nötralizasyonu, iyileştirilmiş IR ile sonuçlandığını ve plazma glikozu, insülin seviyelerinin yanı sıra vücut ağırlığının düşmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, bir biyobelirteç olabilecek serum asprosin, diyabetin erken teşhisine katkıda bulunabilir. Bir diğer in vitro çalışmada, asprosinin iltihaplanma ve pankreas hücrelerinin işlevindeki değişiklikler üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, palmitatın, fare insülinomu MIN6 hücrelerinde asprosin salgılanmasını artırdığını ve asprosinin, TLR4/JNK aracılı yolu yukarı regüle ederek β hücrelerinde inflamasyon hücresel disfonksiyon, apoptoz ve azalmış glikoz kaynaklı insülin üretimiyle sonuçlandığını bulmuşlardır (127). Streptozotosin ile indüklenen T1DM'li farelerde yapılan bir çalışma, aerobik egzersizin hepatik asprosin seviyelerini düşürdüğünü ve dolayısıyla diyabetle ilgili parametrelerin iyileşmesine yol açtığını ortaya koydu. Bu nedenle, egzersizin asprosin seviyelerini düzenleyerek T1DM tedavisi için yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (137).

Literatür bilgileri çerçevesinde asprosinin diyabet oluşumundaki kolaylaştırıcı rolü göz ardı edilemez. Literatüre paralel olarak, deneysel diyabet oluşturduğumuz sıçanlarda serum asprosin düzeyleri önemli ölçüde yükselmiş ve bu durum karaciğerde glikoz metabolizmasıyla ilgili enzimler ve diğer diyabet parametrelerini olumsuz

yönde etkilemiştir. Metformin verilen diyabetik sıçan grubunda ve gliklazit verilen sıçanlarda, bu ilaçların verilmediği diyabet grubuna göre asprosin düzeyi belirgin olarak azalmıştı. Buna karşın metformin ve gliklazit verilen diyabetik sıçanlardaki asprosin düzeyleri benzerdi ve asprosin düzeyine etkileri bakımından birbirine üstünlükleri yoktu. Benzer olarak yine grup içi karşılaştırmalarda; kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda asprosin düzeyi başka ilaç verilmeyen diyabetik sıçanlara göre anlamlı oranda daha düşük bulundu. Buna karşılık, kurkumin verilen diyabetik sıçanlardaki serum asprosin düzeyi, hem metformin verilen diyabetik sıçanlar ile hem de gliklazit verilen diyabetik sıçanların asprosin düzeyleri ile benzerdi. Kurkumin, metformin ve gliklazit ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda serum asprosin düzeyleriyle glikoz metabolizmasına ait olan ilgili enzimler ve diyabet parametreleri önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Bu verilere dayanarak, kurkuminin diyabetik sıçanlarda kayda değer anlamda terapötik etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Tek başına yaşam tarzı müdahaleleri ile karşılaştırıldığında, monoterapi olarak kullanılan her bir farmakolojik ajan, %7'nin altındaki HbA1c hedef düzeylerine ulaşan hasta sayısını 2-3 kat artırdı. Zayıf diyabet kontrolü nedeniyle, çoğu hasta uzun vadede iyi glisemik kontrol elde etmek için birden fazla tedaviye ihtiyaç duyacaktır. Hipoglisemi, birden fazla farmakolojik ajan kombinasyonu birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi gereken en önemli risk faktörlerinden biridir. Her hasta için hangi farmakolojik ajanların seçileceği, ortak bir karar verme süreci olmalıdır. Bir ilaç seçmeden önce maliyet, potansiyel yan etkiler, potansiyel faydalar, glikoz düşürme etkinliği ve doz rejimi dikkate alınması gereken hususlardır. Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gereklidir. Sadece böbrek yetmezliği olan hastalar için değil, farmakolojik ajan kullanan tüm hastalar için düzenli izleme gereklidir (138).

Kurkuminin farmakolojik olarak, antioksidan ve antienflamatuvar aktiviteleri olduğu bildirilmiştir. Başta anti bakteriyel, antidiyabetik, antiviral ve antikanser aktiviteleri olmak üzere, kurkumin çeşitli etkileri nedeniyle çeşitli hastalıkların hem önlenmesinde hem de tedavisinde potansiyel bir role sahiptir (127). Biyolojik etkiler arasında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin engellenmesi, özellikle inflamasyon kökenli hastalıklar için önemli bir rol oynar. Zerdeçalda, temel aktif ve en önemli bileşen olarak kurkumin dahil olmak üzere yapısal olarak kurkuminoidlerle ilişkili birkaç bileşik bir arada bulunur (128).

Çalışmalar, kurkuminin farklı mekanizmalar ve çoklu moleküler hedefler aracılığıyla T2DM'deki patolojik olayları iyileştirdiğini göstermiştir (139,140). Kurkumin, lipid metabolizmasının düzenlenmesi, kolesterol sentezi ve hepatik lipogenezde etkileri vardır (139). Ayrıca, kurkumin, karnitinpalmitoiltransferaz 1 (CPT1) ve açıl-CoA kolesterol açıltransferaz (ACAT) dahil olmak üzere lipid mobilizasyon enzimlerinin aktivitesini artırır (140). Bir çalışmada STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, 31 günlük bir süre boyunca yoğurt ile karıştırılarak kurkumin verilerek, kurkuminin, anti-hiperglisemik ve anti-hiperlipidemik etkisi gösterilmiştir (141). Aynı araştırmacılar tarafından yapılan başka bir çalışmada, kurkumin (90 mg / kg vücut ağırlığı) artı insülin (1 U/güne karşı 4 U/gün) kullanan izole tedavilerin kan glikozunu, karaciğer ve böbrek hasarının biyobelirteçlerini, lipid profilini ve hepatik antioksidan seviyeleri iyileştirdiğini raporlamışlardır (142). Streptozotosin ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda 50 veya 100 mg/kg dozlarında kurkumin takviyesi, MCP-1, IL-6, HbA1c, TNF- α ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu yoluyla hiperglisemi ve vasküler inflamasyonu azalttığı bir başka çalışmada bildirilmiştir (143). Dahası, birçok veri, kurkuminin, yüksek yağlı beslenen sıçanlarda glisemi ve dislipidemiye azaltarak insülin duyarlılığını iyileştirebileceğini göstermiştir (144-146).

Oksidatif stresin, T2DM'nin patogenezinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Yine kurkuminin, süperoksitdismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim seviyelerinin normalleşmesi yoluyla lipid peroksidasyonunu azaltarak oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi de kanıtlanmıştır (140). Bir kurkumin türevi olan tetrahidrokurkuminin 45 günlük bir süre boyunca uygulanması açlık kan glikozunu önemli oranda düşürdüğü ve STZ ile indüklenen diyabetik sıçanların antioksidan savunmalarını artırdığı bildirilmiştir (147). İnflamasyon, oksidatif stresin ötesinde, T2DM ve komplikasyonlarının gelişiminde de önemli bir rol oynar. Hayvan diyabet modelleri üzerine yapılan çeşitli çalışmalar, kurkumin uygulamasının serumdaki IL-6, TNF- α , MCP-1 gibi inflamatuvar faktörlerin sayısını azalttığını ve inflamasyona karşı savunarak NF-B sinyal yolunu baskıladığını göstermiştir (148). İn vivo çalışmalar, kurkuminin, MCP-1, IL-1, TNF, IL-6 ve COX2 gibi çeşitli pro-inflamatuvar araçların inhibisyonu yoluyla yağ dokusu üzerindeki yararlı etkisini de göstermiştir (149). Ayrıca birçok araştırmacı, kardiyomiyopati diyabetik sıçanlarda kurkuminin antiapoptotik etkisini doğrulamışlardır. Kardiyomiyopati diyabetik sıçan

modelinde sıçanların kalp dokusunda kurkumin tedavisinin miyokardiyal hücre apoptozunu önemli ölçüde azalttığı ve apoptoza karşı koruduğunu gösterilmiştir (150).

Çalışmamızda kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda insülin düzeyi artmıştı ancak, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bir oranda değildi. Aynı şekilde metformin ve gliklazit verilen diyabetik sıçanlarda da artmış olan insülin düzeyi anlamlı bulunmadı. Kurkumin verilen sıçanların insülin düzeyi, metformin ve gliklazit verilen gruplar ile karşılaştırıldığında ortalama düzeyleri benzerlik gösterdi. Bundan da anlaşılabileceği gibi kurkuminin insülin düzeyi üzerindeki etkisi, diyabetin tedavisinin temel ilaçlarından olan metformin ve gliklazit ile aynı olduğunu bu verilere dayanarak söyleyebiliriz. Çalışmamızda ayrıca HOMA-IR düzeyi ortalamaları kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda sağlıklı kontrollere göre önemli oranda artmış olarak gözlemledik. Ayrıca, kurkumin verilen sıçanların HOMA-IR düzeyi, metformin ve gliklazit verilen gruplar ile karşılaştırıldığında ortalama düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Dahası, kurkuminin diyabet oluşturulan sıçanların kan glikozu üzerindeki etkisi metformin ve gliklazit etkisiyle benzeri bulundu ve anlamlı oranda kan glikozunda azalma gözlemlendi. Çalışmamızda ayrıca, sıçanların serum asprosin düzeyi ortalaması HOMA-IR ve kan glikoz düzeyi ortalaması ile doğrusal ve anlamlı pozitif bir ilişki bulundu. Buna karşın asprosinin yüksek düzeyine karşı insülin düzeyinin düştüğü, yani aralarında ters bir ilişki olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda, diyabetik kontrol grubuna göre HK, G6PD ve PK düzeylerini anlamlı oranda yüksek bulduk. Bunun aksine serum ALP düzeyi kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda önemli ölçüde azalmış olarak gözlemledik. Ayrıca, kurkumin verilen diyabetik sıçanların serum ALT, AST ve GGT düzeyleri de diyabetik kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni sıçanların sayısının her grup için sınırlandırılmış olmasından kaynaklı olabilir. Bu veriler ışığında kurkuminin karaciğer enzimleri üzerine iyileştirici yönde etki gösterdiğini söyleyebiliriz.

Serum asprosin düzeylerinin glikoz metabolizmasıyla ilgili karaciğer enzimleri; HK, G6PDH ve PK ile negatif ilişkilerinin olduğunu ve diyabet oluşturulan sıçanlarda da aynı ilişkiyi gözlemledik. Ayrıca sıçanların serum asprosin düzeyi ile karaciğer enzimlerinden ALP, ALT ve AST düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı.

Kurkuminin karaciğer fonksiyonlarını koruyucu etkisi var mıdır şeklindeki hipotezin desteklenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca serum asprosin düzeyinin sıçanların serum total TK, TG ve LDL düzeyleri ile anlamlı pozitif kolerasyon ilişkisi vardı. Buna karşın asprosin düzeyinin HDL düzeyi ortalaması ile negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı.

Tip 2 diyabetli bireylerde dislipidemi, %72-85'lik bir prevalans ile çok yaygındır. Artan triasilgliseroller ve düşük HDL-kolesterol, diyabetik dislipideminin ana kantitatif lipid anormallikleridir. Ek olarak, T2DM'li hastalar tüm lipoproteinler için kalitatif ve kinetik anormallikler gösterir (151). Tip 2 diyabetli hastalarda gözlemlenen lipid anormalliklerinin, triasilgliserol açısından zengin lipoproteinlerin, artmış LDL ve azaltılmış HDL partiküllerinin birikimi ile karakterizedir. Bundan kaynaklı olarak insüline dirençli metabolik sendromun bir parçası olarak diyabet başlangıcından önce bu lipoprotein dengesizliğinin var olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bu, insülin direncinin, diyabetik dislipideminin patofizyolojisindeki önemli rolünü vurgulamaktadır. Dislipidemi tedavisinde başlıca kullanılan ilaçların başında statinler gelmektedir (152).

Prediyalet veya bozulmuş glikoz toleransı olan ve T2DM'ye yatkın kişilerde de önleme başlatılmalıdır. Yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik müdahale önerilmektedir. Bununla birlikte, tek oral antidiyabetik ilaç zaman zaman kan glikozunu zayıf bir şekilde kontrol edebilir. Sonuç olarak, ek insülin bazı maliyet ve hasta tercihi sorunları gerektiriyor gibi görünmektedir. Diyabet tedavisinin ekonomik yükü dünyadaki birçok ülkeyi etkilediğinden, bu başka bir sorunu daha da büyütebilir. Bu nedenle, diyabet için daha uygun fiyatlı alternatif tedavi, ek destek veya önleme olarak gereklidir (153,154). Kurkumin, Curcuma longa bitkisinde bulunan aktif bir bileşendir. Bu doğal maddenin anti inflamatuvar, antidepresan ve antidiyabetik etkileri olduğu iddia edilmektedir (8). Hayvan çalışması, kurkumin ve analoglarının, PPAR- γ aktivasyonu yoluyla antidiyabetik ilacın, yani tiazolidindion grubunun etkisine benzediğini ortaya koymuştur (113). Böylelikle kurkumin, vücuttaki glikoz ve lipid kontrolü ile ilgili sorumlu hedefleri düzeltebilir diyabet yönetiminde önemli bir rol oynar (114). Kurkumin ve analogunun (L3) farelerde diyabetik ateroskleroz üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, kurkumin ve analoglarının, TK, TG ve

LDL-K serum konsantrasyonu üzerinde arzu edilen bir etkiye sahip olduğu ve ekspresyon genini oksitlenmiş LDL reseptörü azalttığı gösterilmiştir (155). Kurkuminin kolesterol dūřürme mekanizması ile ilgili olarak, hayvan çalışmalarında, kurkuminin kolesterol emilimini inhibe ederek serum kolesterolünü azaltabileceği ileri sürülmüştür (156).

Çalışmamızda kurkumin, sıçanların lipid profili üzerindeki etkileri önemli oranda iyileştirici bulundu. Bu olumlu etkiler metformin ve gliklazidin etkileri ile benzer bulundu. Kurkumin, diyabetik sıçanlarda TK, TG, VLDL ve LDL-K düzeyini önemli oranda dūřürmüřtü. Üstelik bu dūřmenin, metformin ve gliklazit tedavisi alan sıçanlarla karşılaştırıldığımızda aralarında istatistiksel bir fark görmedik. Aksine kurkumin, diyabetik sıçanlarda, kardiyovaküler etkileri ve diğer etkileri bakımından yararlı olduğu bilinen HDL düzeyini önemli oranda artırdığını gözlemledik.

Çalışmamızın sonuçlarını geniş ereve de değerdendiridđimizde, asprosin ile diyabet gelişimi arasında açık bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Asprosin, diyabetin gelecekteki yönetimi ve tedavisi için yeni bir hedef sağlayabilir. Bununla beraber, yüksek asprosin seviyeleri ile diyabet arasında nedensellik kurulamaz, çünkü artan asprosin diyabet için koruyucu geri bildirim mekanizması mı yoksa metabolik bozuklukların bir sonucu mu olduğu hala ispatlanmamıştır. Bunun yanında sonuçlarımız ışığında, kurkuminin diyabetin tedavisinde gelecekte bir role sahip olabileceğini söyleyebiliriz. Fakat yine de konunun açıklığa kavuşması ve netlik kazanması için daha ileri araştırmalar gereklidir.

7.SONUÇ

Asprosin diyabet ve glikoz metabolizmasına etkilerini inceleyen araştırmaların çoğu deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, asprosinin kullanıldığı ve antidiyabetik etkisi bakımından kurkumin ile ilişkisi ve ayrıca diğer antidiyabetiklerden gliklazit ve metformin ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamıza göre, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların serum asprosin düzeylerinde belirgin artışlar olduğu görülmektedir. Böylece; bulgularımız, asprosinin diyabet oluşumu ve ilerleyişi ile ilgili patofizyolojik mekanizmalarda önemli rol üstlenmiş olabileceğini belirten araştırmaların sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamız asprosin düzeyinin diyabet oluşturulan grupta tüm gruplardan anlamlı oranda daha yüksek olduğunu gösterdi. Bulgularımız, kurkuminin, diyabetik sıçanlarda asprosin düzeyini anlamlı oranda düşürdüğünü, aynı zamanda bu etkinin hem metformin hem de gliklazit ile benzer olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak kurkuminin insülin salgılanması ve kan glikoz düzeyinin reglasyonuna olumlu etkilerinin olduğunu ayrıca, bu yönüyle gliklazit ve metformin ile oldukça benzer etkilere sahip olduğunu söyleyebiliriz. Böylece; önemli yan etkilerinin olmaması ve ek olarak antienflamatuar ve diğer olumlu etkileriyle kurkumin, diyabet tedavisinde olası önemli bir alternatif olabilir.

Çalışmamız, insülin direncinin bir formülasyonu olan HOMA-IR düzeyi, diyabet oluşturulan sıçanlarda önemli oranda yüksek olduğunu, kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda, diyabetik kontrol grubuna göre, HK, G6PD ve PK enzimleri artmiş iken G6P enziminin azalmış olduğunu göstermiştir. Ayrıca kurkumin, sıçanlarda TK, TG ve LDL düzeyleri belirgin düşürmüş, HDL düzeyini ise belirgin olarak artırmıştır. Çalışmamız, kurkumin verilen diyabetik sıçanlarda glikoz metabolizmasıyla ilgili karaciğerin anahtar enzimleri üzerine olumlu etkiler yaptığını göstermiştir. Ayrıca bulgularımız göstermiştir ki; kurkumin, diyabetik sıçanlarda serum lipit profilini iyileştirici etkileriyle kardiyovasküler sistemin sağlıklı işleyişine önemli katkılar sağlayabilir. Ve bu sonuçlar bize kurkuminin diyabetin preklinik ve klinik aşamalarında olumlu katkıları olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçları ve mevcut bilgilere göre; asprosin, diyabetin patofizyolojik mekanizmalarıyla ilişkili olabilir ve diyabet tedavisinde kurkumin, alternatif antidiyabetik bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte; kurkuminin insülin direnci, glikoz ve lipid metabolizmasına olumlu veya olumsuz etkileri ve antidiyabetik özelliklerinin değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.



8.KAYNAKÇA

- 1.World Health Organization. (2016). Global Report On Diabetes. World Health Organization
- 2.TEMD, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Baskı, 2013.
- 3.Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri, Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2015; 6 (3): 331-336
- 4.Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H.Curcumin: the Indian solid gold. Adv Exp Med Biol. 2007;595:1-75. Review.
- 5.Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C and M Carmen Ramirez-Tortosa Curcumin and Health (Review) Molecules 2016, 21(3), 264
6. Dong-wei Zhang, Min Fu, Si-Hua Gao, Jun-Li Liu Curcumin and Diabetes: A Systematic Review Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 636053
- 7.Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Barnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(6):423–30. pmid:28456416
- 8.Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Clinical use of curcumin in depression: A meta-analysis. J Am Med Dir Assoc. 2017; 18(6):503–508. pmid:28236605
- 9.Elnagar A, El-Belbasi H.I., Rehan I.F., El-Dawy K Asprosin: A Novel Biomarker of Type 2 Diabetes Mellitus Slov Vet Res 2018; 55 (Supl 20): 333–47
- 10.Garg A, Xing C (2014). "De novo heterozygous FBN1 mutations in the extreme C-terminal region cause progeroid fibrillinopathy". Am. J. Med. Genet. A. 164A (5): 1341–5
- 11.Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P. Asprosin is a centrally acting orexigenic. Nat Med 2017;23 (12): 1444.
- 12.International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th edition 2019
13. Gökdemir G.Ş., Kayhan H., Yokuş B., Demir E., Gül C., The Effects of Rosuvastatin and Pravastatin on Bone Metabolism in Diabetic Rats Annals of Medical Research 2021

14. Inzucchi, S., Bergenstal, R., Fonseca, V., Gregg, E. D., Mayer-Davis, B., Spollett, G., & Wender, R., American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010, 33.
15. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1): S13–S28 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
16. Lakhtakia R. The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2013;13(3):368-370.
17. Hatemi H. Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel tıp dergisi*. 1996, 7:497-499
18. Von Mehring J, Minkowski O. (1890). "Diabetes mellitus nach pankreas exstirpation". *Arch Exp Pathol Pharmacol*. Cilt 26, s. 371–387. doi:10.1007/BF01831214
19. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (1922). "Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus". *Canad Med Assoc J*. Cilt 12, s. 141–146.
20. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition 2014 Update.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1):S81–S90.
22. Bishop M., Duben-Engelkirk J. and Fody E. *Clinical Chemistry*. 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, pp. 220-1. Philadelphia, USA. 2000
23. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(1):13-17.
24. Özata, M. ve Yönm, A. 2006. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. Medikal Yayıncılık, 1. Baskı: 275-343 s., İstanbul
25. Aguirre V. and White M. 2000. Dysregulation of IRS-proteins causes insulin resistance and diabetes. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*., Vol.7, pp. 1-7
26. Kelley D. and Goodpaster B. 2001. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Medicine and Science in Sports and Exercise*., Vol. 33, s.495-501
27. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. *Diabetes Atlas*. 2nd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2003
28. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji* 1993. Feryal Matbacılık, Ankara

29. Orhan Y., Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E,Nobel, İstanbul, sayfa 246-86, (2001)
30. Cersosimo E., Triplitt C., Solis-Herrera C., Mandarino L. J, and DeFronzo R. A., Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus Endotext February 27, 2018
31. Laakso M., Tip 2 diyabetin patogenezi. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein B.J.,Wieland DM, İstanbul, pp. 13-28, (2003).
32. Marcia F. K., M. Goncalves, J. John, Kalarickal Vivian Fonseca Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus Principles of Diabetes Mellitus pp 1-11 09 February 2017
33. Saltiel A.R., New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell;104:517-29, (2001).
34. Yılmaz C., Yılmaz T., İmamoğlu Ş., Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15, (2000).
35. Kahn SE, Prigeon RL, Mc Cullock DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993; 42: 1642-63.
36. Salmin F. Atia Ali GLUT 4 and Insulin Resistance Wright State University, 2014.
37. Alam F, Islam MA, Khalil MI, Gan SHMetabolic Control of Type 2 Diabetes by Targeting the GLUT4 Glucose Transporter: Intervention Approaches. Curr Pharm Des. 2016;22(20):3034-49
38. AACE/ACE. Endocrine Practice. 2002; 8 (Suppl. 1): 40-82.
39. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. J Inter Med 1993; 243:127-38.
40. McIntyre H.D., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Elisabeth R. Mathiesen & Peter Damm Gestational diabetes mellitus Nature Reviews Disease Primers Published: 11 July 2019
41. Josephine M. Forbes, Mark E. Cooper Mechanisms of Diabetic Complications American Physiological Society Physiol Rev 93: 137–188, 2013 doi:10.1152/physrev.00045.2011.
42. Joshi SR, Parikh RM, Das AK. Insulin--history, biochemistry, physiology and pharmacology. J Assoc Physicians India 2007;55:19-25.
43. <https://www.slideteam.net/0814-insulin-and-proinsulin-medical-images-for-powerpoint.html>

44. Castiello F.R., Heileman K. and Tabrizian M. Microfluidic perfusion systems for secretion fingerprint analysis of pancreatic islets: applications, challenges and opportunities: *Critical Review Lab Chip*, 2016, 16, 409
45. Vargas E.; Maria Alicia Carrillo Sepulveda *Biochemistry, Insulin Metabolic Effects* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Apr 21.
46. Lewis C. Cantley. Keynote Lecture: PI 3-kinase links obesity, insulin resistance, and cancer [abstract]. In: *Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics*; 2017 Oct 26-30; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; *Mol Cancer Ther* 2018;17(1 Suppl): Abstract nr KN01.
47. Garabadu D. & Krishnamurthy S. (2017) Metformin attenuates hepatic insulin resistance in type-2 diabetic rats through PI3K/Akt/GLUT-4 signalling independent to bicuculline-sensitive GABAA receptor stimulation, *Pharmaceutical Biology*, 55:1, 722-728, doi: 10.1080/13880209.2016.1268635
48. Broca, C., Breil, V., Cruciani-Guglielmacci, C., Manteghetti, M., Rouault, C., Derouet, M., Rizkalla, S., Pau, B., Petit, P., Ribes, G., Ktorza, A., Gross, R., Reach, G. and Taouis, M., Insülinotropic agent ID-1101 (4-hydroxyisoleucine) activates insülin signaling in rat., *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004; 287, p : 463-471.
49. S. Vaibhav; K. Anjaneyulu *The Regulatory Roles of Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathways in Health and Diabetes: Lessons Learned from the Pancreatic β -Cell* Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery, Volume 10, Number 2, 2016, pp. 76-84(9)
50. <https://edu.glogster.com/glog/insulin-receptor-9032/20uhj1vtgps?=&glogpedia-source>
51. Bağrıaçık, N., *Diabet ve Metabolizma Hastalıkları*, Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayınları, 1, 1999, s: 57-73 ve 120-143 .
52. Stephen L. Aronoff, , Kathy Berkowitz, Barb Shreiner, Laura Want, *Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon* Diabetes Spectrum 2004 Jul; 17(3): 183-190. <https://doi.org/10.2337/diaspect.17.3.183>
53. Ruud J., Steculorum SM., and Brüning JC., *Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism* Published 4 May 2017 DOI: 10.1038/ncomms15259
54. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2000; 2:345-350.
55. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH (August 2016). "Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes,

ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". *BMJ*. 354: i3857. doi:10.1136/bmj.i3857. PMC 4979358. PMID 27510511.

56. "Diabetes Fact sheet N°312". WHO. October 2013. Archived from the original on 26 August 2013. Retrieved 25 March 2014.

57. Jacobson A, Barofsky I, Cleary P, Rand L (1988) Reliability and validity of a diabetes quality of life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT); *Diabetes Care*; 11 (9),725 – 732.

58. Unden A-L., Elofsson S., Andreasson A., et al. (2008): Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes; *Gender Medicine*; 5(2):162-180.

59. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB, Wei J, Narayan KM, Ali MK (December 2017). "Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials". *JAMA Internal Medicine*. 177 (12): 1808 17.

60. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O (August 2017). "Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity". *Current Diabetes Reports*. 17 (10): 92.

61. American Diabetes, Association. (January 2019). "5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019". *Diabetes Care*. 42 (Suppl 1): S46–S60.

62. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KH, MacLeod J, et al. (May 2019). "Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report". *Diabetes Care (Professional society guidelines)*. 42 (5): 731–754. doi:10.2337/dci19-0014. PMID 31000505.

63. Buysschaert M, Dramaix A S, Wallemacq P, Hermans M.: Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: Relationship to macro angiopathy, nephropathy and insulin resistance. *Diabetes care* 2000; 23: 1816-1822.

64. Harris M.I.: Epidemiologic correlated of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the US population. *Diabetes Care* 1991;14(suppl3):639-648.

65. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization, *Diabetes Metab. Syndr Obes*. 2014;7:65–72.

66. Sonestedt E, Lyssenko V, Ericson U, Gullberg B, Wirfalt E, Groop L, Orholm Melander M. Genetic variation in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor modifies the association between carbohydrate and fat intake and

risk of type 2 diabetes in the Malmo Diet and Cancer cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E810–E818

67. Gross J.L., De Azevedo M.J., Silveiro S.P., Canani L.H., Caramori M.L., Zelmanovitz T.: Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164-176.

68. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes.* 2015;64:2361–2368.

69. Gkaliagkousi E., Ashish S., Alberto F.: Pharmacological and nonpharmacological treatment of endothelial dysfunction: relevance to diabetes. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2007;7:5-10.

70. Haus J.M., Solomon T.P.J., Marchetti C.M., Edmison J.M., Gonzalez F., Kirwan J.P.: Free fatty acid induced hepatic insulin resistance is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95(suppl 1):323-327.

71. Type 1 diabetes: Types of insulin therapy InformedHealth.org [Internet]. Created: May 29, 2013; Last Update: June 29, 2017; Next update: 2020

72. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, Charlotte BM, Claudine K, Makhoba A. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):449-492. doi: 10.1007/s13300-018-0384-6. Epub 2018 Mar 5.

73. Mayfield J.A., Russell D. White Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Rescue, Augmentation, and Replacement of Beta-Cell Function *American Family Physician* Volume 70, Number 3 489-500 August 1, 2004

74. Patel, K.P., O'Brien, T.W., Subramony, S.H., Shuster, J., Stacpoole, P.W. (2012) The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 106 (3), 385-394

75. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42:S90–S102.

76. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669–2701.

77. Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P,

Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trence DL, Vinik A, Wilson DP, eds. Endotext. South Dartmouth (MA)2017.

78.Thule PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep.* 2014;14:473.

79. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:821–832.

80.Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:566–592.

81.Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SR. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. *Cell Metab.* 2013;18:162–185.

82.Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia.* 2015;58:221–232.

83. MacDonald PE, Wheeler MB. Voltage-dependent K(+) channels in pancreatic beta cells: role, regulation and potential as therapeutic targets. *Diabetologia.* 2003;46:1046–1062.

84. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia.* 1999;42:903–919.

85. Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, Minami K, Sunaga Y, Takahashi H, Yokoi N, Iwasaki M, Miki T, Seino S. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science.* 2009;325:607–610.

86. Guardado-Mendoza R, Priolella A, Jimenez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci.* 2013;9:936–943.

87. Tran L, Zielinski A, Roach AH, Jende JA, Householder AM, Cole EE, Atway SA, Amornyard M, Accursi ML, Shieh SW, Thompson EE. Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: oral medications. *Ann Pharmacother.* 2015;49:540–556.

88. Witters L. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1105-7. doi:10.1172/JCI14178. PMID 11602616. PMC 209536.

89. Tonascia, Susan; Meinert, Curtis L. (1986). *Clinical trials: design, conduct, and analysis.* Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press. pp. 53–54, 59. ISBN 0-19-503568-2.

90. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60:1577–1585.
91. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20:953–966.
92. Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. *Diabetologia*. 2017;60:1662–1667.
93. Vial G., Detaille D., and Guigas B., Role of Mitochondria in the Mechanism(s) of Action of Metformin MINI REVIEW article *Front. Endocrinol.*, 07 May 2019 <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00294>
94. Alhaider AA, Korashy HM, Sayed-Ahmed MM, Mobark M, Kfoury H, Mansour MA. Metformine attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats through modulation of oxidative stress genes expression. *Chem Biol Interact* 2011; 192: 233-242.
95. Yuan H, Li L, Zheng W, Wan J, Ge P, Li H, Zhang L. Antidiabetic drug metformin alleviates endotoxin-induced fulminant liver injury in mice. *Int Immunopharmacol* 2012; 12: 682-688.
96. Kita Y, Takamura T, Misu H, Ota T, Kurita S, Takeshita Y, Uno M, Matsuzawa-Nagata N, Kato K, Ando H, Fujimura A, Hayashi K, Kimura T, Ni Y, Otoda T, Miyamoto K, Zen Y, Nakanuma Y, Kaneko S. Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2012; 7: e43056.
97. Louro TM, Matafome PN, Nunes EC, da Cunha FX, Seiça RM. Insulin and metformin may prevent renal injury in young type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 653: 89-94
98. Zheng T, Shu G, Yang Z, Mo S, Zhao Y, Mei Z. Antidiabetic effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2012; 139: 814-821.
99. Klachko D, Whaley-Connell A. Use of metformin in patients with kidney and cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122: 253-270.
100. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016 Mar;59(3):426-35.
101. Thiazolidinediones Yki-Jarvinen H. *N Engl J Med*. 2004;351:1106–1118.
102. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:341–367.

103. Coniff R, Krol A. Acarbose: a review of US clinical experience. *Clin Ther.* 1997;19:16–26.
104. Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G, Dauriz M, Dotta F, Formichi C, Frontoni S, Invitti C, Orsi E, Picconi F, Resi V, Bonora E, Purrello F. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019
105. Raskin P, Cincotta AH. Bromocriptine-QR therapy for the management of type 2 diabetes mellitus: developmental basis and therapeutic profile summary. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2016;11:113–148.
106. Poolsup N., Suksomboon N., Kurnianta P.D.M., Deawjaroen K. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis Published: April 23, 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215840>
107. Demmers A, Korthout H, van Etten-Jamaludin FS, Kortekaas F, Maaskant JM. Effects of medicinal food plants on impaired glucose tolerance: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 131:91–106. pmid:28750220
108. Tomeh MA., Hadianamrei R., Zhao X., A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1033; doi:10.3390/ijms20051033
109. Heidari S., Mahdiani S., Hashemi M, Fatemeh Kalalinia Recent advances in neurogenic and neuroprotective effects of curcumin through the induction of neural stem cells 24 January 2020 <https://doi.org/10.1002/bab.1891>
110. Guo j., Cao X., Xianmin Hu X., Li S., and Guo JW. et al. The anti-apoptotic, antioxidant and antiinflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats *BMC Pharmacology and Toxicology* (2020) 21:62 <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00440-3>
111. Jimenez-Osorio AS, Monroy A, Alavez S. Curcumin and insulin resistance molecular targets and clinical evidences. *Biofactors.* 2016; 42(6):561–80. pmid:27325504
112. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:636053. pmid:24348712
113. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem.* 2005; 53(4):959–63. pmid:15713005

114. Kim HS, Hwang YC, Koo SH, Park KS, Lee MS, Kim KW, et al. PPAR-gamma activation increases insulin secretion through the up-regulation of the free fatty acid receptor GPR40 in pancreatic beta-cells. *PloS One*. 2013; 8(1):e50128. pmid:23372643
115. Nabavi S.F., Thiagarajan R., Luca Rastrelli L., et.al. Curcumin: A Natural Product for Diabetes and its Complications *Current Topics in Medicinal Chemistry* Volume 15, Issue 23, 2015 DOI: 10.2174/1568026615666150619142519
116. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165:566–579
117. Levine R (1986). "Monosaccharides in health and disease". *Annual Review of Nutrition*. 6: 211–24. doi:10.1146/annurev.nu.06.070186.001235. Retrieved 25 November 2016.
118. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W (March 2016). "Pancreatic regulation of glucose homeostasis". *Experimental & Molecular Medicine*. 48 (3, March): e219. doi:10.1038/emm.2016.6. PMC 4892884. PMID 26964835
119. Duerrschmid C., He Y., Wang C., et.al..Asprosin is a centrally-acting orexigenic hormone *Nat Med*. 2017 Dec; 23(12): 1444–1453. doi: 10.1038/nm.4432
120. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia, F et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 2016; 165(3): 566-579.
121. Pathak, Dipali (Apr 14, 2016). "Discovery of Asprosin, New Hormone Could Have Potential Implications in Treatment of Diabetes". Houston, TX: Baylor College of Medicine. Retrieved 18 April 2016.
122. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta* 2017; 489: 183-188.
123. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen, Y et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators of inflammation* 2018; 1-7
124. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozotocin. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1681-4.
125. Wang L, Duan G, Lu Y, Pang S, Huang X, Jiang Q, Dang N. The effect of simvastatin on glucose homeostasis in streptozotocin induced type 2 diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2013;2013:274986. doi: 10.1155/2013/274986.
126. Yang B, Sun J, Yuan Y, Sun Z. Effects of atorvastatin on autophagy in skeletal

muscles of diabetic rats. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):753-761.

127. Pivari F., Alessandra Mingione A., Brasacchio C., Laura Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients* 2019, 11, 1837; doi:10.3390/nu11081837

128. Stanić, Z. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge—A Review. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2017, 72, 1–12

129. Lee T, Yun. S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* (2019) 486:96–104. doi: 10.1016/j.mce.2019.03.001

130. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* (2019) 231:116554. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116554

131. Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy Regulation Mechanism and Therapeutic Potential of Asprosin. *Diabetes* 2020;69:559–566

132. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Feb 19; 11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064.

133. Li X., Liao M., Shen R., et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators of Inflammation.* 2018;2018:12. doi: 10.1155/2018/7375294.7375294

134. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020 Mar;11(2):349-355.

135. Groener JB, Valkanou A, Kender Z, Pfeifferberger J, Kihm L, Fleming T, et al. Asprosin response in hypoglycemia is not related to hypoglycemia unawareness but rather to insulin resistance in type 1 diabetes. *PLoS ONE.* (2019) 14:e0222771. doi: 10.1371/journal.pone.0222771

136. Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosomic fetus. *Peptides.* (2019) 120:170132. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170132

137. Ko JR, Seo DY, Kim TN, Park SH, Kwak HB, Ko KS, et al. Aerobic exercise training decreases hepatic asprosin in diabetic rats. *J Clin Med.* (2019) 8:666. doi: 10.3390/jcm8050666

138. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy. *Diabetes Manag* 2011; 1:239–48.

139. Seo, K.I.; Choi, M.S.; Jung, U.J.; Kim, H.J.; Yeo, J.; Jeon, S.M.; Lee, M.K. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52, 995–1004. [CrossRef] [PubMed]
140. Jiménez-Flores, L.M.; López-Briones, S.; Macías-Cervantes, M.H.; Ramírez-Emiliano, J.; Pérez-Vázquez, V. A PPAR, NF- κ B and AMPK-Dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver. *Molecules* 2014, 19, 8289–8302.
141. Gutierrez, V.O.; Pinheiro, C.M.; Assis, R.P.; Vendramini, R.C.; Pepato, M.T.; Brunetti, I.L. Curcumin supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 440–448
142. Gutierrez, V.O.; Assis, R.P.; Arcaro, C.A.; Oliveira, J.O.; Lima, T.F.O.; Beretta, A.L.R.Z.; Costa, P.I.; Baviera, A.M.; Brunetti, I.L. Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Phyther. Res.* 2019, 33, 976–988
143. Jain, S.K.; Rains, J.; Croad, J.; Larson, B.; Jones, K. Curcumin Supplementation Lowers TNF- α , IL-6, IL-8, and MCP-1 Secretion in High Glucose-Treated Cultured Monocytes and Blood Levels of TNF- α , IL-6, MCP-1, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin in Diabetic Rats. *Antioxid. Redox Signal.* 2008, 11, 241–249.
144. El-Moselhy, M.A.; Taye, A.; Sharkawi, S.S.; El-Sisi, S.F.I.; Ahmed, A.F. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- α and free fatty acids. *Food Chem. Toxicol.* 2011, 49, 1129–1140.
145. Na, L.X.; Zhang, Y.L.; Li, Y.; Liu, L.Y.; Li, R.; Kong, T.; Sun, C.H. Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011, 21, 526–533.
146. Kaur, G.; Chintamaneni, M. Amelioration of Obesity, Glucose Intolerance, and Oxidative Stress in High-Fat Diet and Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Combination Consisting of “Curcumin with Piperine and Quercetin”. *ISRN Pharmacol.* 2012, 2012.
147. Karthikesan, K.; Pari, L.; Menon, V.P. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. *Chem. Biol. Interact.* 2010, 188, 643–650
148. Zheng, J.; Cheng, J.; Zheng, S.; Feng, Q.; Xiao, X. Curcumin, a polyphenolic curcuminoid with its protective effects and molecular mechanisms in diabetes and diabetic cardiomyopathy. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 1–10.
149. Gonzales, A.M.; Orlando, R.A. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor- κ B-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr. Metab.* 2008, 5, 17
150. Ren, J.; Sowers, J.R. Application of a novel curcumin analog in the management of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2014, 63, 3166–3168

151. Doucet J, Le Floch JP, Bauduceau B, Verny C (2012) GERODIAB: glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1. Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab* 38:523–530
152. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1469-79. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.010. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25242435.
153. Calabrese, V., Bates, T. E., Mancuso, C., Cornelius, C., Ventimiglia, B., Cambria, M. T., Dinkova-Kostova, A. T. (2008). Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(9), 1062–1073
154. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M. Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1907; doi:10.3390/ijms21061907
155. Afrin, R.; Arumugam, S.; Rahman, A.; Wahed, M.I.; Karuppagounder, V.; Harima, M.; Suzuki, H.; Miyashita, S.; Suzuki, K.; Yoneyama, H.; et al. Curcumin ameliorates liver damage and progression of NASH in NASH-HCC mouse model possibly by modulating HMGB1-NF-kappaB translocation. *Int. Immunopharmacol.* 2017, 44, 174–182.
156. Arafa, H. M. (2005). Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Medical Science Monitor*, 11(7), BR228–BR234

9.ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Gül Şahika	Soyadı	GÖKDEMİR
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C	Tel	
E-posta			

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Dicle Üniversitesi	2021
Önlisans	Anadolu Üniv (Sağlık Kurumları İşl.)	2015
Tezli Yüksek Lisans	Harran Üniversitesi	2013
Lisans	Pamukkale Üniversitesi	2003
Lise	AKEV Lisesi	1996

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Fizyoterapist	Siverek Devlet Hastanesi	2020-Halen
Fizyoterapist	Zirve Özel Eğitim ve Reh. Merkezi	2017-2020
Fizyoterapist	Mehmet Akif İnan Eğitim ARAŞ.HAS.	2008-2016
Fizyoterapist	Selahattin Eyyübi Devlet Hastanesi	2004-2008

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	55							
			Sayısal		Eşit Ağırlık		Sözel	
ALES Puanı			71,49					

10.EKLER

10.1. Yayına Kabul Yazısını

February 05, 2021

Dear Gul Sahika Gokdemir, Hacer Kayhan, Beran Yokus, Ezel Tasdemir, Cihan Gul,
I am pleased to inform you that your manuscript titled as "The Effects of
Rosuvastatin and Pravastatin on Bone Metabolism in Diabetic Rats
Abstract" (Manuscript Number: TOTM-2020-11-1108 was accepted for publication
in the Annals of Medical Research. You could check your possible publication date
at your author page. You may login to your author account page, and visit accepted
articles section in order to get official/formal acceptance letter as PDF.
I would like to remind that you could send your future manuscripts to Annals of
Medical Research.

Sincerely yours,

Mahmut DURMUS,
Editor

Annals of Medical Research
annalsmedres@inonu.edu.tr
<http://my.ejmanager.com/totm>
<http://www.annalsmedres.org>

10.2. Etik Kurul İzin Belgesi

T.C.DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(DÜHADİK)

ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	28/03/2019	KARAR NO	4	TOPLANTI SAYISI	2
--------------------	------------	-------------	---	--------------------	---

KARAR
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi / Fizyoloji A.D. Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET "in yürütücüsü olduğu Öğr. Gül Şahika GÖKDEMİR, Doç. Dr. Mehmet Tahir GÖKDEMİR, Prof. Dr. Beran YOKUŞ, Uzm. Dr. Ezel TAŞDEMİR'in yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Asprosin'in Deneysel Diyabet Modelinde Glukoz Metabolizması Diyabet Parametreleri ve Anti diyabetik Ajanlarla İlişkisi" başlıklı ve 2019/07 protokol numaralı çalışması;

D deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
Sıçan(Wistar-Albino)	Erkek	7*6=42	8-10 Haftalık, 150-200 gr	

Etik kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile desteklenmesi kararlaştırılmıştır.

KATILIMCILARIN

ÜNVANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr.	Beran YOKUŞ	(BAŞKAN)	
Doç. Dr.	Şelçuk TUNIK	(ÜYE)	KATILMADI
Doç. Dr.	Hasan AKKOÇ	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Ayşe MEŞE	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Tahir GÖKDEMİR	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Erdem AKBALIK	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Hüseyin ALKAN	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Feray ALTAN	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Ulaş ALABALIK	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Ersin UYSAL	(ÜYE)	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr.	Edoğdu KARIMAN	(ÜYE)	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr.	Akın KOÇHAN	(ÜYE) RAPORTÖR	
Veteriner Hekim	İlyas ALAK	(ÜYE)	
Avukat	Abdullah YAVUZ	(ÜYE)	KATILMADI
Öğretmen	M. Yavuz KAHRAMAN	(ÜYE)	KATILMADI

KYK-FRM-307/00

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Şır /DİYARBAKIR
E-posta: dusam@dicile.edu.tr Sekreteryası: 0 412 248 8430 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2488001-16 hat (4423)

11.ORJİNALLİK RAPORU

ASPROSİN'İN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE GLİKOZ
METABOLİZMASI DİYABET PARAMETRELERİ VE ANTİDİYABETİK
AJANLARLA İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **17**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **14**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **6**
YAYINLAR

% **8**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

