

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA *POTENTİLLA*
FULGENS'İN ETKİLERİNİN DİĞER ANTİDİYABETİKLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ
Polat İPEK

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yüksel KOÇYİĞİT

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2014

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA POTENTİLLA
***FULGENS*'İN ETKİLERİNİN DİĞER ANTİDİYABETİKLERLE**
KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ
Polat İPEK

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yüksel KOÇYİĞİT

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 14-TF-07 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2014

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Potentilla Fulgens’in Etkilerinin Diğer Antidiyabetiklerle Karşılaştırılması” başlıklı Doktora tezi 01.09.2014 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yüksel KOÇYİĞİT

Tezi Teslim Eden : Polat İPEK

Jüri Üyesinin Unvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi
----------------------	------------	--------------

Başkan :	Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET	Dicle Üniversitesi
-----------------	------------------------------	--------------------

Üye :	Prof. Dr. Mukadder ATMACA	Dicle Üniversitesi
--------------	---------------------------	--------------------

Üye :	Prof. Dr. Cemil TÜMER	Mustafa Kemal Üniversitesi
--------------	-----------------------	----------------------------

Üye :	Prof. Dr. Yüksel KOÇYİĞİT	Dicle Üniversitesi
--------------	---------------------------	--------------------

Üye :	Doc. Dr. Ayfer AKTAŞ	Dicle Üniversitesi
--------------	----------------------	--------------------

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

Prof. Dr. ALİ CEYLAN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Teşekkür

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benden gerekli her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET'e,

Çalışmalarında emeği olan değerli hocam Tez Danışmanım Prof. Dr. Yüksel KOÇYİĞİT'e,

Bana sağladığı desteklerden dolayı Anabilim Dalımızın diğer saygıdeğer öğretim üyelerine,

İstatistik analizlerim sırasında bana yön veren Prof. Dr. Ömer SATICI'ya,

Analizlerimin yapımında büyük emeği olan sevgili arkadaşım Yrd. Doc. Dr. Feray ALTAN'a,

Tez çalışmalarım sırasında yanımda olan ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Yrd. Doç. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK'e,

Bu çalışmaya maddi destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne

Sonsuz teşekkür ederim

İçindekiler

ÖN SAYFALAR

Kapak.....	i
İç Kapak.....	ii
Onay Sayfası.....	iii
Teşekkür	iv
İçindekiler.....	v
Tablolar.....	viii
Şekiller	ix
Grafikler	x
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Özet Sayfaları.....	xiii
Özet.....	xiii
Summary.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DM'nin Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.2. DM'nin Etiyolojik Sınıflandırılması.....	7
2.2.1. Tip 1 DM.....	7
2.2.2. Tip 2 DM.....	11
2.2.3. Gestasyonel DM.....	15
2.3. DM'nin Tanı Kriterleri	16
2.4. DM'nin Epidemiyolojisi	18
2.5. DM'nin Komplikasyonları	19
2.5.1. Akut Metabolik Komplikasyonlar	20
2.5.2. Kronik Komplikasyonlar	21
2.6. İnsülin Hormonu	28
2.6.1. Sekresyonu.....	29
2.6.2. Yıkımı	29
2.6.3. Hücre İçi Etki Mekanizması	30
2.6.4. İnsülin Direnci	33
2.7. Karbonhidrat Metabolizması.....	36
2.7.1. Glikojenez	37

2.7.2. Glikojenoliz.....	39
2.7.3. Glikoliz.....	39
2.7.4. Glikoneojenez.....	44
2.7.5. Sitrik asit döngüsü (sitrat döngüsü).....	44
2.7.6. Pentoz-Fosfat Yolu (Pentoz Siklusu).....	50
2.7.7. Glikuronik Asit Yolu.....	51
2.8. DM'nin Metabolizma Üzerine Etkileri.....	53
2.8.1. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri.....	53
2.8.2. Protein metabolizması üzerine etkileri.....	53
2.8.3. Lipit metabolizması üzerine etkileri.....	54
2.9. Antidiyabetikler.....	55
2.9.1. Sülfonilüreler;.....	55
2.9.2. Meglitidler (Glinidler);.....	56
2.9.3. Biguanidler;.....	57
2.9.4. Thiazolidinler;.....	57
2.9.5. α -Glikozidaz inhibitörleri;.....	58
2.10. DeneySEL Diyabette Streptozotosin Kullanımı.....	60
2.11. <i>Potentilla fulgens</i>	63
2.11.1. Tanımı ve Yayılım Alanı.....	63
2.11.2. Tıbbi ve Ticari Önemi.....	63
2.11.3. Fitokimyasal özellikleri.....	64
2.11.4. Farmakolojik Aktiviteleri.....	65
2.11.5. Anti-neoplastik Aktiviteleri.....	65
2.11.6. Hipoglisemik ve Antihiperglisemik Etkileri.....	66
2.11.7. Anti-hiperlipidemik Etkileri.....	66
2.11.8. Antioksidan Aktiviteleri.....	67
2.11.9. Antihelmintik Aktiviteleri.....	68
2.11.10. Gastroprotektif aktiviteleri.....	68
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	69
3.1. Gereç.....	69
3.2. Yöntem.....	70
3.2.1. STZ ile diyabetik sıçanların oluşturulması.....	70
3.2.2. Deney Grupların Oluşturulması ve Deney Süresi.....	70
3.2.3. <i>Potentilla fulgens</i> Ekstratının Hazırlanması.....	71

3.2.4. Araştırmanın Sonuçlandırılması	72
3.2.5. Karaciğer Dokularının Hazırlanması Enzim Düzeylerinin Belirlenmesi	72
3.2.6. İstatiksel Analiz	72
4. BULGULAR	73
4.1. Açlık Kan Glikoz Değerleri	73
4.2. Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri	76
4.3. Karaciğer Dokusu G6P Değerleri	77
4.4. Karaciğer Dokusu PK Değerleri	78
4.5. Karaciğer Dokusu HK Değerleri	80
4.6. Karaciğer Dokusu F1,6DPaz Değerleri	81
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	92
Kaynaklar	93
Özgeçmiş	111

Tablolar

Tablo 1	DM'nin Etiyolojik Sınıflandırılması (69).....	8
Tablo 2	DM'nin Komplikasyonları.....	19
Tablo 3	Glikoz Taşıyıcıları ve Yerleşim Yerleri.....	36
Tablo 4	Karbonhidrat Metabolizması Yolları.....	38
Tablo 5	Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	55
Tablo 6	Araştırma Sonunda Elde Edilen Bulgular.....	74
Tablo 7	Açlık Kan Glikoz Değerleri.....	75
Tablo 8	Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri	76
Tablo 9	Karaciğer Dokusu G6P Değerleri	78
Tablo 10	Karaciğer Dokusu PK Değerleri	79
Tablo 11	Karaciğer Dokusu HK Değerleri	81
Tablo 12	Karaciğer Dokusu F1,6DPaz Değerleri	82

Şekiller

Şekil 1	Pankreas P hücresinde insülin sentez ve sekresyonu	28
Şekil 2	İnsülin reseptörünün şematik görünümü	31
Şekil 3	İnsülinin glikoz metabolizması üzerindeki etki zincirleri	32
Şekil 4	İnsülinin protein sentezini uyaran mekanizmaları.....	33
Şekil 5	Piruvatın Akıbeti	42
Şekil 6	Glikoliz Basamakları	43
Şekil 7	TCA Siklusu Basamakları 1	46
Şekil 8	TCA Basamakları 2	48
Şekil 9	TCA Siklusu Basamakları 3	49

Grafikler

Grafik 1	Açlık Kan Glikoz Değerleri	75
Grafik 2	Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri	77
Grafik 3	Karaciğer Dokusu G6P Değerleri	78
Grafik 4	Karaciğer Dokusu PK Değerleri	80
Grafik 5	Karaciğer Dokusu HK Değerleri	81
Grafik 6	Karaciğer Dokusu F1,6DPaz Değerleri	83

Resimler

Resim 1	Potentilla fulgens	63
----------------	--------------------------	----

Simgeler ve Kısaltmalar

DM	: Diabetes Mellitüs
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MÖ	: Milattan önce
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
JDM	: Juvenil Diabetüs Mellitüs
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni - Human Leukocyte Antigens
IDM	: İdiyopatik Diabetüs Mellitüs
IDDM	: İnsüline Bağımlı Diyabet
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet
GDM	: Gestasyonel Diabetüs Mellitüs
ADA	: American Diabetes Association - Amerikan Diyabet Birliği
IFG	: Impaired fasting glucose - Bozulmuş Açlık Glikozu
IGT	: Impaired glucose tolerance - Bozulmuş Glikoz Toleransı
HbA_{1c}	: Hemoglobin A1c
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırmaları
IDF	: International Diabetes Federation - Uluslararası Diabet Federasyonu
AGE	: Advanced Glukolisation End Product-İleri Glikozilasyon son ürünleri
PKC	: Protein Kinaz C
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF-β	: Transforming growth faktör β
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
IGF	: İnsülin-like growth faktör 1
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
JNC	: Joint National Committee - Birleşik Ulusal Komite
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
LDL	: Low Density Lipoprotein
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
MA	: Moleküler Ağırlık
GIP	: Gastrik İnhibitör Peptid

G1P	: Glikoz 1 Fosfat
G6P	: Glikoz 6 Fosfat
UTP	: Uridin Trifosfat
UDP	: Uridin Difosfat
cAMP	: 3'-5'-siklik Adenozin Monofosfat
G6Paz	: Glikoz 6 Fosfataz
F6P	: Fruktoz 6 Fosfat
F6Paz	: Fruktoz 6 Fosfataz
F1,6DP	: Fruktoz 1,6 di Fosfat
F1,6DPaz	: Fruktoz 1,6 di Fosfataz
NAD	: Okside Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADH	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP	: Okside Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADPH	: Redükte Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
GTP	: Guanozin Trifosfat
TCA	: Trikarboksilik Asit
GDP	: Guanozin Difosfat
A.a.	: Amino Asit
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein-Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
CoA	: Koenzim A
OAD	: Oral Antidiyabetik Ajanlar
GLUT	: Glikoz Taşıyıcılar
STZ	: Streptozotosin - Streptozosin
GSH	: Glutasyon
SOD	: Süperoksit Dismutaz
PFİP	: <i>Potentilla fulgens</i> İntraperitoneal Grubu
PF450	: <i>Potentilla fulgens</i> 450 mg/kg Oral Grubu
PF900	: <i>Potentilla fulgens</i> 900 mg/kg Oral Grubu
İ.p.	: İntraperitoneal

Özet Sayfaları

Özet

Diabet Oluşturulan Sıçanlarda *Potentilla fulgens*'in Etkilerinin Diğer Antidiyabetiklerle Karşılaştırılması

Diabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonu ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır.

Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi; akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabildiği gibi, uzun süren metabolik düzensizlikler nedeniyle, çeşitli organların çalışmasında yetersizlik ve işlevsizlik şeklinde kronik komplikasyonlara da neden olabilmektedir.

Bu hastalık; tüm yaş gruplarında görülür. Ülkemizde de halen beş milyonun üzerinde vatandaşımızı etkilediği düşünülmektedir. Çeşitli komplikasyonlarla seyrettiği, iyi tedavi edilmediğinde kalp, damar, göz, böbrek ve sinir dokusu başta olmak üzere hemen tüm yaşamsal organlarda kalıcı bozukluklara neden olabildiği ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azalttığı için, tedavi maliyetinin çok yüksek olduğu bulaşıcı olmayan bir sağlık sorunudur. Bütün bu özellikleri nedeniyle DM, dünyadaki hemen hemen tüm ülkelerin sağlık politikalarında özel bir önem taşımaktadır. Diyabete bağlı komplikasyonları önlemek veya azaltmak için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kan glikoz ve lipit düzeyini regüle eden ilaçlar ve renin anjiyotensin anatagonistleri yer almaktadır. Tüm bu farmakolojik tedavi yaklaşımlarının etkileri sınırlıdır ve yüksek dozlarda hipoglisemi, karaciğer toksisitesi, laktik asidozis ve diyare oluşturmakta ve uzun süreli kullanılmasına bağlı olarak etkileri zayıflamaktadır.

Potentilla fulgens; beşparmakotu olarak adlandırılan yerel, yenilebilir, kısa, ince bitkidir. Hindistan'da halk arasında peptik ülser, ağız ülseri, diyare, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıklara karşı kökleri çiğnenerek kullanılmaktadır. Bu bitkinin hipoglisemik etkileriyle ilgili literatürde birkaç çalışma yapılmış olduğu görülmektedir. Bu durum *Potentilla fulgens*'in hipoglisemik etkinliğinin araştırılması ve diğer antidiyabetiklerle karşılaştırılmasının yararlı olacağı düşüncesini akla getirmiştir.

Bu amaçla, toplamda 49 adet erişkin sprague dawley sıçan her bir grupta 7 adet olacak şekilde 7 gruba ayrıldı; 1.Kontrol, 2. Diyabetik 3. Gliklazid, 4.Metformin, 5. *Potentilla fulgens* 450 oral, 6. *Potentilla fulgens* 900 oral, 7. *Potentilla fulgens* 450 i.p.

Kontrol dışındaki gruplara diyabet oluşturmak için streptozotosin 55mg/kg tek doz intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Deney gruplarına metformin (500mg/kg), gliklazid (5mg/kg), *Potentilla fulgens* 450 ve 900 mg/kg orogastrik olarak, 7.gruba ise *Potentilla fulgens* 450 mg/kg i.p. olarak uygulanırken kontrol ve diyabetik kontrol gruplarına aynı yoldan plasebo verildi.

Deney periyodu sonunda alınan kan örneklerinde kan şekeri ve karaciğer örneklerinde; Fruktöz 1,6 di fosfataz, glikoz 6 fosfat, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz, heksokinaz ve piruvat kinaz enzim aktiviteleri elisa okuyucu ile ölçüldü.

Potentilla fulgens i.p. ve 900 mg/kg oral tedavi uygulamamız diyabetik sıçanların kan şekeri düzeyleri ve karaciğer enzimleri üzerine olumlu etkiler gösterirken ($p<0.05$) 450 mg/kg oral tedavi dozumuz önemli olumlu etkiler göstermemiştir ($p>0.05$). Kan şekeri ve karaciğer enzimlerine etkileri yönünden karşılaştırıldığında gliklazid metformine göre daha etkili bulunmuştur ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: *Potentilla fulgens*, streptozotosin, sıçan, diyabet, metformin, gliklazid

Summary

Comparision of the *Potentilla fulgens* Antidiabetics Effects With Other Antidiabetics on Diabetic Rats

Diabetes mellitus is a metabolic chronic disorder with disturbances of carbonhydrate, fat and protein metabolism and is characterized by chronic hyperglycemia that results from imperfections in insulin secretion, insulin action or both. The increase in the incidence of diabetes is due to longevity of life, changing lifestyle, obesity, sedantry work, changing dietary patterns and low birth weight.

Cardiovascular and microvascular complications which are the most common diabetic complications are still an important medical and social problem, in spite of many oral hypoglycemic agents such as sulphonyureas and biguanides. All of these pharmacological modalities also show restricted efficacy and certain adverse effects such as hypoglycemia at higher doses, liver toxicity, lactic acidosis, diarrhea and attenuation of response after protracted use and are expensive particularly in developing countries. Especially very low side-effects and low cost, phytochemicals from natural resources open new approaches for the treatment of various diseases including diabetes. Therefore, there is a need for phytochemicals that have antihyperglycemic potential and are also cost-effective, safe and without long-term side effects.

Potentilla fulgens, is edible short thin plant called cinquefoil. Its roots are used as medicine against various diseases such as cancer, peptic ulcers, mouth ulcers, diarrhea and diabetes in India. A few studies have been made in the literature on the hypoglycemic effects of this plant. As the actual literature knowledge were considered, it was thought that investigating the hypoglycemic efficiency of *Potentilla fulgens* and comparing with the other antidiabetics should contribute to the study.

For this aim; a total of 49 mature Sprague Dawley rats were separated into 7 groups, each consisted of 7 animals: 1. Control, 2. Diabetic, 3. Gliclazide, 4. Metformin, 5. *Potentilla fulgens* 450 oral, 6. *Potentilla fulgens* 900 oral, *Potentilla fulgens* 450 i.p.

One dose of streptozotosin 55mg/kg was exerted intraperitoneally (i.p.) to generate diabetes to all groups except the control group. Metformin (500 mg/kg), gliclazide (5mg/kg), *Potentilla fulgens* 450 ve 900 mg/kg orally for 3 weeks to experimental groups and 1 dose of *Potentilla fulgens* 450 mg/kg i.p. to 7. group was given. Control and diabetic control groups were exerted placebo by the same via.

At the end of the experimental period fructose 1,6 di phosphatase, glucose 6 phosphate, glucose 6 phosphate dehidrogenase, heksokinase ve pyruvate kinase enzym activities were measured by ELİSA in the samples of blood, blood glucose and liver.

Potentilla fulgens i.p. and 900 mg/kg oral groups decreased the blood glucose and liver enzymes like control group ($p<0.05$), 450 mg/kg oral exertion did not exhibit positive effects ($p>0.05$). It is also determined that *Potentilla fulgens* is more effective on liver enzymes when it is compared with gliclazide and metformin.

Key Words: *Potentilla fulgens*, streptozotocin, rat, diabetes, metformin, gliclazide

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır (1, 2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) DM'yi, çok çeşitli etiyolojiler ile ortaya çıkabilen; insülin salımı, insülin aktivitesi ya da her ikisinde birden oluşan aksamalardan kaynaklanan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizlik ve kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık olarak tanımlamaktadır (3). Aynı zamanda kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi, akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabildiği gibi (4, 5, 6) uzun süren metabolik düzensizlikler nedeniyle çeşitli organların çalışmasında yetersizlik ve işlevsizlik şeklinde kronik komplikasyonlara da neden olabilmektedir (7, 8).

Bu hastalık; tüm yaş gruplarında görülmekle beraber, iyi tedavi edilmediğinde kalp, damar, göz, böbrek ve sinir dokusu başta olmak üzere hemen tüm yaşamsal organlarda kalıcı bozukluklara neden olabilen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan, tedavi maliyeti çok yüksek bulaşıcı olmayan bir sağlık sorunudur (9, 10).

Değişen beslenme ve yaşam tarzı, obezite, hareketsiz iş hayatı ve uzun yaşam ömrü nedeniyle diyabetin görülme sıklığı artmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlar ve retinopati, nefropati ve ayak ülseri gibi mikrovasküler komplikasyonlar diyabetin en sık görülen komplikasyonlarıdır (11,12).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, hem tip 1, hem de tip 2 DM hastalarında insülin işlevlerindeki bozulmanın ve hipergliseminin, MSS komplikasyonlarının gelişimi, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların ve duyu durum hastalıklarının oluşumu açısından patolojik önemi olduğunu ortaya koymaktadır (8,13-25).

Günümüzde bütün dünya bir tip 2 DM pandemisi ile karşı karşıyadır (1). Tip 2 DM, genellikle erişkin yaşta, daha az sıklıkla çocuklukta başlar ve prevalansı yaşla artmakla birlikte erkeklerde 65–69, kadınlarda 70–74 yaşları arasında doruğa ulaşır (4).

Bütün bu özellikleri nedeniyle DM, dünyadaki hemen hemen tüm ülkelerin sağlık politikalarında özel bir önem taşımaktadır (9).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diyabeti, sıklığı giderek artan epidemik hastalıklar grubundan, önemli bir toplumsal sağlık sorunu olarak benimsemiş, diyabetin sağlık kaynaklarına çok büyük yük getirdiğini söyleyip, hastalığın ve komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi için acil olarak yeni stratejilere gereksinim olduğunu belirtmişlerdir. (9).

Bu amaçla 12 Ekim 1989’da WHO, Avrupa bölgesine üye 52 ülkenin sağlık bakanları ve temsilcileri, diyabetlilere daha iyi bir yaşam sunmak için kararlar almak amacıyla İtalya’nın St.Vincent kasabasında toplanmış, burada tüm diyabetlilerin yaşam kalitesini arttırmak, diyabetten kaynaklanan sorunları en aza indirmek, körlükleri 1/3 oranında ve ayak kesilme riskini %50 oranında azaltmak, diyabetli annelerin gebeliklerini ve onlardan doğan çocuklarda ortaya çıkabilecek sorunları, sağlıklı kadınlarda rastlanan sorunlara eşitlemek gibi hedefler belirlenmiş ve bu kararların 5 yıl içinde yerine getirileceğine dair tüm ülkelerin katıldığı St.Vincent Deklarasyonu yayınlanmıştır (9).

St.Vincent deklarasyonunun yayınlanması ile başlayan süreçte, bakanlığımız da, ülke gereksinimlerini göz önüne alarak 1994 yılında “Ulusal Diyabet Kontrol Programı”nı başlatarak, ülke genelinde hızlı bir şekilde diyabet riski olan kişi sayısının saptanmasını ve önleyici tedbirlerin alınmasını, hastalara sunulan hizmetlerin tüm basamaklarda etkinleştirilmesini, hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesini, diyabete yönelik araştırmaların desteklenmesini, toplumun bilgilendirilmesini ve sağlık personeli ile hastaların eğitilmesini hedeflemiştir (9).

Hem yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi hem de ciddi bir mali yük getirmesi nedeniyle, diyabet ve komplikasyonları tedavisinin getirdiği ekonomik yükün azaltılması öncelikli bir amaç haline gelmiştir. Bu nedenle maliyet etkililik çalışmaları, gelecekteki olası sağlık bütçelerini düzenlemeye çalışan ülkeler açısından büyük bir önem taşımaktadır (26).

Diyabete bağlı komplikasyonları önlemek veya azaltmak için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kan glikoz ve lipid düzeyini regüle eden ilaçlar ve renin anjiyotensin antagonistleri yer almaktadır. Tüm bu farmakolojik tedavi yaklaşımlarının etkileri sınırlıdır ve yüksek dozlarda hipoglisemi, karaciğer toksisitesi, laktik asidozis ve diyare oluşturmakta ve uzun süreli kullanılmasına bağlı olarak etkileri zayıflamaktadır (27)

Diyabet tedavisi için bulunacak her yeni ilaç; hem hastaların tedavi seçeneklerini zenginleştirecek hem de kullanılacak ilacın yan etki olasılığına karşı, başka bir seçenek sunmak suretiyle, hekimin elini güçlendirecektir (28).

Planlamış olduğumuz bu araştırma projesinde amacımız, sıçanlarda deneysel Tip 2 diyabet oluşturarak Dünyanın diyabet başkenti olarak nitelendirilen (29) Hindistan'da halk arasında peptik ülser, ağız ülseri, diyare, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıklara karşı kökleri çiğnenerek kullanılan *Potentilla fulgens*'in antidiyabetik etkinliğini incelemek, konuyla ilgili literatürlere katkı sağlamak ve bundan sonraki çalışmalara ışık tutmak olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DM'nin Tanımı ve Tarihçesi

DM; uzun dönemde ciddi komplikasyonlara yol açan, insülin hormon sekresyonu yetersizliği veya hedef dokularda insülinin metabolik etkisine karşı insülin direnç hali ile karakterize edilen, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarında bozukluklar ile kendini gösteren, genetik kökenli kronik metabolik bir hastalıktır (30-43).

DM'nin ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüsünde rastlanır. Eski Mısır'a ait, tıp bilgileri içeren en eski ve en önemli yazmalardan biri olan Ebers papirüsünde diyabetten, fazla idrar yapılan ve idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak bahsedilmektedir. (44-49).

M.Ö. 400 yılında eski Hint hekimleri, bu hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüşüğünü görerek idrarın tatlı olduğundan şüphelenmişler ve bu hastalığa tatlı idrar anlamına gelen “madhumeh” adını vermişlerdir. Bu tarife göre, genellikle tatlılara düşkün, şişman ve halsiz olan bu hastaların, ağızları kurumakta, el ve ayaklarında yanmalar oluşmakta ve ağızları fena kokmaktadır (50-55).

Diabetes eski Yunanca'da “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını betimlemektedir (50, 56, 57). Hastalığa diyabet ismini ilk kez M.S. 130-200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı Aretheaus vermiştir. Aretheaus eserinde diyabeti; “Diyabet, etlerin ve uzuvların sulanarak idrar haline geçmesidir. Bu illete tutulan hasta su içmeye asla doymaz, idrar etmekten asla kendini alıkoyamaz, çünkü sıvılar vücudundan süzülerek (diabetes: süzme, süzülme) dışarı akar, böbrekler, mesane, idrar yolları sanki genişçe açılmış bir kanaldır. Bir süre sonra bu durum zayıflama ve kollapsusa neden olur, hayat ancak bir müddet devam eder, çok uzun sürmez” diyerek tanımlamıştır (44, 45, 47, 48, 49, 52, 55).

10-11. yüzyılda Büyük Türk İslam âlimi İbn-i Sina, diyabet hastalarının idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmiş ve şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir (44, 47, 48, 51, 53, 54).

İdrarla şeker atıldığını ise ilk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy göstermiştir. İdrarı kaynatarak, buharlaştırmış çökeltiyi de kristalleştirmiştir (44, 58, 59).

18.yüzyılda John Rollo hastalık için, Yunanca ve Latince “bal” anlamına gelen “mellitus” takısını ilk kullanan kişi olmuştur. 1815’de ise Chevreul idrardaki bu sekerin “glikoz” olduğunu açıklamıştır (44, 51, 53).

19. yüzyılda yaşayan Fransız fizyoloji bilgini Claude Bernard 1849-1855 tarihleri arasında yaptığı çalışmalarda hastalığın klinik bulguları yanı sıra, biyokimyasal bulgularıyla da ilgilenmiş ve glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını göstermiştir (44, 45, 48, 51, 54, 58, 60).

1869 yılında Berlin’de bir tıp öğrencisi olan Paul Langerhans, mikroskopla pankreasın yapısını incelerken, pankreasın dış salgı (ekzokrin) dokusunun içinde yayılmış ve daha önce belirlenememiş hücre kümelerine rastlamıştır. Bir süre sonra Eduard Laguesse, daha sonraları “Langerhans adacıkları” diye adlandırılacak olan ve o dönemde işlevleri bilinmeyen bu hücreler için, sindirimde rolü olan bir salgı ürettiyor olabilecekleri fikrini öne sürmüştür (44, 45, 47, 5, 54, 57, 58, 60).

1889’da Polonya asıllı Alman tıp doktoru Oscar Minkowski, Joseph Von Mehring ile birlikte yürüttükleri bir çalışmada, pankreasın sindirim üzerindeki bu öngörölmüş rolünü gösterebilmek için sağlıklı bir köpeğin pankreasını çıkarmıştır. Bundan birkaç gün sonra, Minkowski’nin hayvan bakıcısı tarafından köpeğin idrarının üzerinde sineklerin uçtuğunu fark edilmiş ve köpeğin idrarı test edildiğinde de içinde şeker olduğu ortaya çıkmıştır. Bu, pankreas ve şeker hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk bulgu olmuştur (44, 45, 47, 51, 53, 54, 57, 58, 60, 62, 63).

1921 yılında Kanadalı tıp doktoru Frederick Banting ve Charles Herbert Best insülini keşfetmişler ve hastalık tedavisinde yeni bir çağır açmışlardır. Bu keşif Frederick Banting ve John Macleod'a 1923 yılında Nobel ödülünü getirmiştir. 1926 yılında Frank bugünkü oral anti diyabetiklerin atası Synthalin'i bulmuştur. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulunmuş ve 1955 yılında ise oral anti diyabetik ilaçlar (Tolbutamid, karbutamid) kullanıma girmiş ve pazarlanmaya başlanmıştır (47, 51, 53, 54, 60, 61, 63, 64).

1973 yılına gelindiğinde Danimarka'da Nova ve Leo firmaları ilk defa saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyan insülin tiplerini geliştirmişlerdir ve bu günümüzde kullanılan "Recombinant DNA" teknolojisiyle yapılmış tamamen sentez ürünü olan insülinlere öncülük etmiştir (47, 51, 53, 58).

2.2. DM'nin Etiyolojik Sınıflandırılması

Diyabetin etiyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflandırması da sürekli yenilenmektedir. Diabetes mellitus etiyolojisi göz önünde bulundurularak ADA tarafından yapılan sınıflandırma tablo 1' de verilmiştir (65-69).

Tablo 1'de görülen bu dört ana başlıktan görülme sıklığı en fazla olan Tip 1 DM, Tip 2 DM ve Gestational diabetes mellitustur (GDM) (65).

2.2.1. Tip 1 DM

Tip 1 DM, pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan β -hücrelerin yıkımı ile oluşan ve genellikle tam bir insülin eksikliğine neden olan, dolayısıyla 'hastanın yaşaması için insülin kullanmasının mutlak gerekli olduğu' diyabet tipidir (70-72). Bu tip DM'de ketoasidozis gelişiminin, komanın ve ölümün önlenmesi için dışarıdan insülin sağlanması gerekmektedir (73, 74). ABD'de Tip 1 diyabet 14 yaş civarında ortaya çıkar ve bu nedenle sıklıkla juvenil diabetes mellitus (JDM) adını alır. Birkaç gün veya hafta içinde aniden başlayabilir. Kan glikozunun artması, enerji ve karaciğerde kolesterol yapımı için yağ kullanımının artması ve vücut proteinlerinin azalması olmak üzere üç önemli bulgusu vardır (43).

Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın β -hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glikozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsulopeni gelişen olgularda karaciğerde glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan şekerlerinin yükselmesine neden olmaktadır. Tip 1 diyabette polidipsi, poliüre, zayıflama ve ketoasidoz gibi klasik diyabet semptomları görülmektedir (75).

Tablo 1 DM'nin Etiyolojik Sınıflandırılması (69)

1. Tip 1 DM (β-hücre yıkımı vardır)	
a. İmmün aracılıklı,	b. İdiyopatik
2. Tip 2 DM (İlerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize)	
3. Diğer Spesifik Tipler:	
a. β-hücre fonksiyonundaki genetik defektler (monogenik diyabet formları)	
* 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1)	* 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
* 7. Kromozom, Glikokinaz (MODY2)	* Mitokondriyal DNA
* 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)	* Neonatal diyabet
* 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)	* Diğerleri
* 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)	
b. İnsülin aktivitesindeki genetik defektler	
* Tip A 8nsülin direnci	* Rabson-Mendenhall sendromu
* Leprechaunizm	* Lipoatrofik diyabet
	* Diğerleri
c. Pankreasın ekzokrin hastalıkları	
* Fibrokalkülöz pankreatopati	d. Endokrinopatiler
* Hemokromatoz	* Akromegali
* Kistik fibroz	* Aldosteronoma
* Neoplazi	* Cushing sendromu
* Pankreatit	* Feokromositoma
* Travma/pankreatektomi	* Glukagonoma
* Diğerleri	* Hipertiroidi
	* Somatostatinoma
	* Diğerleri
f. Enfeksiyonlar	
* Konjenital rubella	g. İmmün aracılıklı sık görülmeyen tipleri
* Sitomegalovirus	* "Stiff-man" sendromu
* Diğerleri	* Anti-insülin 8nsülin8 antikorları
	* Diğerleri
e. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı gelişen	
* Vacor	h. Diyabet ilişkili genetik sendromlar
* Pentamidine	* Down's sendromu
* Nikotinik asit	* Klinefelter's sendromu
* Glikokortikoidler	* Turner's sendromu
* Thyroid hormone	* Wolfram's sendromu
* Diazoxide	* Friedreich's ataksia
* β -adrenergic agonists	* Huntington's chorea
* Thiazides	* Laurence-Moon-Biedl sendromu
* Dilantin	* Myotonic distrofi
* İnterferon	* Porphyria
* Diğerleri	* Prader-Willi sendromu
	* Diğerleri
4. Hamilelikte görülen ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
* Gestational diabetes mellitus"	

Tip 1 DM otoimmün (%90) kaynaklı ya da idiyopatik (%10) olabilmektedir (66, 76, 77).

a. Otoimmün diabetes mellitus;

İnsülin bağımlı DM (IDDM), JDM, Tip 1 A DM gibi adlar ile de bilinmektedir. Tip 1A DM gelişiminde, genetik yatkınlık büyük önem taşımaktadır (73, 77-79).

Bu hastalığa yatkınlığın ve direncin özellikle 6. Kromozomun kısa kolu üzerine sentromere yakın bir bölgede (6p21.31) bulunan İnsan Lökosit Antijeni (HLA, Human Leukocyte Antijen) ile ilişkili DQA, DQB ve DRB genleri ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (73, 77). Bununla birlikte birçok çalışmada 2. Kromozomun uzun kolu üzerinde bulunan “antijen 4 ile ilişkili sitotoksik T lenfosit” (CTLA-4) genindeki polimorfizmlerin tip 1 DM’ye genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmektedir (80).

Tip 1A DM’de genetik yatkınlığın yanı sıra, viral enfeksiyonların, kimyasal ve toksik çevresel faktörlerin tetiklemesi ile pankreasın β -hücreleri antijenik özellik kazanmaktadır. Antijenik özellik taşıyan β -hücrelerine karşı oluşan T-lenfositlerinin aracılık ettiği otoimmün yanıt, sonucu adacık hücresi otoantikorları, insülin antikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorları ve tirozin fosfataz antikorları gibi otoantikorlar oluşarak inflamatuvar olaylara (insülitis) neden olmakta ve insülin salımı azalmaktadır (66, 76, 77). Bu antikorlar klinik belirtilerin ortaya çıkmasından 2-8 yıl önce kanda bulunmakta ve erken teşhiste önem arz etmektedir (81).

Otoimmüniteyi destekleyen faktörler:

- a. Adacık hücrelerinde inflamasyon mevcudiyeti (insülinitis),
- b. Tanı sırasında adacık hücre antikorlarının %80-90 oranında, insülin antikorlarının ise %30-40 oranında pozitif bulunmuş olması,
- c. Tanı sırasında adacık hücre komponenti olan 64 kDalton molekül ağırlıklı antijenlere karşı antikorların %80-90 oranında pozitif

bulunmuş olması ve deneysel olarak diyabet oluşturulan farelerde de aynı bulgunun mevcudiyeti,

- d. 64 kDalton molekül ağırlıklı antijenin glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olduğu ve buna karşı gelişen antikorların, nadir bir nörolojik hastalık olan ve sıklıkla diyabet gelişen “Stiff Man” sendromlu hastalarda gösterilmiş olması,
- e. Yeni tanı konulan diyabetli hastalarda T- lenfosit fonksiyon bozukluklarının gösterilmiş olması (Killer hücrelerinin ve helper/supresör hücre oranlarının artışı),
- f. Genetik yatkınlığın, immün cevabın düzenlenmesini sağlayan HLA sistemi ile ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması ve diğer organ spesifik otoimmün olaylar ile birliktelik gözlenmesi

olarak belirtilebilir (82).

β -hücre rezervi % 80-90 oranında azaldığında ise klinik diyabet semptomları ortaya çıkmaktadır (73, 77-80, 83, 84). Tip 1A DM’de β -hücrelerinin yıkımının oranı bazı bireylerde hızlı iken, bazılarında yavaş olabilmektedir (85). Hızlı form genellikle çocuklarda görülürken (86), yavaş ilerleyen form genellikle yetişkinlerde görülmektedir (83, 87). Bu hastalığın insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk ve ergenlik olsa da, hastalık çocukluktan doksanlı yaşlara kadar her dönemde ortaya çıkabilmektedir (88). Tip 1 A DM’li hastalar genellikle obez değildirler (89).

b. İdiyopatik diabetes mellitus;

Tip1 B DM olarak da bilinen idiyopatik diabetes mellitus (İDM), otoimmün reaksiyon ile ilişkisi olmayan, etiyolojisi bilinmeyen, Tip 1A’ya oranla daha az sıklıkla görülen bir hastalıktır. İDM’nin kalıtsal yönü çok güçlü olmakla birlikte, kalıtımın HLA geni ile ilişkisi bulunmadığı bildirilmektedir (73, 90, 91). Tip1 B DM’nin en belirgin özelliği, zaman zaman ortaya çıkan ketozis ya da ketoasidozis nöbetleridir (92, 93). Bu diyabet tipine özellikle Afrika ve Asya kökenli bireylerde rastlanmaktadır (73, 88). Hastalık; başlangıç yaşı küçük olanlarda, puberte döneminde, sekonder enfeksiyonlarda ve kız çocuklarında daha hızlı ilerlemektedir (78, 79).

Tip 1 DM'li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15-20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (94, 95, 96). Bununla birlikte Tip 1 diyabet konkordansı dizigot ikizlerde %5-10 iken monozigot ikizlerde %35-50 oranında bildirilmektedir (97, 98). Anne tip 1 diyabetik ise çocuklarında diyabet görülme riskinin % 2-3 olduğu, baba diyabetik ise çocukta diyabet görülme riskinin % 7 olduğu bildirilmektedir (91, 94).

Tip 1 diyabet gelişiminde inek sütünün rolü son yılların güncel konuları arasındadır. Sığır serum albüminine karşı oluşan ve ABBOS adı verilen antikorların β -hücresinin p69 yüzey proteini ile çapraz reaksiyon verdiği ve otoimmün reaksiyonu başlattığı gösterilmiştir. İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde tip 1 diyabet gelişme riskinin anne sütü ile beslenenlere göre artabileceği ileri sürülmektedir (99, 100).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda otoimmüniteyi tetikleyici rolleri olan rubella virüs, retrovirüs, reovirüs tip 1, 3, sitomegalo virüs, kabakulak virüsün CD8 T lenfosit aktivasyonu ve/veya CD4 T helper lenfosit aktivasyonuna yol açarak otoimmüniteyi başlatabildikleri gösterilmiştir (97, 101).

2.2.2. Tip 2 DM

Geçmişte “İnsüline bağımlı olmayan diyabet” (NIDDM) veya “erişkin tipi diyabet” (Maturity onset) olarak da isimlendirilen bu hastalık, en yaygın görülen diyabet formudur. Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının % 90'dan fazlasını tip 2 diyabet oluşturmaktadır (53, 102-106). Bu tip diyabetin kalıtımla ve obezite ilişkili olduğu bilinmektedir ki bu hastaların % 85'i obez, kalan % 15'i non-obezdir (70, 102, 103, 107). Son yıllarda obezite ile olan bu ilişkiden dolayı genç yaşlarda da tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlanmıştır (108, 109, 110). Ancak obez bireylerde kilo vermekle kan şekerinde önemli oranda düzelme görülmektedir (106).

Bu hastalıkta; insülinin sentez, salgı ve depolanmasında bir bozukluk olmadığı halde periferik dokularda insüline karşı rezistans söz konusudur (111, 112). İnsülin rezistansı; hedef hücrelerde insülin reseptör sayısının azalması veya hücre içinde

postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ve direnç gelişmesi şeklinde tanımlanabilir (34).

Tip 2 DM'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, bu tip DM'de pankreasın otoimmün yıkımı görülmemektedir. Tip 2 DM gelişme riski, genetik yatkınlık, yaş, obezite ve fiziksel aktivite yokluğu ile artmaktadır (113, 114, 115, 116). Geleneksel ağırlık ölçütlerine göre obez olmayan tip 2 DM hastalarının çoğunun, artmış vücut yağ oranları özellikle karın bölgesinde toplanmıştır (117).

Tip 2 DM'de özellikle glikoza karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve β -hücresi glikozu tanımakta güçlük çeker. Ancak yapılan deneyler hasta β -hücrelerinin nörojenik uyarılara oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir. Karaciğerde glikoz üretiminin artması ise kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir (31, 39, 118-120).

Tip 2 DM hastaları hastalıklarının ilk dönemlerinde ve genellikle tüm yaşamları boyunca insülin tedavisine gerek duymaksızın yaşayabilmektedirler. Hiperglisemi genellikle dikkat çekici semptomları ortaya çıkaracak kadar şiddetli olmadığı için, sinsice gelişmekte ve sıklıkla yıllar boyunca teşhis edilememektedir. Hastalık, uzun yıllar klinik bir belirti vermeden ilerlediği için, hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk altında bulunmaktadır (121). Bazen, Tip 2 DM uzun yıllar sonra gelişen komplikasyonları sayesinde teşhis edilebilmektedir. Bu tipte ketoasidozise çok sık rastlanmasa da, enfeksiyon, travma, ilaçlar veya cerrahi gibi çeşitli stresler ile birlikte ortaya çıkabilmektedir (122, 123).

Tip 2 Diabetes Mellitus için Risk Faktörleri

1- Yaşlanma: Tip 2 diyabet sıklığının yaşlanma ile paralel artış göstermektedir. İlişki toplumdaki kümülatif insidansa ve mortalite oranına bağlıdır.

- 2- **Cinsiyet:** Gelişme sürecinde olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet fark bildirilmemiştir. Buna karşılık İskandinav ülkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.
- 3- **Genetik faktörler:** Monozigot ikizlerde Tip 2 diyabetin % 90 'a varan çok yüksek oranda gözlenmesi hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.
- 4- **Genetik karışma:** Amerika'da yaşayan Nauruan ve Pima yerlilerindeki diyabet sıklığının, bu etnik grupların normal Amerikan toplumu ile karışmış olduğu topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir.
- 5- **Ailevi kümelenme:** Ailede 1. Derecede akrabalarda diyabet bulunması, diyabet riskini 2-6 kat arttırır. Ailedeki diyabetli sayısı arttıkça risk de yükselir.
- 6- **Genetik belirteçler:** Baz etnik gruplarda Tip 2 diyabetin baz HLA gruplar ile ilişkili olabileceği bildirilmiş; ayrıca bazı ailevi özel diyabet formlarında da spesifik gen mutasyonlar gösterilmiştir.
- 7- **Obezite ve vücut yağ dağılımı:** Obezite Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar, diyabet gelişme riskinin beden kitle indeksinden başka vücut yağ kitle artışı ile paralel olarak arttığını ortaya koymuştur. Hatta bazı çalışmalarda intraabdominal yağ kitlesi diyabetin beden kitle indeksinden daha güçlü bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle en azından bel çevresi veya bel/kalça oranı ile abdominal yağ kitlesi tahmin edilmelidir.
- 8- **Fiziksel inaktivite:** Sedanter yaşam biçiminin Tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada düzenli egzersiz alışkanlığı kazanmış bozulmuş glikoz toleranslı olgularda diyabete dönüşme riskinin azaldığı gözlenmiştir.
- 9- **Diyet:** Yağdan zengin, karbonhidrattan nisbeten fakir diyetle beslenen bireylerde Tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

10- Cinsiyet hormonları: Sex hormonlarının bağlayıcı 14nsülin14 düzey düşüklüğü kadınlarda erişkin tip diyabet gelişeceğinin habercisi olarak görülmektedir. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diyabet prevalansnn yüksek olduğu bildirilmiştir.

11- Alkol ve sigara kullanımı: Alkol ve sigara kullanımı ile Tip 2 diyabet gelişmesi arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ancak beden kitle indeksi ve fizik aktivite derecesine göre düzeltildikten sonra bu çalışmalarda istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (70).

Sonuç olarak tip 2 diyabet ve komplikasyonlarından korunmak için aşağıdaki tedbirler önerilmektedir:

- i. Boya uygun vücut ağırlığı hedeflenmeli ve bu ağırlığın korunmasına çalışılmalıdır.
- ii. Yeterli ve dengeli beslenmeli; günde en az 5 (beş) porsiyon sebze ve meyve tüketilmelidir.
- iii. Günlük enerjinin %25-30' u yağlardan sağlanmalı, enerjinin doymuş yağ asidinden gelen oranı %10' un altında olmalıdır.
- iv. Şeker gibi basit karbonhidratlar günlük enerjinin $\leq$ %10' unu aşmamalı, basit karbonhidratlar yerine kuru baklagiller, tam tahıl ürünleri tercih edilmelidir.
- v. Günlük alınan tuz miktarı 5 g'ı aşmamalıdır.
- vi. Fiziksel olarak aktif olunmalıdır. Haftanın en az 5 günü, düzenli olarak en az 30 dk orta yoğunlukta aktivite (örneğin tempolu yürüme egzersizleri) yapılmalıdır. Kilo kaybı sağlanması için daha fazla fiziksel aktivite yapılması gereklidir.
- vii. Sigara kullanılmamalı ve aşırı alkol tüketiminden kaçınılmalıdır (53, 104).

2.2.3. Gestasyonel DM

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan veya tanısı ilk kez gebelik sırasında konulmuş olan glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (73). Farklı toplumlarda görülmekte olan bu hastalığın sıklığı giderek artmaktadır. Tanı oral glukoz tolerans testiyle konur ve tarama testleri genellikle gebeliğin 24-28. haftalarında yapılmaktadır (124-128). Çünkü bu dönemde plasentanın salgıladığı hormonlar fazla miktarda kanda bulunmakta ve daha ileri derecede insülin direncine neden olmaktadır (127, 128).

Hamile kadının pankreası, insülin direncini aşabilecek miktarda insülin salgılayamazsa, gebelik sırasında diyabet ortaya çıkabilir ki hamilelerin yaklaşık %2'sinde oluşmaktadır. Eğer bu durum belirlenmezse perinatal morbidite ve mortalite riski artar. Daha önemlisi bu gibi hastaların sonraki yıllarda diyabetin gelişimi için artmış riske sahip oldukları bilinmektedir. Gestasyonel diyabetli kişilerin doğumdan sonra glikoz düzeyleri genellikle normale döner veya bozulmuş glikoz toleransına sahip olurlar, ya da diyabet oluşur (124-128). Ancak hamilelikte diyabet öyküsü olan kadınlar, yaşamları boyunca diyabet olma riski taşıdıklarından sürekli kontrol edilmelidirler. Çünkü bu bireylerin en az %50'si, ileriki yıllarda 2.Tip diyabetli olabilmektedir (127, 128).

2.3. DM'nin Tanı Kriterleri

DM, metabolik anormalliklerin şiddetine bağlı olarak asemptomatik olabileceği gibi aşırı susama (polidipsi), aşırı (sık) idrar (poliüri), aşırı yeme (polifaji), görme bulanıklığı ve kilo kaybı gibi karakteristik belirtiler de gösterebilmektedir (129, 130). Daha ciddi olgularda ketoasidozis veya nonketotik hiperozmolar durum gelişerek baygınlık ve koma ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, etkin bir tedavi uygulanmadığında ölümle sonuçlanmaktadır (73).

Son 10 yılda diyabet tanı ve sınıflamasında glikoz metabolizmasındaki diğer bozuklukları da kapsayacak şekilde değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında ADA yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamış, ardından 1999 yılında WHO yayınlanan tanı kriterlerini küçük revizyonlarla kabul etmiştir. 2003 yılında ADA, bozulmuş açlık glikozu (IFG) tanımını ekleyerek diyabet tanımında revizyona gitmiştir. Günümüzde diyabet tanımlaması için geçerli olan da bu düzenlemedir (130).

Diyabetin tanı kriterleri:

1. En az 8 saat açlık sonrası bakılan plazma glikoz değerinin 126 mg/dl veya üstünde bulunması.
2. DM belirtileri gösteren bireyde (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b), rastgele ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması
3. 75 gram glikoz ile yapılan oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında ikinci saat plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması (42, 66, 73, 112, 130, 131).

Yukarıdaki üç kriterden herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Belirgin hiperglisemi semptomları bulunmayan hastalarda tanı testlerin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır (42, 66, 130). Tanıda esas, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan 75 g glikoz ile oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmasıdır. Ancak bu yöntemin aynı kişide bile günden güne değişkenliğinin yüksek

olması, yoğun emek ve maliyet gerektirmesi kullanımını güçleştirmektedir. Buna karşın açlık glisemisinin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması pratikte kullanımını artırmaktadır (130).

Oral glikoz tolerans testi: Bu test yapılmadan önce hasta 8-14 saat aç bırakılır. Teste başlamadan önce hastanın 30 dakika dinlenmesi sağlanır. Daha sonra 75 gram glikoz solüsyonunu 5 dakika içinde içmesi sağlanır. Hastadan glikoz yüklemesinden 10 dakika önce ve glikoz yüklemesi yapıldıktan 120 dakika sonra venöz kan alınıp ölçüm yapılır. 120. Dakika plazma glikozunun 140-199 mg/dl olması bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanmaktadır (131). Bozulmuş glikoz toleransı saptanan kişiler, ileri dönemde diabetes mellitus hastalığı gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar. 120. Dakikada kan şekeri 200 mg/dl 'den büyük ise bu birey DM hastasıdır. Bunların arasından yılda % 1.5 ila % 7.3 oranında yeni diyabet vakası ortaya çıkmaktadır (132, 133).

DM tanısının konulmasında yararlanılan veya hastanın kısa dönemde kontrol altında olup olmadığını gösteren bu testlerin yanı sıra son 30-90 gün içindeki metabolik kontrolünü belirlemek amacıyla Hemoglobin A1c (HbA_{1c}) seviyesi testi de kullanılmaktadır. Bu testle kanda hemoglobin molekülüne geri dönüşümsüz olarak bağlanan glikoz seviyesi ölçülmektedir. HbA_{1c} seviyesinin referans aralığı sağlıklı bireylerin HbA_{1c} değerlerinin istatistiksel değerlerine bakılarak oluşturulur. Bu yüzden testin yapıldığı laboratuvara göre ve kullanılan metoda göre farklılık gösterebilir. HbA_{1c} seviyesi <6 olanlar normal seviyedir. Yetersiz kontrol altında olan diyabetiklerde (HbA_{1c} >8) glisemik kontrolü iyileştirmek için hekimin müdahalesi şarttır ve diyabetik komplikasyon riski yüksektir (134).

2.4. DM'nin Epidemiyolojisi

DM nin sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır (135). WHO 1991 yılında, diyabeti, sıklığı giderek artan epidemik hastalıklar grubundan, önemli bir toplumsal sağlık sorunu olarak benimsemiş, diyabetin sağlık kaynaklarına çok büyük yük getirdiğini söyleyip, hastalığın ve komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi için acil olarak yeni stratejilere gereksinim olduğunu belirtmişlerdir (9). Dünya nüfusunun yaklaşık %6'sı diyabet hastasıdır ve bu oranın giderek arttığı rapor edilmektedir (136).

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glikozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama % 1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir (47).

1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve rastgele seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevelansı %7.2, IGT prevelansı ise %6.7 bulunmuştur (47). TURDEP sonuçları, WHO ve IDF tahminleri ile birlikte değerlendirildiğinde ülkemizde diyabet prevelansının artacağı düşünülmektedir (137, 138).

2.5. DM'nin Komplikasyonları

Diyabetes mellitusun komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır (139-141). Tip 1 diyabetli hastalarda akut komplikasyonların aniden ortaya çıkması daha sık rastlanan bir tablo iken Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğu, ciddi kronik komplikasyonların başlangıcına kadar hastalıklarının farkında olmayabilirler. Tip 2 diyabet, nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Bununla birlikte tip 2 diyabetin asıl yükü, miyokard infarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalığı içeren makrovasküler hastalıklara eğilimdir. Makrovasküler hastalık, tip 2 diyabeti olan her üç hastanın ikisinde ölüm nedeni olmaktadır (141).

Tablo 2 DM'nin Komplikasyonları

I. Akut Metabolik Komplikasyonlar	
1. Diyabetik Ketoasidoz	
2. Hiperosmolar nonketotik koma	
3. Laktik asidoz	
4. Hipoglisemi	
II. Kronik Komplikasyonlar	
1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	
a. Diyabetik retinopati	
b. Diyabetik nefropati	
c. Diyabetik nöropati	
2. Makrovasküler Komplikasyonlar	
a. Büyük damar hastalığı (ateroskleroz)	
b. Serebrovasküler hastalık	
c. Diyabetik Ayak	
d. Hipertansiyon	
e. Kardiyovasküler hastalıklar	

2.5.1. Akut Metabolik Komplikasyonlar

a. Diyabetik Ketoasidoz; Diyabetik Ketoasidoz; dolaşan insülin düzeyleri, periferik dokularda glikoz kullanımını sağlamak, karaciğerde glikoz oluşumunu ve doku katabolizmasını inhibe etmekte yetersiz kalan, insüline bağımlı diyabetik hastalarda ortaya çıkar (143-146). Daha çok tip 1 diyabetik hastalarda ortaya çıkarsa da, insülin kullanım hataları, diyetteki yanlışlıklar ve bazı özel durumlarda (enfeksiyon, travma, ameliyat vs.) tip 2 diyabetiklerde de görülmektedir (147, 148). Burada en önemli faktör insülin eksikliğidir. İnsülin eksikliğinde glikoz hücre içine giremez ve enerji kaynağı olarak kullanılamaz. Vücuda gereken enerji yağlardan elde edilir ve keton cisimleri oluşur. Bunun sonucunda vücudumuzda keton üretimi artar ve ketonlar “toksik” etki yaparlar. Hastanın bilinci bozulur ve tedavi edilmezse koma oluşur (143-146).

Keton birikimine bağlı kusma, bulantı, yorgunluk, karın ağrısı, zor ve hızlı nefes alma, nefeste aseton kokusu, bilinç bozuklukları ve diyabet koması gibi bulgular görülür. Bu bulgular hemen hekime başvurmayı gerektirir. İyi tedavi edilmeyen diyabetli hastalar sonunda komaya girerler, hatta bu nedenle hayatlarını kaybedebilirler. Diyabet koması; karbohidrat, yağ ve protein metabolizmalarının, eşzamanlı olarak bozulduğu ciddi bir metabolik sorundur. Diyabet komasına diyabetik ketoasidozis de denir (143-146).

b. Hiperosmolar nonketotik koma; Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı %40-70 arasında değişebilen ve genelde ileri yaş grubunda görülen akut bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez (142, 149, 150). Kan şekeri çok yüksek olan (>300mg/dl) kişilerde, kanın ozmotik basıncı yükselir ve hücre içindeki su moleküllerinin kana doğru çekilmesine neden olur. Yine hiperglisemi böbreklerden suyun geri emilmesini engelleyerek, üretilen idrar miktarını da (ozmotik diürez) artırır (151). Tedavisi; komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi, insülin, sıvı açığı ve elektrolit eksikliklerinin yerine konulmasıdır (142, 149, 150).

c. Laktik asidoz; Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15’inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l’yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50’sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (142, 149, 150).

d. Hipoglisemi; Kan glikoz yoğunluğunun 50 mg/dl altında olmasına hipoglisemi denir (152). Tip 1 diyabetli hasta ölümlerinin % 3-5’i hipoglisemik komaya bağlıdır. Tip 2 diyabetli ve oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalardaki hipoglisemilerde mortalite oranı ise oldukça yüksek olup % 10-20 arasındadır (70). İnsulin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda hipoglisemi aşırı insülin dozu, yemek gecikmesi ve aşırı fizik aktiviteleri ile oluşabilmektedir. Bu hastalarda hipoglisemiye olan duyarlılığın nedeni, glukagon hormonunun cevabının sıklıkla bozulmuş olmasıdır. Hipoglisemik koma belirtileri olarak; terleme, taşikardi, çarpıntı, kas güçsüzlüğü, peltek konuşma, baş ağrısı, hafıza kaybı ve koma görülebilmektedir. Hipoglisemik komanın tedavisinde; hastaya 3-5 dakika içerisinde damardan %50 lik glikoz solüsyonundan 50 ml verilir ve %5-10 glikoz infüzyonu ile devam edilir (153-155).

2.5.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik Komplikasyonların Mekanizması; DM’de hipergliseminin kronik komplikasyonlara nasıl yol açabileceğini açıklayan, üç farklı teori ileri sürülmüştür (156);

İlk hipotez; Artan intrasellüler glikozun hücresel proteinlerin nonenzimatik glikozilasyon yoluyla ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşumuna yol açtığı şeklindedir. Nonenzimatik glikozilasyon, glikozun proteinlerin amino grubu ile etkileşmesi sonucu gelişir. AGE’nin proteinlere (kollajen, ekstrasellüler matriks proteinleri) çapraz bağlandığı, ateroskleroza hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstrasellüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gözlenmiştir.

Serum AGE düzeyleri glisemi düzeyi ile koreledir. AGE glomerüler filtrasyon hızı düştükçe birikir (156).

İkinci hipotez; DM’de kronik hipergliseminin komplikasyonlara nasıl yol açtığını, hipergliseminin glikozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını arttırması şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır. İntraselüler glikoz öncelikle fosforilizasyon ve takiben glikoliz ile metabolize olur. Ancak intraselüler glikoz yükseldiği zaman glikozun bir bölümü aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol konsantrasyonları hücresel fizyolojiyi farklı yönlerde etkiler (miyoinositolde azalma, redoks potansiyelinde değişiklik) ve hücresel disfonksiyona yol açabilir. Bu teori insanlarda aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılarak test edilmiş ancak retinopati, nöropati veya nefropati klinik sonlanım noktalarında faydalı etki göstermemiştir (156).

Üçüncü ve son hipotez de; Hipergliseminin protein kinaz C (PKC)’nin bazı izoformlarının aktivasyonuna yol açan diaçilgliserol oluşumunu arttırdığı ileri sürülmüştür. PKC ise diyabetik komplikasyonlara yol açan çeşitli hücresel olayları etkilemektedir. Örneğin, PKC’nin glikoz tarafından aktivasyonu in vitro olarak endotelial hücrelerde ve nöronlarda fibronektin, tip IV kollajen, kontraktıl proteinler ve ekstraselüler matriks proteinleri genlerinin transkripsiyonunu değiştirmektedir (157).

Diyabetle ilişkili komplikasyonlarda growth faktörler önemli bir rol oynuyor görülmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) diyabetik proliferatif retinopatide lokal olarak artmıştır ve lazer fotokoagülasyondan sonra azalır. Transforming growth faktör β (TGF- β) diyabetik nefropatide artmıştır ve mezangial hücrelerde, bazal membranda kollajen ve fibronektin sentezini stimüle eder. Platelet derived büyüme faktör, epidermal büyüme faktör, insülin-like growth faktör 1 (IGF), growth hormon, basic fibroblast growth faktör gibi diğer growth faktörlerin ve hatta insülinin diyabetik komplikasyonlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunlara ilave olarak hipergliseminin bir sonucu olarak gelişen oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu da komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (156).

Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır;

1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

a. Diyabetik retinopati; Bugün dünyada körlüğün en önde gelen nedeni diyabettir. Tip 1 DM'li hastaların hemen hemen tümünde, tip 2 DM olan hastaların yaklaşık % 60'ında retinopati vardır (158). Diyabet, hastalarda bazı göz bozukluklarına zemin hazırlar. Örneğin göz tansiyonu bağlı glokom ve katarakt (göz merceğinin bulanıklaşması), şeker hastalarında normalden iki kat daha fazla görülmektedir. Fakat en önemli göz bozukluğu diyabete bağlı retinopatidir. Diyabet hastalarındaki retina bozukluğu, retina kan dolaşımındaki değişikliklere bağlıdır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, damar çeperinden sızıntı ya da kanlanma bozuklukları bu duruma yol açmaktadır. Önce gözün ağ tabakasında (retina) noktasal ve daha büyük kanamalar, mikro-anevrizmalar (baloncuklar) ve damarlardan sızıntılar görülür. Daha sonra bunlar kanama eğilimli yeni kılcal damarların gelişmesine yol açar. Bu damar gelişimleri yaklaşık 13-15 yıl sonra ortaya çıkmaya başlar. 26-50 yaşlar arasında, hastaların % 26'sında göz bulguları gelişir. 15 yaşında sonra pubertanın hormonal etkileriyle, Tip 1 diyabette retinopati sıklığı hızla artar (145, 146, 158, 159).

Diyabetik retinopati görülme sıklığı;

- 0-4 yaş arasında %0-7
- 5-9 yaşlar arasında %25
- 10-16 yaşlar arasında %60-71
- 17-50 yaşlar arasında % 90

oranlarındadır.

Şeker hastalığına bağlı retinopatide başlıca yeni tedavi lazer uygulamasıdır. Sızıntı yapan baloncuklar kapatılır ve gözün kansız kaldığı için beslenemeyen kısımları lazer ışınlarıyla yok edilir. Lazer tedavisi kaybolan görmeyi geri getirmemekle birlikte 2 yıl içindeki görme kaybını anlamlı derecede (% 50 oranında) azaltmaktadır (145, 146, 159).

b. Diyabetik nefropati; Böbrekler de Diyabetik Mikroanjiopati komplikasyonundan ve buna bağlı kan dolaşımı bozukluklarından zarar gören bir organdır. Bu tür bir zarar kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmekte ve düzenli olarak suni kan temizleme (dializ) tedavisini zorunlu kılabilmektedir. Diyabet hastalarında, hastalık başlangıcından ortalama 10 yıl sonra üre değeri yükselmeye başlamaktadır.

Böbreklerin zarar görmesi ilaç ile tedavisi yapılması gereken yüksek kan basıncına (hipertansiyon) neden olur. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE-İnhibitörleri) kan basıncını düşürmeleri ile birlikte böbreklerin kan dolaşımına olumlu etkilerinden dolayı tedavide çok önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetik nefropatide hastalıktan korunmanın en doğru yolu iyi bir kan şekeri ayarından geçmektedir (144, 160-162).

c. Diyabetik nöropati; Kan şekerinin daima yüksek oluşu, özellikle çevresel sinirlerde duyu bozukluklarına bağlı hasarlara neden olur. Diyabetik nöropatinin patogenezinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır. Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi polyol olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur. Membran $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase aktivitesi azalır sinir iletimi yavaşlar. Bunun yanında akson içindeki enzim, nörotransmitter gibi maddelerin de transportu yavaşlar (163, 164). Vücudun uç kısımlarında (el ve ayaklarda) sinir hücrelerinin tahribatı sonucu uyuşma, karıncalanma, kaşınma ve ağrı ortaya çıkabilmekte ve bu tür yakınmalar özellikle gece daha da fazlalaşmaktadır. Hatta bu yakınmalar klasik tıp kitaplarında (eldiven ve çorap dağılımı) benzetmesi şeklinde yer almıştır. Çoğu zaman hastalar ayaklarındaki sancılardan şikâyetçi olurlar. Vücut ısısının genelde bozuk olması nedeniyle, hastalar ayaklarının daima soğuk olmasından şikâyet ederler (145, 154).

2. Makrovasküler Komplikasyonlar

a. Büyük damar hastalığı (ateroskleroz); Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adı verilir. Ateroskleroz

tüm toplumda bazı risk faktörlerinin de etkisiyle, yaşla birlikte artan bir sorundur. Diyabetlilerde; hiperglisemi, lipid artışı, insülin direnci, obezite ve hipertansiyona bağlı olarak daha sık ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler (165). Diyabet, makroanjiopatinin ortaya çıkışını daha da hızlandırır. Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinsten de aynı sıklıkta görülür.

Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete özgüdür, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkalı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir. Tip 2 diyabette makroanjiopati lezyonları daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları, alt ekstremité iskemisi, erektil disfonksiyon ve intestinal anginayı kapsar. Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır (163).

b. Serebrovasküler hastalık; Diyabetin bir başka makrovasküler komplikasyonu serebrovasküler hastalıklardır. Diyabette beyine kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar ve bu damarlarda trombüs oluşumu, hiperkoagülabilité yaratan faktörlerin de yardımı ile diyabetiklerde sıklıkla görülür. Tip 2 DM'li hastalardaki yaş faktörü kolaylaştırıcı diğer bir etkidir. DM'de trombotik inme riski 2-6 misli artmıştır. Kanama tipi inmeler, diyabetik hastalarda ancak % 8 oranındadır. İnmeye bağlı ölümlerin % 7'si diyabettendir. Diyabetiklerin % 25'i inmeden ölmektedirler. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta, daha fazla sekele bırakmaktadır (166).

c. Diyabetik Ayak; Diyabetik ayak, DM'li hastalar için en ciddi komplikasyonlardan biri olarak kabul edilir (167). Diyabetlilerde azalan his ve ayak damar sistemindeki yetmezlik ayak ülseri ve zamanla ayağın kesilmesine kadar giden bir dizi ağır sonuçlara sebep olur. Diyabetik hastalarda ayak yaralarının oluşumuna yol açan iki temel bozukluk vardır. Bunlardan ilki nöropatidir (sinir hasarı) Diyabet yüzünden ayak sinirleri, zarar görür veya tamamen tahrip olur. Ayakta ağrı duyusu

azalır. Zamanla ayak tamamen duyarsız hale gelir. İkinci temel bozukluk ise anjiopatidir (damar hastalığı). Ayağa ve bacağına kan götüren damarlarda (arterlerde) daralma veya tıkanıklık olur. Ayağa giden kan akımı azalır. Ayakta küçük büyük her türlü yaranın iyileşmesi zorlaşır. Koruyucu önlemler ve doğru ayak bakımı (ılık sabunlu suda ayakların düzenli olarak yıkanması ve iyice kurulanması, pedikür sırasında ayakların yaralanmamasına dikkat etmek) ile uygun ayakkabı tercihi hakkında hastanın mutlaka bilgilendirilmesi gerekmektedir (159, 160).

d. Hipertansiyon; Tip 1 diyabette hipertansiyon genellikle diyabetik nefropati ile ilişkili olup, mikroalbuminüri döneminde ortaya çıkar. Tip 2 DM’de hipertansiyon, sıklıkla santral obezite ve dislipidemiye de içeren insülin rezistansına bağlı olup metabolik sendromun bir parçasıdır. Tip 2 diyabetiklerde non diyabetiklere oranla iki kat daha sık olarak hipertansiyon görülür.

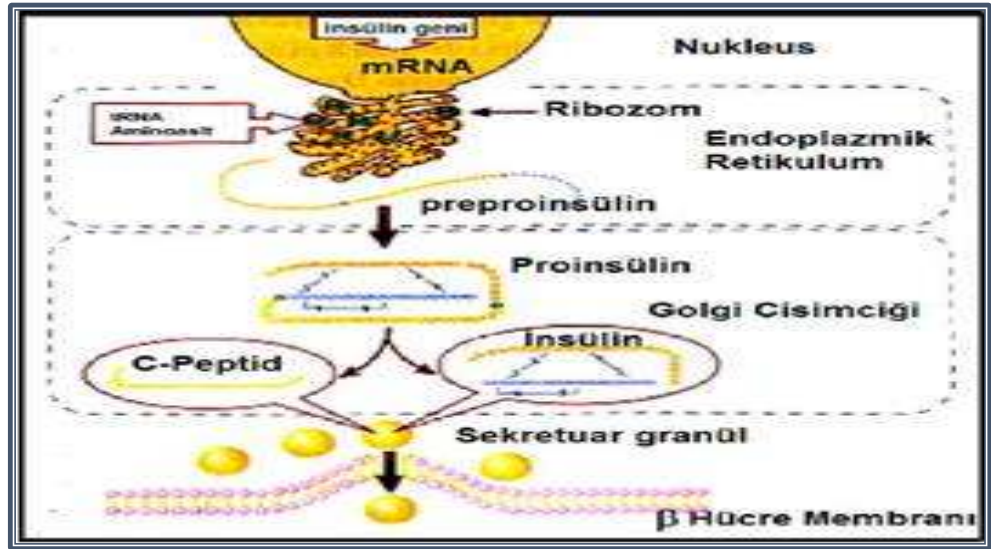
Tüm tip 2 diyabetlilerin % 20-60’ında hipertansiyon görülür. Birleşik Ulusal Komite’nin (Joint National Committee: JNC) 7. raporunda diyabetiklerde hipertansiyon, kan basıncının 130/80 mmHg’den yüksek olması şeklinde ifade edilmiştir. Arteriyel hipertansiyon, diyabetik mikro ve makroanjiyopatinin başlangıcı ve ilerlemesi için bir risk faktörüdür. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)’nin çalışmasında diyabetik hastalarının ortalama kan basınçlarında 10 mmHg’lik düşme diyabete ilişkin komplikasyonlarda % 12, diyabete bağlı ölümlerde % 15, miyokard enfarktüsünde % 11 ve mikrovasküler komplikasyonlarda % 13’lük bir azalma ile ilişkili bulunmuştur (168).

e. Kardiyovasküler hastalıklar; Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski yükselmekte ve non-diyabetik erkeklere yaklaşmaktadır. İyi kontrol altına alınmamış hiperglisemi ve insülinle şekillenen hipoglisemi arasında büyük dalgalanmalar gösteren diyabetliler ateroskleroz karşı en yatkın grubu oluşturur. Kontrol altına alınmamış diyabetteki kronik hiperglisemi, arter çeperinden mukopolisakkarid sentezinin artmasına yol açar ve bu

durum LDL'lerin hapsedilmesi için uygun ortamı hazırlar. Böylece insülin yokluğunun aterojen olduğu söylenebilir. Ancak kan dolaşımında artan insülin aslında başka yollardan ateroma oluşumunu harekete geçirir. Lipidlerin arter çeperinden temizlenmesini inhibe eder ve hepatik plazma lipidleri sentezini arttırır. Birçok hafif diyabetli ya da ekzojen insülin tedavisi gören hastada zaman zaman (özellikle açlık durumunda) kan dolaşımında insülin hormonu düzeyi çok fazla olur. Diyabetlilerde, aynı zamanda, trombosit adezyonu ve agregasyonunda artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bunlar ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir (169, 170).

2.6. İnsülin Hormonu

İnsülin; direkt veya indirekt olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen glikoz, amino asitler, lipidler gibi besin maddelerinin, hücre içinde tutulup, depolanmasını sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan antikatabolik bir hormondur (171-173). Bu hormon pankreasın Langerhans adacıkları hücreleri tarafından üretilir (174, 175). İnsülin ilk kez 1921 yılında Banting ve Best tarafından pankreastan ekstre edilmesi ve 1922 yılında diyabetik ketoasidoz komasında olan Leonard Thompson isimli bir hastaya verilmesi ile ilk defa diyabet tedavisinde kullanılması çok önemli bir keşif olarak dünya tarihinde yerini almıştır (176). Bu keşif Frederick Banting ve John Macleod'a 1923 yılında Nobel ödülünü getirmiştir (44, 47, 51, 53).



Şekil 1 Pankreas P hücresinde insülin sentez ve sekresyonu (177)

İnsülin küçük bir proteindir. Pankreasın Langerhans adacıkları hücreleri tarafından üretilen insülin (MA: 5808) 51 aminoasitten oluşan A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) olmak üzere iki adet aminoasit zincirinden meydana gelmiştir. A ve B zincirleri birbirine iki adet disülfid bağı ile bağlanmıştır. A zincirinde 6. ve 11. aminoasitleri birbirine bağlayan bir tane de zincir içi (intrachain) disülfid bağı bulunmaktadır (174, 175, 178, 179).

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (178, 179). İnsülin, pankreasta inaktif tek zincirli preproinsülin (MA: 11500) şeklinde sentezlenir. Preproinsülinin amino ucunda bulunan "sinyal dizisi" preproinsülinin salgı veziküllerine geçişini yönlendirir. Sinyal dizisinin proteolitik olarak uzaklaştırılması ve üç disülfid bağının oluşumuyla proinsülin (MA: 9000) meydana gelir ve pankreatik hücrelerdeki salgı granüllerinde depolanır. Artmış kan glikozu insülin salgılanmasını tetiklediği zaman, proinsülin özgül proteazlarla aktif insüline dönüştürülür. Proteazlar olgun insülin molekülünü oluşturmak için iki peptid bağı parçalar ve C-peptidin ayrılması ile insülin oluşur (178-180). C peptid insülin miktarının belirlenmesinde çok önemli bir belirteçtir. Ne kadar C peptid varsa o kadar insülin salgılanmış demektir (181).

2.6.1. Sekresyonu

İnsan pankreası günde ortalama 40-50 ünite insülin üretmektedir (178, 179, 182, 183). İnsan vücudunda bazal ve uyarılmış (prandiyal) olmak üzere iki farklı şekilde insülin salgılanmaktadır. Bazal salgılanma egzojen uyarı olmaksızın (açlıkta) olan salgılanmadır. Uyarılmış salgılanma ise ağızdan besin alımına β -hücresinin insülin sekresyon yanıtıdır. İnsülin salgılanmasının en önemli uyararı glikozdur. Kandaki glikozun besin alımı ile birlikte ani artışı önce kısa süreli bir insülin salgılanmasına neden olmakta (birinci faz) eğer kandaki glikoz konsantrasyonu hâla yüksek seyrediyorsa hafifçe düşmeye başlayan insülin konsantrasyonu tekrar ikinci ve daha düşük amplitüdlü bir pikle (ikinci faz) birlikte tekrar artmaktadır (178, 179). İnsülin salgılanmasının diğer uyarıları mannoz, lösin, vagal uyarılar ve sülfonilüre gibi ilaçlardır. Glukagon benzeri peptid-1, gastrik inhibitör peptid (GIP), kolesistokinin, sekretin ve gastrin gibi enterik hormonlar, β -adrenerjik uyarılar ve arjinin glikozun uyardığı insülin salgılanmasını artırıcı özelliğe sahiptir (184).

2.6.2. Yıkımı

Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Yarılanma ömrü dolan insülin karaciğer, böbrek ve plasentada yer alan insülinaz enzimleri tarafından

katabolizma edilmektedir. Pankreastan salgılanan insülinin karaciğerden ilk geçişte %50'si kandan temizlenmektedir. 31 aminoasitten oluşan C-peptidin (MA:3000) biyolojik aktivitesi bilinmemektedir. C-peptid, β -hücrelerinden insülin ile eş molar miktarda salgılanır ve kandan karaciğer aracılığı ile temizlenerek böbreklerden atılır (178, 185).

2.6.3. Hücre İçi Etki Mekanizması

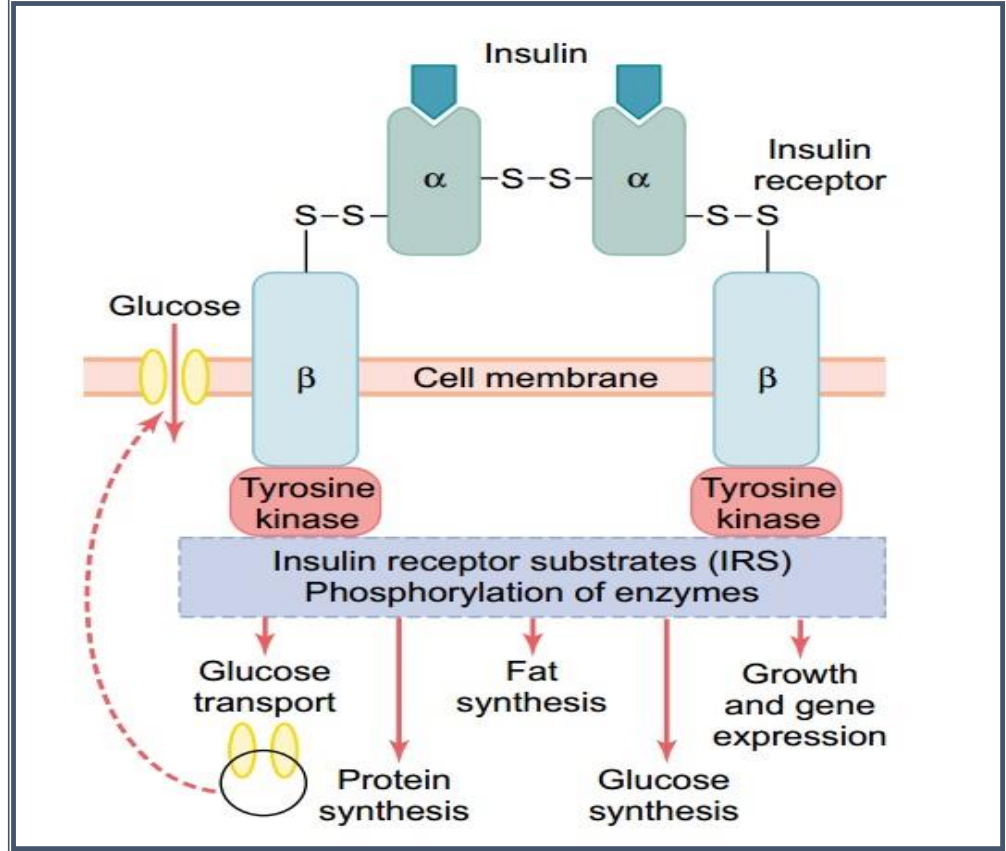
İnsülinin hedef hücrelerdeki etkilerinin başlayabilmesi için önce insülinin 300.000 molekül ağırlıklı bir zar reseptör proteinine bağlanarak onu aktive etmesi gerekir (Şekil 2). Daha sonraki etkileri oluşturan insülin değil aktive olmuş bu reseptördür (43). Tüm doku hücrelerinin plazma zarlarında insülin reseptörleri bulunur. İnsülin reseptörü, birbirine eş iki α -zinciri ve yine birbirine eş iki β -zincirinden gelişen bir heterotetramer protein şeklindedir. α -zincirleri birbirlerine disülfid molekülüleri ile bağlanmıştır. Her α -zinciri de birer β -zincirine disülfid molekülüleri ile bağlıdır; yalnız β -zincirleri plazma zarına bağlı ve bir bölümü sitoplazma içerisindedir. İnsülin, hücre içerisine girmeden α -zincirlerine bağlanınca, β -zincirlerinin hücre sitoplazmasına ulaşan kısımlarındaki tirozin molekülünün bazılarına bağlı fosfat molekülünün yer değiştirmesi (trans otofosforilasyon) sonucu reseptörün “kinaz” görevi uyarılır. İnsülinin bağlanması ile uyarılan reseptör, hücre içerisinde bulunan bir takım proteinlerdeki tirozinlere fosfat bağlanmasına yol açar (176). İnsülin hücre içerisindeki etkilerini oluşturmak için dört önemli proteindeki tirozin fosforilasyon olayını kullanır (176, 186).

Bu dört kilit protein şunlardır:

1. İnsülin reseptör substrat proteinleri IRS1, IRS2, IRS3 ve IRS4,
2. Cbl (Casitas B-lineage lymphoma docking, transcription protein),
3. Gab1 (Grb2-associated binding protein 1),
4. Shc (Src homology-2 domain-containing protein).

Tirozin fosforilasyon olayı ile uyarılan bu proteinler, Src homolog 2 (SH2) molekülüleri taşıyan başka özel proteinlerle bağlantı kurup onların tirozin

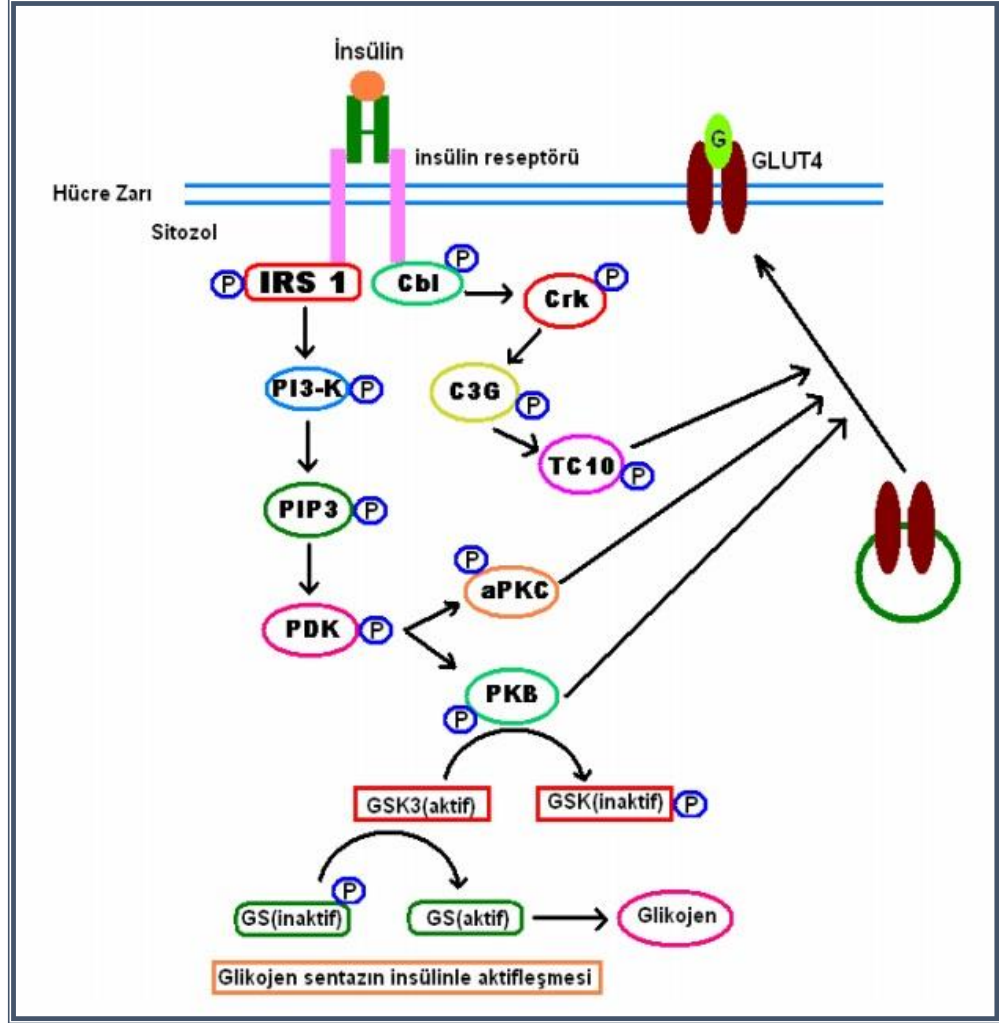
fosforilasyonuna yol açar ve insülinin etkisinin ortaya çıkmasını sağlarlar. İnsülin etkisini bu proteinleri kullanarak 2 farklı yolda oluşturur. Bu önemli yollardan biri, insülinin glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini oluşturan yol; diğeri ise MAP kinazın uyarılması ile gerçekleşen yoldur (176, 187).



Şekil 2 İnsülin reseptörünün şematik görünümü (43)

Metabolik yol; İnsülinin bağlanması ile uyarılan reseptörün, IRS proteinleri ile ilişki kuran “fosfoinozitol 3 kinaz” (PI3-K) proteinini uyarması ile gerçekleşen olayları içermektedir. PI3-K hücre zarında bulunan fosfoinozitid lipidlere daha fazla fosfat bağlanmasını sağlayarak, “fosfotidil inozitol 3.4.5 bifosfat” (PIP3) gelişmesine yol açar. PIP3, “protein kinaz B” veya Akt olarak tanınan (Akt/PKB) bir kinazı ve protein kinaz C izoformlarından oluşan bir protein kinaz zincirini uyarır. Akt/PKB ve aPKC, 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 glikoneojenezisin engellenmesi ve

sonuçta glikozun kana karışmasının azalmasıdır (Şekil 3) (180). Diğer yandan yine, IRS yönünde uyarılan Akt/PKB ve aPKC ve Cbl yönünde uyarılan proteinler, birlikte GLUT-4'ü (glikoz taşıyıcısı) hücre içerisinden hücre zarına taşıyarak GLUT-4'ün glikozu hücre dışından hücre içerisine taşımasını sağlarlar (Şekil 3) (176, 188).

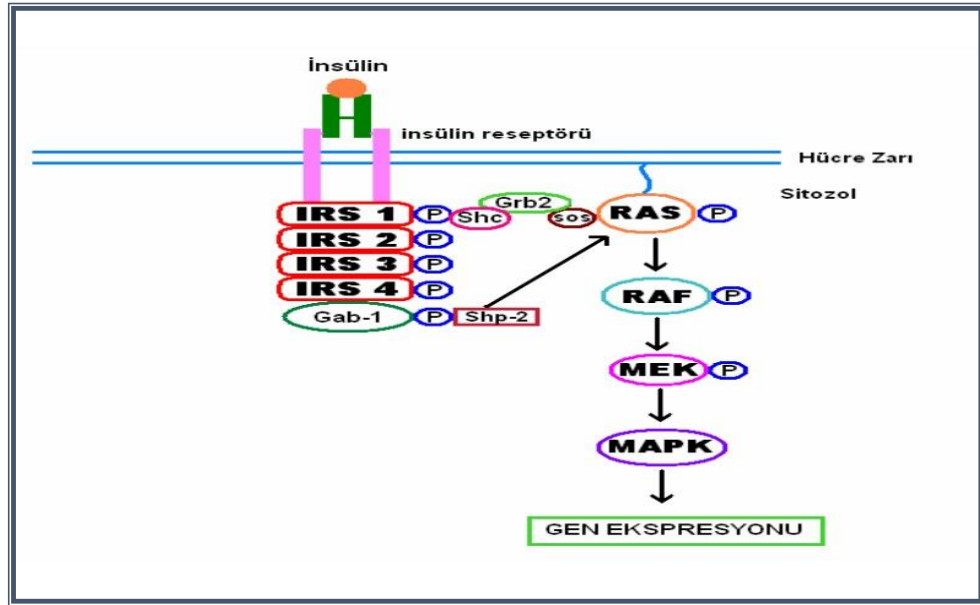


Şekil 3 İnsülinin glikoz metabolizması üzerindeki etki zincirleri (189)

IRS1: İnsülin reseptör substrat, **PI3-K:** Fosfoinositol 3 kinaz, **PIP3:** Fosfotidil inositol 3, 4,5 bifosfat, **PDK:** Protein bağımlı kinaz, **PKB:** Protein kinaz B, **PKC:** Protein kinaz C, **GSK:** Glikojen sentaz kinaz, **GS:** Glikojen sentaz, **GLUT-4:** Glikoz taşıyıcı

MAP kinazın uyarıldığı yol; İnsülinin bağlanması ile uyarılan reseptörün, IRS proteinleri ile ilişki kuran Gabi ve Shc yönlerini içermektedir. Aktifleşen IRS'ler

Gab-1 ve Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) proteinlerinin aktifleşmesini sağlarlar. Aktifleşen Gab-1 proteini, Shp-2 (SH2-bölgesi taşıyan protein) aracılığı ile; Grb2 proteini ise SOS aracılığı ile RAS'ı aktifleştirirler. Aktifleşen RAS (protooncogene G-binding protein); RAF, MEK (MAP/Erk kinase), MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) yollarını kullanarak metabolizma ile ilgili olan genlerin uyarılmasına böylelikle değişik dokularda bir takım proteinlerin bileşimine yol açarlar (Şekil 4) (103, 176).



Şekil 4 İnsülinin protein sentezini uyarıcı mekanizmaları (176)

[**IRS**: İnsülin reseptör substrat, **Gab-1**: Grb2-associated binding protein 1, **Shp-2**: SH2-bölgesi taşıyan protein, **Grb2**: Growth factor receptor-bound protein 2, **Shc**: Src homology-2 domaincontaining protein, **RAS**: Protooncogene G-binding protein, **MAPK**: Mitogen-Activated Protein Kinase, **MEK**: MAP/Erk kinaz]

2.6.4. İnsülin Direnci

İnsülin direnci insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır (190, 191). İnsülin direnci obezitede sık rastlanan bir durumdur. Ancak obez olmayan, oral glikoz tolerans testi (OGTT) normal sağlıklı kişilerin %25'inde de insülin direnci saptanmıştır (192).

Normal durumda insülin karaciğerde glikoneojenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Aynı zamanda glikozun kas ve yağ dokusuna alınımını ve burada enerji kaynağı olarak depolanmasını sağlar. İnsülin direnci gelişen ortamda, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç gelişir ve gerek hepatik glikoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse kas ve yağ dokusu içine alınamayan glikoz (periferik insülin direnci) ile kanda hiperglisemi gelişir. Hiperglisemiye kompanse etmek için β -hücrelerinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir. Fakat β -hücreleri de fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca, insülin salınım eksikliği ve sonuçta diyabet gelişir. Buradan da anlaşılacağı gibi insülin direnci ile başlayan preklinik dönem, insülin sekresyonunun azalması ile diyabetle sonuçlanır (190, 191).

İnsülin direnci, hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığının azalması sonucu da gelişebilir. Gerçekte insülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir. Günlük insülin gereksinimi 100 ünite üzerine çıkmış ise kullanılan insüline karşı klinik direnç söz konusu olabilir (193).

İnsülin direnci hücresel olarak preresseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, preresseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar (194).

A. Preresseptör düzeyde insülin direnci:

1. Anormal β -hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal insülin molekülleri oluşur. Ayrıca, proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anormaliye bağlı olarak, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

2. Dolaşan insülin antagonistleri: Bunlar; kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

3. İskelet kası kan akımı ve kapiller endotel hücreleri bozuklukları; Burada üç farklı bozukluk vardır. Bunlar:

- a) Hedef dokulara yetersiz kan akımının olması
- b) Hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması
- c) İnsülinin endotelial hücrelere transportunda bozukluk

B. Reseptör düzeyinde insülin direnci:

1. Reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur.

2. Reseptör mutasyonları: Nadir görülür

C. Postreseptör düzeyde insülin direnci:

- 1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler.
- 3. Glikoz transportunda azalma
- 4. Glikoz fosforilasyonunda azalma
- 5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- 6. Glikoliz / glikoz oksidasyonunda defektler

İnsülin direncinin gelişiminde reseptör ve özellikle postreseptör düzeydeki bozukluklar daha önemli ve sıklıkla ortaya çıkan durumlardır (70, 194, 195).

2.7. Karbonhidrat Metabolizması

Sindirim kanalında karbonhidrat sindiriminin son ürünleri hemen tümüyle glikoz, fruktoz ve galaktozdan ibarettir; bunların da ortalama % 80 kadarını glikoz oluşturur. Barsak kanalından emilen fruktozun çoğu ve galaktozun hemen hemen hepsi derhal karaciğerde glikoza çevrilir. Bu nedenle dolaşım kanında pek az fruktoz ve galaktoz bulunur (43).

Vücutta glikozun transportunda rol oynayan taşıyıcılar bulunmaktadır. Bu taşıyıcılar, hücrenin plazma membranında bulunur ve yerleşim yerleri Tablo 3'te gösterilmiştir (196).

Tablo 3 Glikoz Taşıyıcıları ve Yerleşim Yerleri

GLİKOZ TAŞIYICILARI ve YERLEŞİM YERLERİ	
GLUT-1	Başta beyin olmak üzere tüm dokularda bulunur Glikoz'un yakalanması ve kan-beyin bariyerinden geçmesinde rol alır
GLUT-2	Karaciğer, ince barsak ve pankreas β -hücrelerinde bulunur Glikoz'un hızlı yakalanması ve salınımında rol alır.
GLUT-3	Beyin, böbrek ve plasentada bulunur Glikoz'un yakalanmasında rol alır
GLUT-4	Kas, yağ dokusu ve iskelet kasında bulunur İnsuline bağlı glikoz tutulumunda rol alır
GLUT-5	İnce barsak ve böbrekte bulunur Glikoz ve fruktozun absorpsiyonunda rol alır

Glikoz hücre içerisine girdikten sonra da reaksiyonların başlayabilmesi için aktifleşmesi gerekir. Glikozun aktifleşmesi bir molekül fosfat bağlayarak glikoz-6-fosfat (G6P) haline dönüşmesi ile olur. G6P karbonhidrat metabolizmasında kaynak noktadır. Çünkü tüm metabolizma olayları bu noktadan başlayarak gelişir (197).

Hücre içine giren glikoz, metabolizma olayları sonunda şu 3 sonuca ulaşır.

- i. Çok küçük bir bölümü glikojen haline dönüşür.
- ii. 1/3'ü yağ asitlerine çevrilir.
- iii. En büyük bölümü de oksitlenerek CO_2 ve H_2O 'ya kadar parçalanırken enerji üretir.

Bütün bu karbonhidrat metabolizma olayları aşağıdaki metabolizma yolları ile gerçekleşir (197).

2.7.1. Glikojenez

Glikozdan glikojen sentezlenmesi olayıdır. Ancak bu olay glikojen molekülünün yeniden sentez edilmesi tarzında değil, glikoz moleküllerinin ortamda bulunan glikojen molekülüne α -1,4 ve α -1,6 glikozid bağlarıyla eklenmesi biçiminde gelişir.

Vücudun enerjiye acil gereksinimi yoksa G6P glikojen sentezine yönelerek depo edilir. Bu olayın ilk basamağında, G6P, fosfogliko mutaz enzimi etkisiyle glikoz-1-fosfat'a çevrilir. Yani glikozun 6 numaralı karbonundaki fosfat 1 numaralı karbonuna taşınır. Reaksiyonu her iki yönde de aynı enzim katalize eder.

İkinci basamakta, oluşan glikoz-1-fosfat, uridin trifosfat (UTP) ile reaksiyona girer. UTP ve G1P'dan birer fosfat ayrılır ve UDP-glikoz meydana gelir. Bu sırada iki mol fosfat serbest kalır. Reaksiyonu UDP-glikoz pirofosforilaz enzimi katalize eder.

UDP genelde bağladığı molekülleri başka bir moleküle taşıyarak bağlama görevi görür. Burada da, üçüncü basamakta, UDP, glikozu glikojen molekülüne taşıyarak ekler ve molekülün uzamasını sağlar. Bu basamağı 2 enzim katalize eder. Glikojen sentetaz enzimi glikozun, glikojene α -1,4 glikozid bağları ile dallandırıcı

enzim ya da diğeri adı ile amilo-1→6-transglikozidaz enzimi ise, α -1,6 glikozid bağları ile bağlanmasını sağlar (197-199).

Tablo 4 Karbonhidrat Metabolizması Yolları

KARBONHİDRAT METABOLİZMA YOLLARI	
Metabolizma yolları	Anlam ve Özellikleri
1. GLİKOJENEZ	Glikozdan glikojenin sentezlenerek depo edilmesi ya da başka bir anlatışla, glikoz moleküllerinin mevcut glikojen molekülüne eklenerek zincirin uzatılması olayıdır.
2. GLİKOJENOLİZ	- Glikojenin, glikoza parçalanması olayıdır. - Karaciğerde meydana gelen glikojenolizin son ürünü glikozdur. Kas glikojenolizinin son ürünü ise piruvik asit ya da laktik asittir.
3. GLİKOLİZ	- Glikozun veya glikojenin anaerobik koşullarda piruvik asit ya da laktik asite kadar parçalanması olayıdır. - Bu metabolizma reaksiyonları serisine Embden Meyerhof Geçidi' de denir. - Glikolizde üretilen toplam enerji oksidasyonda üretilene oranla pek az olmakla beraber, dokular düşük O_2 basıncında iken gerekli enerjiyi bu yolla üretirler.
4. GLİKONEOJENEZ	- Karbonhidrat olmayan maddelerden glikoz sentezlenmesi olayıdır. - Glikoliz olayının tersidir.
5. TC A SİKLÜSÜ = SİTRİK ASİT SİKLÜSÜ =KREBS SİKLÜSÜ	- Glikoliz sonu meydana gelen piruvik asidin aerobik koşullarda CO_2 ve H_2O 'ya kadar parçalanması olayıdır. - Organizmada enerji üretiminde merkezi bir role sahiptir.
6. PENTOFOSFAT YOLU = PENTOFOSFAT SİKLÜSÜ	- Glikozun direkt oksidasyona uğraması olayıdır. - Riboz, 4 ve 7 karbonlu monosakkaritlerin kaynağıdır. - Metabolizmanın NADPH gereksinimini karşılar.
7. GLİKÜRONİK ASİT GEÇİDİ = C_6 OKSİDASYON YOLU	- Glikozun gliküronik asit üzerinden yıkılımı olayıdır. - Üronik asit ve Vitamin C'nin sentez edildiği metabolizma yoludur.

2.7.2. Glikojenoliz

Glikoz moleküllerinin glikojenden ayrılarak, glikoza ya da G6P'ye dönüşmesi olayıdır. Organizmanın daha çok glikoza gereksinmesi olduğu zamanlar glikojenoliz olayı hızlanır. Örneğin aşırı soğuk, sıcak, korku, heyecan gibi stres yaratan durumlarda kan glikoz düzeyi düşer ve bunun sonucu olarak da adrenalin, glukagon ve ACTH gibi hormonlar salgılanır. Bu hormonlarda aşağıdaki anlatacağımız mekanizmayı çalıştırarak kana glikoz verilmesini sağlarlar.

Yukarıda adı geçen hormonlar, hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive ederler. Bu enzim de ATP'den cAMP oluşumunu katalize eder. cAMP, protein kinaz enzimini uyararak, inaktif fosforilaz-b-kinazın, aktif fosforilaz-b-kinaz'a dönüşümünü sağlar. Bu dönüşüm sırasında da inaktif fosforilaz-a, aktif fosforilaz-a ya çevrilir (197-199).

2.7.3. Glikoliz

Tek yönlü yani geri dönüşümsüz bir reaksiyonlar dizisi olan glikoliz; glikozun, piruvik asit veya laktik aside kadar parçalanması olayıdır. Glikoliz tüm organ ve dokularda anaerobik yani oksijensiz koşullarda meydana gelir. Bu reaksiyonlar sonunda üretilen toplam enerji, oksidasyonda üretilene göre az sayılsa da dokuların düşük O_2 basıncında iken dahi çeşitli aktiviteler için gerekli enerjiyi bu yoldan temin etmesi büyük önem taşır.

Glikoliz birbirini izleyen reaksiyonlar halinde gerçekleşen bir biyokimyasal tepkimeler dizisidir: (197-199).

1. Basamak; Glikoz, G6P çevrilir. Glikozun, G6P'a dönüşümünü glikokinaz enzimi katalize eder. Glikoz, fosfatı ATP'den alır. ATP'den ayrılan bir mol fosforik asit glikozun 6. karbonuna bağlanır. Reaksiyonun geri dönüşünü,

başka bir enzim Glikoz-6-fosfataz (G6Paz) katalize eder. Her iki yönde farklı enzimler görev yaptığından bu enzimlere glikoliz'in kilit enzimleri adı verilir.

2. Basamak; Glikoz-6-fosfat, fosfogliko izomeraz enziminin katalitik etkisi altında, fruktoz 6 fosfat (F6P)'a dönüşür. Tepkime iki yönlüdür.

3. Basamak; F6P bir mol daha fosfat almak suretiyle, fruktoz 1,6 difosfat (F1,6DP)'a çevrilir. Gerekli ikinci fosfat ATP'den alınır. Tepkimeyi katalize eden enzim fosfofruktokinaz'dır. Bu enzim tek yönlü olarak görev görür ve glikolizin kilit enzimi olarak kabul edilir. Reaksiyonun geri dönüşümü, fruktoz 6 fosfataz (F6Paz) enzimi ile gerçekleşir.

4. Basamak; Bir önceki basamakta meydana gelmiş olan F1,6DP ikiye bölünerek 2 mol 3 karbonlu monasakkaride yani triozlara parçalanır. Bunlar, gliseraldehit-3-fosfat ve dihidroksiaseton fosfat'tır. Reaksiyonu katalizleyen enzim aldolazdır. Ancak aldolaz sadece bu tepkimeye özel bir enzim olmayıp, başka keto şekerleri de parçalar. Aldolaz'ın katalize ettiği tüm tepkimelerde reaksiyon ürünlerinden birisi mutlaka dihidroksiaseton fosfattır.

5. Basamak; Bir önceki basamakta oluşan iki trioz, triozfosfat izomeraz enzimi tarafından birbirine çevrilir. Glikoliz olayı gliseraldehit-3-fosfat üzerinden devam ettiği için ortamda çok az enzim olsa dahi dihidroksiaseton fosfattan hızla gliseraldehit-3-fosfat meydana gelir. Bu şekilde de iki molekül gliseraldehit-3-fosfat sentez edilmiş olur. Reaksiyonlar zinciri de bundan sonra her basamakta ikiye molekül üzerinden devam eder.

6. Basamak; Gliseraldehit-3-fosfat, oksidasyona uğrayarak, 1,3-difosfoglisarik asid'e dönüşür. Reaksiyonu fosfogliseraldehit dehidrojenaz enzimi katalize eder. Bu reaksiyonu dehidrojenaz enziminin katalize ettiğini düşünülürse tepkimede ilk maddeden (gliseraldehit-3-P) 2 H'nin alınması gerekmektedir. Burada hidrojen alıcı olarak NAD görev alır ve reaksiyondan NADH₂ olarak çıkar. NADH₂ bu noktadan itibaren solunum zincirine dâhil olarak, H₂O oluşumunu

sağlar. Basamaklar iki molekül üzerinden devam ettiği için 2 mol H_2O elde edilmiş olur. Doğal olarak aynı zamanda 6 mol ATP sentezi gerçekleşmiş olur.

7. Basamak; 1,3-difosfoglisarik asit, fosfoglisero kinaz enziminin etkisi altında 1 nolu karbonundaki fosfatı kaybederek, 3-fosfoglisarik asit'e dönüşür. Açıkta kalan fosfat da ADP'ye bağlanarak ATP sentez edilir. Reaksiyon iki molekül üzerinden devam ettiği içinde, 2 mol ATP sentezi gerçekleşir.

8. Basamak; Fosfatın karbonlardaki yeri, fosfoglisero mütaz enziminin katalitik etkisi ile değişerek, 2-fosfoglisarik asit meydana gelir.

9. Basamak; 2-fosfoglisarik asit bir mol su kaybederek, fosfoenolpiruvik asit'e dönüşür. Tepkimeyi enolaz enzimi katalize eder.

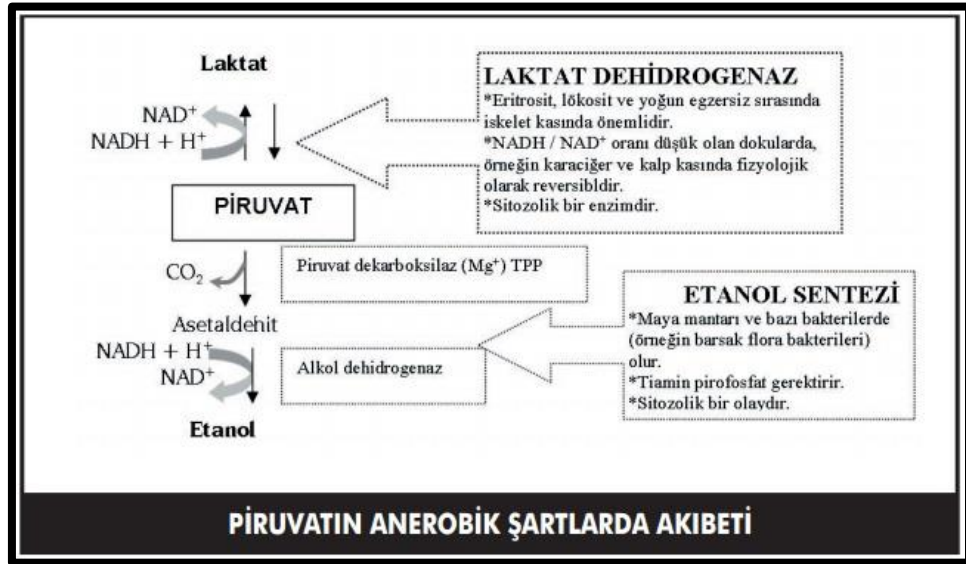
10. Basamak; Fosfoenolpiruvik asit, fosfatını kaybederek piruvik asit'e dönüşür. Reaksiyonu piruvat kinaz enzimi katalize eder. Tepkime tek yönlüdür ve enzim glikoliz'in kilit enzimlerindendir. Dönüşümü glikoneojenez enzimleri ile olur. Ayrılan fosfatı ADP alarak ATP'nin sentezini sağlar.

11. Basamak; Anaerobik şartlarda piruvik asit, laktik dehidrojenaz enzimi aracılığı ile laktik asit'e dönüşür. Glikolizin son basamağıdır. Dehidrojenaz reaksiyonu olduğundan, 2 H^+ ı NAD alır ve $NADH_2$ olur. Aerobik şartlarda; Asetil coA üzerinden sitrik asit siklusuna girer (197, 199).

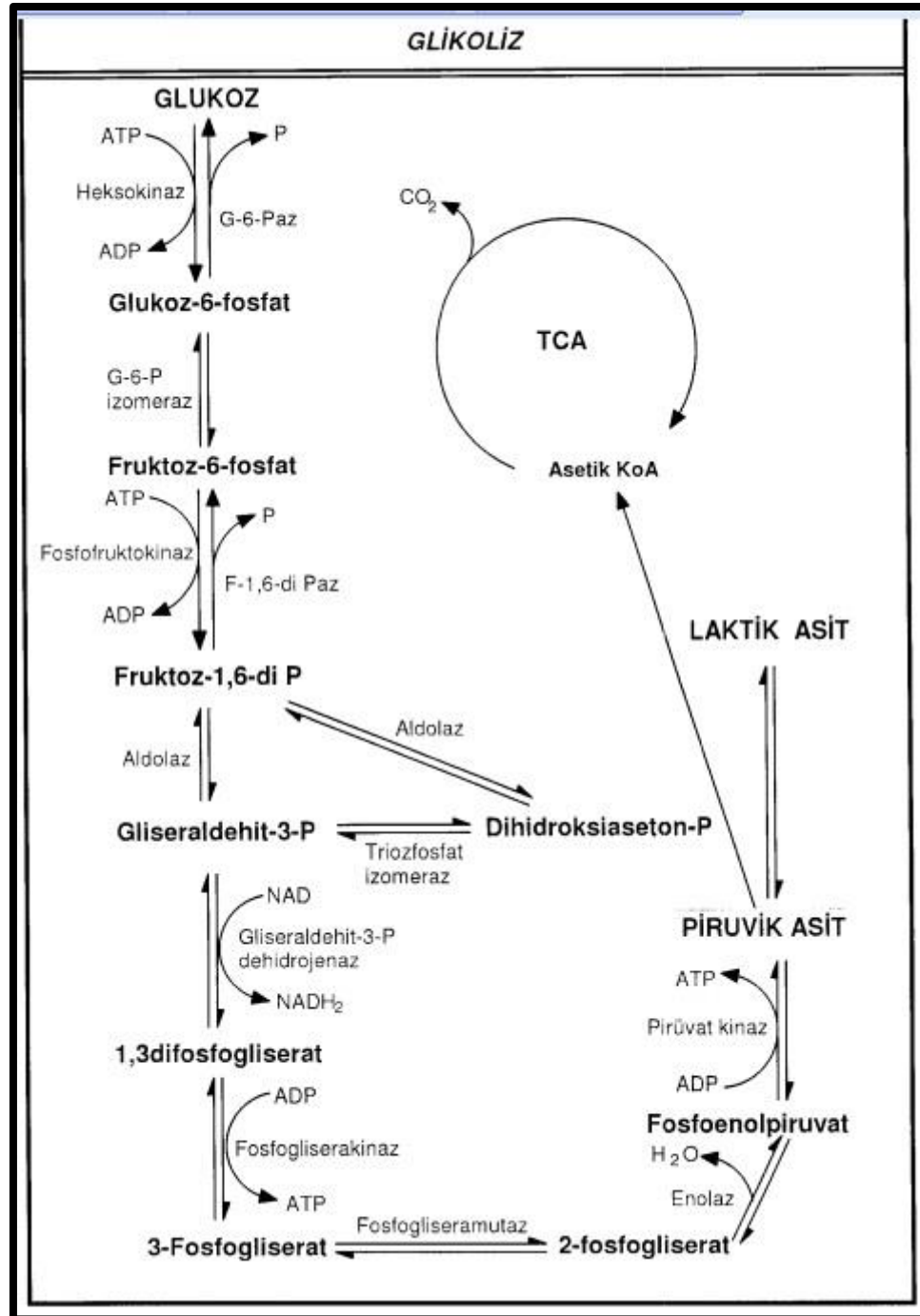
Esasen hayvansal dokularda glikolizin amacı organizmaya gerekli olan kimyasal enerjiyi ve ATP'yi, glikozun özellikle oksijen gerektirmeyen kısa bir yoldan yıkılması suretiyle sağlamaktır. Eğer solunum artmaksızın birdenbire ve şiddetli bir kas çalışması olursa, bu durumda ortaya çıkan şiddetli enerji gereksinimi glikoliz yoluyla karşılanır; aşırı laktik asit oluşur, dokularda ve kanda laktik asit artar ki ağır egzersiz sonucu kaslarda kramp meydana gelmesinin nedeni, glikoliz sonucu aşırı laktik asit oluşmasıdır. Memeli kaslarında egzersiz sırasında oluşan laktat, kan yoluyla kas hücrelerinden karaciğere taşınır ve hepatik

laktat dehidrojenaz etkisiyle pirüvata dönüştürülür. Pirüvat da glikoneojenez yoluyla tekrar glikoza dönüştürülebilir. Glikozun ekstrahepatik dokularda laktata dönüşmesinin ardından laktatın karaciğerde tekrar glikoza dönüşmesi Cori döngüsü olarak bilinir (198).

Piruvat kinaz eksikliği: Genetik bir defektir. Eritrosit piruvat kinaz eksikliği ile hemolitik anemiler oluşur. Anemi, glikoliz hızının düşüklüğü ve ATP sentezinin hücrenin enerji gereksinimini ve eritrosit membranının yapısal bütünlüğünü korumak için, yetersiz kalması sonucu oluşur. Çünkü olgun eritrositlerde mitokondri yoktur ve ATP üretiminin tek yolu glikolizdir. Eritrosit membran değişiklikleri ile hücrenin şekli değişip, RES'de makrofajlarca fagosite edilir. Eritrositlerin parçalanması ve erken ölümü hemolitik anemi olarak sonuçlanır. Eritrositlerde 2,3 BPG birikir. Hb'in oksijen bağlamasını inhibe ettiği için, akciğerlerden oksijen alımı bozulur. Bu, heksokinaz eksikliğinde oluşan durumun tersidir (199).



Şekil 5 Piruvatın Akıbeti (199)



Şekil 6 Glikoliz Basamakları (197)

2.7.4. Glikoneojenez

Karbonhidrat olmayan maddelerden glikoz veya glikojen sentezi olayıdır. G6P'a kadar olan basamaklar aynıdır. G6P oluştuktan sonra organizmanın gereksinmesine göre glikoz ya da glikojen sentezi sağlanır. Glikoneojenez, glikoliz'in ters yönünde oluşan reaksiyonlar dizisidir. Piruvik asit ile G6P arasındaki 2 basamak dışında tüm basamaklar her iki yöne doğrudan aynı enzimler tarafından katalize edilirler. Sadece 3 basamakta her iki yöne doğru farklı enzimler görev alır ki bu enzimlere de bu reaksiyonlar zincirinin kilit enzimleri adı verilir.

Glikoneojenez'de, kilit enzimlerin görev aldığı ilk basamak, piruvik asit ile fosfoenolpiruvik asit arasındaki reaksiyondur. Önce piruvik asit, oksalasetik asite çevrilir. Reaksiyonu piruvik asit karboksilaz enzimi katalize eder. Enzime ATP, biotin ve CO₂ yardımcı olur. Ancak oksalasetik asit mitokondri duvarını aşarak, sitoplazmaya geçemez. Önce NADH'dan yararlanarak malik aside dönüşür. Malik asit kolaylıkla sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada tekrar NADH yardımı ile sitoplazmik oksalasetik asidi oluşturur. Bundan sonra oksalasetik asit guanozin trifosfat (GTP)'dan yararlanarak ve fosfoenolpiruvik asit karboksikinaz enziminin katalizator etkisi altında fosfoenol piruvik asit'e dönüşür. Yani piruvik asidin, fosfoenol piruvik aside dönüşmesinde iki enzim görev alır.

Farklı enzimlerin katalize ettiği ikinci reaksiyon, F1,6DP'nin, F6P'a dönüştüğü tepkimedir. Bunu F1,6DPaz enzimi katalize eder. Eğer olay glikoz yönüne devam edecekse o zaman da G6P'ın glikoza dönüşümünü üçüncü bir farklı enzim G6Paz enzimi katalize eder. Bu enzim beyin ve kaslarda bulunmadığı için G6P bu dokularda kan şekeri için kaynak değildir (197).

2.7.5. Sitrik asit döngüsü (sitrat döngüsü)

TCA siklusunda oluşan ilk 3 metabolit (sitrik asit, cis-akonitik asit, izositrik asit) üçer karboksil grubu taşımasından dolayı bu sıklusa trikarboksilik asit siklusu (TCA) adı verilmiştir. Krebs siklusu adı bu sıklusu ilk bulan bilim adamının ismine

dayanılarak verilmiştir. Siklusta ilk oluşan metabolitin sitrik asit olması da bu siklusun bazı yazarlarca sitrik asidi siklusu olarak anılmasına neden olmuştur. Ancak en yaygın kullanılan adı TCA siklusu terimidir (197). Sitrik asit döngüsü, aerobik metabolizmanın merkezini oluşturur; hücre solunumda karbonhidrat, yağ ve protein katabolizmasının ortak son ürünü olan asetil-CoA'nın asetil gruplarının oksitlendiği döngüsel olaylar dizisidir (198):

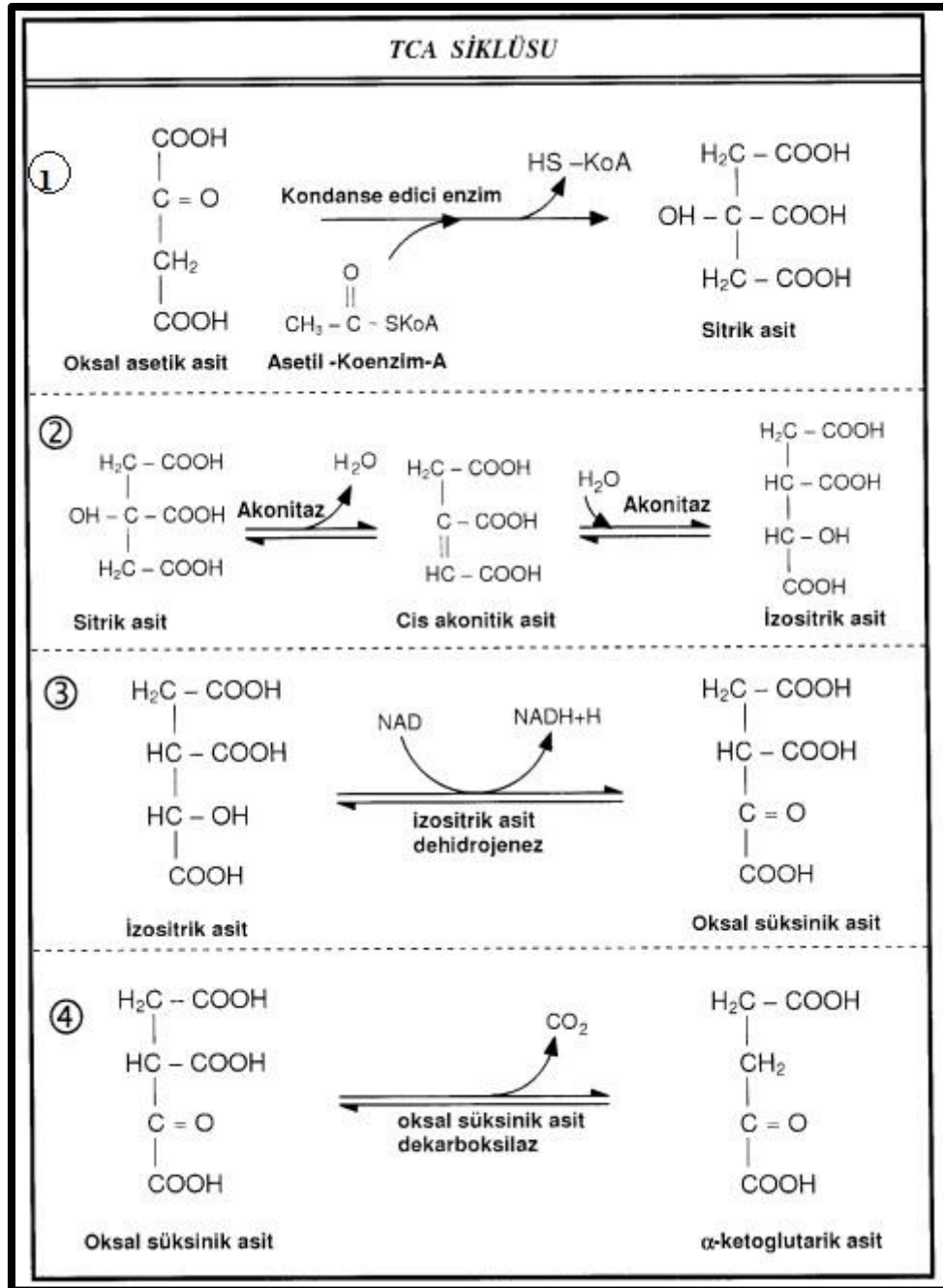
TCA siklusu metabolizma olaylarının merkezi bir noktasıdır. İster karbonhidratların, ister yağların, ister amino asitlerin yıkımları sonucu olsun vücutta oluşan tüm asetil CoA moleküllerinin son oksidasyona uğrayacakları reaksiyonlar dizisi TCA siklusudur. TCA siklusunun basamakları şöyledir (197-199);

1. Basamak; Değişik kaynaklardan gelebilen asetil CoA, oksalasetik asit ile kondanse edici enzim (sitrik asit sentetaz)'in katalitik etkisi altında reaksiyona girer. Reaksiyonun sonunda CoA ayrılarak, sitrik asit meydana gelir. Bu siklusun bir adının da sitrik asit siklusu olmasının nedeni ilk ürün olarak sitrik asit oluşmasıdır ve irreversibldir (197, 199).

2. Basamak; Sitrik asit bir ara madde üzerinden izositrik aside dönüşür. Bu ara madde cis akonitik asit'tir. Sitrik asit önce su kaybederek cis akonitik aside dönüşür, sonra yeniden su alarak izositrik asit oluşur. Her iki reaksiyonu da akonitaz enzimi katalize eder.

3. Basamak; İzositrik asit, izositrik asit dehidrojenaz enziminin katalitik etkisi ile oksal süksinik asit'e dönüşür, izositrik asit 2 H kaybeder. Bu hidrojenleri NAD alır ve NADH⁺H şeklinde indirgenmiş olarak reaksiyondan çıkarak solunum zincirine girer. Solunum zinciri sonunda bu reaksiyonda su sentezi ile birlikte 3 mol de ATP sentezlenmiş olur. Eğer sitrik asit siklusunun başlangıcındaki asetil CoA 'nın kaynağı glikoz ise, molekül glikoliz de ikiye bölünerek geldiğinden 6 mol ATP sentez edilmiş olur.

4. Basamak; Oksal süksinik asit, bir mol CO₂ kaybederek, α-ketoglutarik aside dönüşür. Reaksiyonu oksal süksinik asit dekarboksilaz enzimi katalize eder.



Şekil 7 TCA Siklusu Basamakları 1 (197)

Bu reaksiyon basamağında sıklusa girmiş olan asetil- KoA'nın bir karbonu CO_2 şeklinde ayrılmış olur. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için, Mg^{+2} veya Mn^{+2} iyonlarına gereksinme vardır. Bu iyonların yokluğunda reaksiyon çok yavaşlar. α -ketoglutarik asit, karbonhidratlar ile lipidlerin ve bazı amino asitlerin metabolik yollarındaki bir birleşme noktasıdır. Metabolizmaları sırasında glutamik asit verebilen amino asitlerin tümü (ornitin, prolin, glutamin, histidin) α -ketoglutarik asidin kaynağıdır.

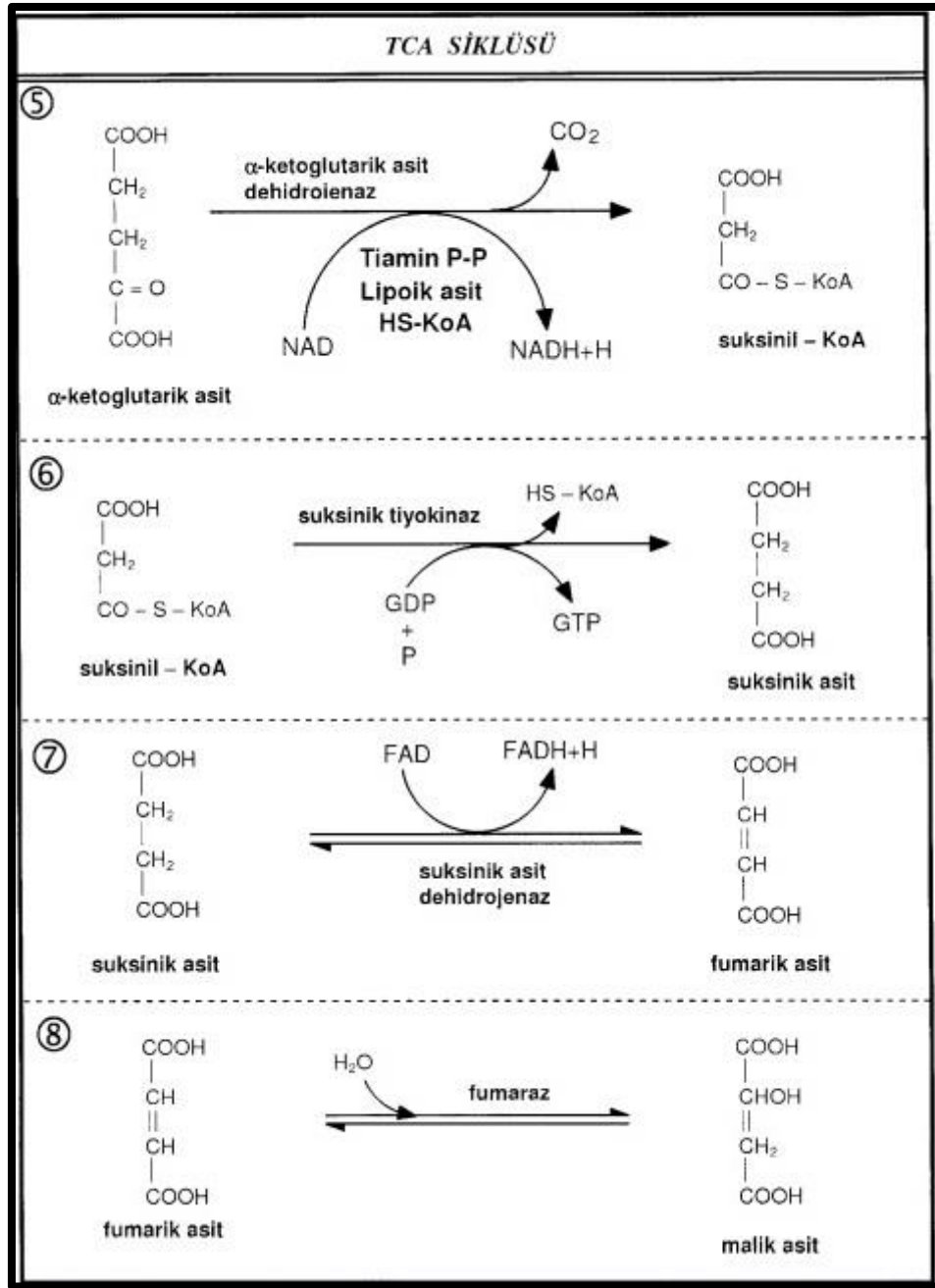
5. Basamak; α -ketoglutarik asit, suksinil-KoA'ya dönüşür. Bu reaksiyon oksidatif dekarboksilasyon'la gerçekleşir. Olayı katalize eden enzim α -ketoglutarik asit dehidrojenaz'dır. Ko-faktör olarak, TPP, lipoik asit, CoA, NAD görev alır.

Bu reaksiyonda hidrojenleri NAD alır ve NADH^+H şeklinde indirgenmiş olarak reaksiyondan çıkarak solunum zincirine girer. Solunum zinciri sonunda bu reaksiyonda su sentezi ile birlikte 3 mol de ATP sentezlenmiş olur. Eğer sitrik asit siklusunun başlangıcındaki asetil CoA 'nın kaynağı glikoz ise, molekül glikoliz de ikiye bölünerek geldiğinden 6 mol ATP sentez edilmiş olur.

6. Basamak; Suksinil-KoA, süksinik aside dönüşür. Reaksiyon suksinil tiokinaz enzimi tarafından katalize edilir. Suksinil-KoA'nın, yapısında bulunan, yüksek enerjili tioester bağının çözülmesi sonucu ortamda bulunan GDP'den GTP meydana gelir. CoA ayrılır ve süksinik asit oluşur. GTP fosfatını ADP'ye vererek, ATP sentezlenmesini sağlar. Eğer sitrik asit siklusunun başlangıcındaki asetil CoA'nın kaynağı glikoz ise, molekül glikoliz de ikiye bölünerek geldiğinden 2 mol ATP sentez edilmiş olur.

7. Basamak; Süksinik asit oksitlenerek, fumarik asit'e dönüşür. Bir dehidrojenasyon reaksiyonu olan bu basamağı, süksinik dehidrojenaz enzimi katalize eder. Reaksiyon dehidrojenasyon olduğuna göre, H kaybı söz konusudur. Bu reaksiyonda hidrojenleri FAD alır ve FADH^+H şeklinde indirgenmiş olarak reaksiyondan çıkarak solunum zincirine girer. Solunum zinciri sonunda bu reaksiyonda su sentezi ile birlikte 2 mol de ATP sentezlenmiş olur. Eğer sitrik asit siklusunun başlangıcındaki asetil CoA'nın kaynağı glikoz ise, molekül glikoliz de ikiye bölünerek geldiğinden 4 mol ATP sentez edilmiş olur.

8. Basamak; Fumarik asit, fumaraz enziminin etkisi ile su alarak, malik asit'e dönüşür.



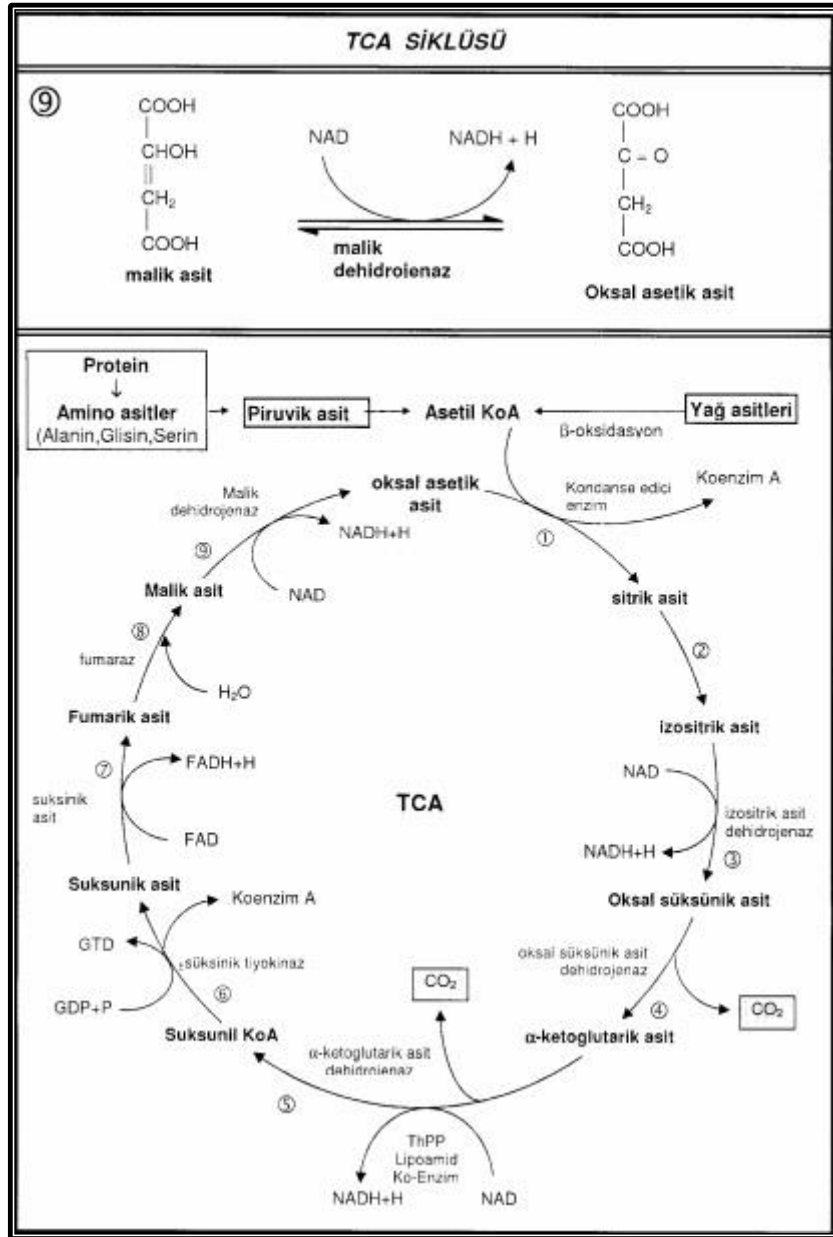
Şekil 8 TCA Basamakları 2 (197)

9. Basamak; Malik asit bir dehidrojenasyon ile 2 H kaybederek, oksalasetik asit'e dönüşür. Böylece siklus başlangıç noktasına dönmüş olur. Reaksiyonu malik dehidrojenaz enzimi katalize eder.

Bu reaksiyonda hidrojenleri NAD alır ve $\text{NADH} + \text{H}$ şeklinde indirgenmiş olarak reaksiyondan çıkarak solunum zincirine girer. Solunum zinciri sonunda bu

reaksiyonda su sentezi ile birlikte 3 mol de ATP sentezlenmiş olur. Eğer sitrik asit siklusunun başlangıcındaki asetil CoA'nın kaynağı glikoz ise, molekül glikoliz de ikiye bölünerek geldiğinden 6 mol ATP sentez edilmiş olur. Oksal asetik asit'in meydana gelmesi ile TCA siklusu tamamlanmış olur (197).

TCA siklusunun tamamlanması ile besinlerle alınan karbonhidratlı gıda maddeleri CO_2 ve H_2O 'ya parçalanmış olur (197).



Şekil 9 TCA Siklusu Basamakları 3 (197)

2.7.6. Pentoz-Fosfat Yolu (Pentoz Siklusu)

Pentoz fosfat yolu, fosfoglikonat yolu veya heksoz monofosfat yolu olarak da bilinir (198). Pentoz siklusu Glikoz-6-P'dan başladığı takdirde ATP'ye gereksinim duyulmadan ve TCA siklusu'na lüzum kalmaksızın glikoz'un oksidasyona uğraması olayıdır. Bir molekül glikoz'un bu yolla oksitlenmesi halinde yaklaşık 35 mol ATP sentez edilir. Genel olarak özetlenirse, bu yolla 6 mol glikoz'un harcanması sonucunda 6 mol CO₂, 4 mol glikoz-6-fosfat, ve 2 mol gliseraldehit-3-fosfat meydana gelir (197).

Pentoz siklusunun önemi iki noktada toplanır;

- Beş, yedi ve dört karbonlu bazı monosakkaritlerin sentez edilmesi.
- Yağ asitlerinin biyosentezi için gereken NADPH⁺H'ların sentez edilmesi.

Pentoz siklusunun basamakları;

1. Basamak; G6PD enzimi etkisiyle 6-fosfo-glikono-laktona dönüşür. Reaksiyonda koenzim olarak NADP rol alır. Bu da reaksiyondan NADPH⁺H şeklinde çıkar ve solunum zincirine girerek 3 mol ATP'nin sentezini sağlar.

2. Basamak; 6-fosfoglikono-lakton, laktonaz enzimi ile 6-fosfo-glikonik asit'e dönüşür.

3. Basamak; 6-fosfo-glikonik asit, 6-fosfo-glikonik asit dehidrojenaz enziminin aracılığı ile oksidatif dekarboksilasyona uğrayarak, Ribiloz-5-P'a dönüşür. Reaksiyonda koenzim olarak NADP rol alır. Bu da reaksiyondan NADPH⁺H şeklinde çıkar ve solunum zincirine girerek 3 mol ATP'nin sentezini sağlar.

4 ve 5. Basamak; Aynı anda gelişir. Ribiloz-5-fosfat, Fosfopentoz epimeraz enzimi ile ksililoz-5-P'a, fosfopentoz izomeraz enzimi ile de Riboz-5-P'a dönüşür.

6. Basamak; Ksililoz-5-P, ilk 2 karbonunu, Trans ketolaz enzimi aracılığı ile Riboz-5-P a aktarır ve bu şekilde Sedoheptuloz-7-P sentez edilmiş olur. Ksililoz-5-P'da 2 karbonunu kaybetmiş olarak Gliseraldehit-3-P'ı oluşturmuş olur.

7. Basamak; Sedoheptuloz-7-P, ilk 3 karbonunu, Trans aldolaz enzimi aracılığı ile Gliseraldehit-3-P'a aktarır ve bu şekilde 6 karbonlu, Fruktoz-6-P sentez edilmiş olur. Sedoheptuloz-7-P'da 3 karbon kaybederek 4 karbonlu Eritroz-4-P'a dönüşmüş olur.

8. Basamak; Tekrar trans ketolaz enzimi aracılığı ile Ksiluloz-5-P'nin iki karbonunu, 7.basamakta meydana gelen Eritroz-4-P'a aktarılır ve Fruktoz-6-P oluşur. Ksiluloz-5-P'da iki karbon kaybettiğinden 3 karbonlu, gliseraldehit-3-P'a dönüşür.

9. Basamak; 7 ve 8. basamaklarda sentez edilmiş olan Fruktoz-6-P'lar, Glikoz-6-P'a dönüşürler ve siklus tamamlanmış olur (197).

2.7.7. Glikuronik Asit Yolu

Bu metabolizma yoluna üranat yolu, C₆ oksidasyon yolu gibi adlar da verilir (197). Glikozun metabolize edildiği ikinci yan yoldur. Glikoz metabolizmasında glukuronik aside giden yol, glikoz-1-fosfat ile başlar ki glikoz-6-fosfat, fosfoglikomutaz enzimi etkisiyle glikoz-1-fosfata dönüştürülür (198).

İkinci basamakta, Glikoz-1-P da, UDP-glikoz pirofosforilaz enzimi aracılığı ile UDP-Glikoz'a çevrilir. UDP-Glikoz glikojen sentezi için bir ön madde olduğu gibi, glikoz'un başka şeker ve şeker türevlerine dönüşmesi içinde bir ilk maddedir.

Üçüncü basamakta, UDP-Glikoz'un 6 numaralı karbon atomu UDP-Glikodehidrojenaz enzimi etkisi ile oksitlenerek, UDP-Glukuronik asit'e dönüşür. Bir başka anlatımla UDP-Glikoz'un 6 numaralı karbon atomu CH₂OH halinden oksitlenerek COOH haline dönüşür, işte oksitlenme 6 numaralı karbon atomundan

başladığı için, bu metabolizma yoluna C₆ oksidasyon yolu ya da oksidasyon sonucu glukuronik asit oluştuğu için glukuronik asit yolu adı verilir.

UDP-Glikuronik asit birçok glikuroniklerin ve mukopolisakkaritlerin sentezinde ön madde olarak kullanılabilir. Hormonları ve safra renkli maddelerini inaktif hale sokmak ve suda eriyebilir hale getirmek için glukuronik asitler önemlidir. Organizma alışık olmadığı zehirli maddeler ve kokuşma ürünleri gibi maddeleri de glukuronikler halinde uzaklaştırır veya zehirsiz hale getirir.

Dördüncü basamakta, UDP-Glikuronik asit, hidrolitik parçalanmaya uğrayarak, UDP kalıntısını atar ve Glikuronik asit serbest kalır.

Beşinci basamakta, Glikuronik asit, Glikuronik asit redüktaz enziminin katalizör etkisi altında ve NADPH⁺H'dan 2H alarak glonik asit'e dönüşür.

Altıncı basamakta, Glonik asit, Laktonaz enzimi etkisi ile Askorbik asite yani C Vitaminine dönüşür. Laktonaz enzimi insan, maymun ve kobay'lar da bulunmadığı için bunlarda C vitamini sentezi gerçekleştirilemez.

Karbonhidrat metabolizması sırasında bu yolla C vitamini sentezi mümkün olduğundan, insan, maymun ve kobaylar dışında diğer hayvanlara dışarıdan büyük ölçüde C vitamini verilmesinin hiç bir anlamı yoktur. C vitamini gereksinmelerini bu şekilde karşılayabilirler.

Glonik asit, organizmanın C vitaminine gereksinimi olmadığı zamanlar, yedinci basamakta, L-ksilüloz'a, sekizinci basamakta, ksilütol'a, dokuzuncu basamakta, D-ksilüloz'a ve onuncu basamakta, ksilüloz-5-P'a dönüşür. Ksilüloz-5-P pentoz siklusunun bir ürünüdür. Buradan da reaksiyonlar Glikoz-6-P'a kadar ulaşır. Bu şekilde glikuronik asit geçidi reaksiyonları tamamlanmış olur (197).

2.8. DM'nin Metabolizma Üzerine Etkileri

2.8.1. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri

Karaciğer, yüksek glikoz ve glikojenden depolama ve salgılama özelliğiyle, karbonhidrat metabolizmasının ana ögesini teşkil eder. Diyetle alınan ve portal akıma karışan glikozun % 75-80'i glikojen şeklinde karaciğerde depolanır ve açlık devrelerinde ihtiyaç kadar salgılanır, kalan % 20-25 glikoz ise hücrelerce yıkılır. Kan glikoz seviyesinin açlık ve tokluk esnasında belirli sınırlar içinde tutulması sürekli kontrol altındadır. Bu kontrol insülin yetersizliğinde bozularak kandaki glikoz seviyesini yükselmekte ve yetersizliği mutlak veya nisbi oluşuna göre DM'nin safhaları ve tipleri ortaya çıkmaktadır (201-203).

Dokuların glikoza ihtiyacı farklıdır. Beyin, böbrek medullası, eritrositler, ince barsak hücreleri glikozu enerji kaynağı olarak kullanırken insüline ihtiyaç duymazlar. Beyin ise açlık durumunda keton cisimlerini de enerji kaynağı olarak kullanır (200, 201, 203).

Kas, yağ dokusu, kemik ve deri dokuları hücrelerinin enerji kaynağı; serbest yağ asitleri, trigliseritleri keton cisimleri ve glikozdur. Bu dokular glikozu kullanabilmek için mutlak insüline gereksinim duyarlar. Diyabette insülin eksikliğinden dolayı hücrelere glikoz giremez ve karaciğer kana bol miktarda glikoz verir. Diyabette glukagon salgısı da artmıştır. Bu hormonun etkisi ile kan glikoz düzeyi iyice artar. Glikojen depoları azalır, bunu telafi etmek için aminoasitler ve yağlardan glikoneojenez ile glikoz sentez edilir ve kana verilir. Böylece insülin yetersizliğinin devamı halinde kana sürekli glikoz salınımı, protein ile yağın yıkımı ve glikoza dönüşümü şeklinde bir kısır döngü oluşur ve hiperglisemi gelişir (70, 201, 204).

2.8.2. Protein metabolizması üzerine etkileri

Diyetle alınan proteinler, mide özsuunda, duodenumda ve ince barsak lümeninde bulunan proteolitik enzimlere aminoasitlere parçalanır. Amino asitler (a.a.)

ince barsaktan sodyuma bağılı olarak aktif bir transport sistemiyle emilir. A.a.'lerin taşınmasından sorumlu genel mekanizma meister siklusudur. Bu döngüde a.a.'ler glutatyona bağımlı olarak taşınırlar. İnsan dokularında 20 a.a. çeşidi bulunur. Bunların 10'u esansiyel değildir. A.a.'lerin 13 tanesi glikojenik a.a. gurubundadır (201, 205).

İnsülin anabolik etkili hormondur. İnsülin yetersizliğinde a.a.'lerden protein yapımı bozulur. Uzun diyabette vücut protein kitlesi azdır. İnsülin yetersizliği nedeniyle artmış glikojenoliz glikoz depolarını tüketir. Şiddetli glikoz ihtiyacı nedeniyle glikoneogenez artar. Yağ asitlerinden ve a.a.'lerden hızla glikoz yapılır. A.a.'ler özellikle (esansiyel ve ketojenik olanlar) hızla yıkıma uğrar ve glikoza dönüşür. Bu olay kanda keton cisimlerini artırır ve vücut pH'sını asit yönlü kaydırırken (ketozis), esansiyel a.a. yetersizliği protein yapımını durdurur. Yapılmış proteinler yıkılırken, yenisi yapılmaz (negatif azot bilançosu). Hızla yıkıma uğramış proteinlerden esansiyel ve ketojenik bir a.a. olan löysin kanda hızla artar ve glikoz yapımı için karaciğer tarafından alınır. Kanda löysin artışı diyabetin habercisi sayılmaktadır (70, 201, 203).

2.8.3. Lipit metabolizması üzerine etkileri

Diyabetiklerde, plazma lipitleri ateroskleroz gelişiminde başta gelen risk faktörlerindendir. VLDL artışı diyabette uzun yıllardan beri bilinen bir bulgudur. VLDL artışıyla hipertrigliseridemi paralel gitmektedir. Hipertrigliseridemi yanında diyabetlilerde genel olarak hiperkolesterolemi ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düşüşüde görülmektedir (206).

İnsülin yetersizliğinde adipoz depolarda yüksek miktarda gliserol ve yağ asidi perifer dokulara verilir. Serbest yağ asitleri hücrede asetil CoA üzerinden su ve CO₂'ye kadar yıkılırlar. Ancak diyabette serbest yağ asitlerinden açığa çıkan asetil CoA'ların miktarı TCA siklusunun kapasitesini aştığı için asetil CoA'lar birikir. Bu asetil CoA'lar keton cisimlere dönüşür. Keton cisimlerinin sentezi dokuların ihtiyacı ve yaktığından fazla olduğu için organizmada artar. Hücre ve kan pH değeri asit değere kayar. Eğer insülin tedavisi ile olaya müdahale edilmezse keto asidoz oluşur (70, 201).

2.9. Antidiyabetikler

Tip 2 diyabet tedavisinin ana özellikleri diyet, egzersiz ve yaşam şeklinin düzenlenmesidir. Hastaların % 80'inde insülin rezistansına şişmanlık eşlik eder. Bu tip hastalarda kalori kısıtlaması hepatik glikoz yapımını azaltarak insülinin etkilerinde düzelme sağlar. Diyet ve egzersizle kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli hastalarda ilk tercih edilen tedavi şekli ağız yoluyla alınan antidiyabetik ilaçlardır (207, 208). Tip 1 diyabetik hastalar ise ömür boyu insülin tedavisi altında hayatlarını idame ettirirler (209, 210).

Tablo 5 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

• Sulfonylureas, Glyburide, Glipizide, Glimepiride:	Pankreastan insülin salgılanmasını uyarırlar.
• Meglitinides, Repaglinide, Nateglinide:	Glikoz varlığında pankreastan hızlı insülin salgılanmasını uyarırlar
• Biguanides metformin:	Karaciğerden glikoz üretimini durdurur ve dokuların insülin duyarlılığını artırır.
• Thiazolidinediones, Rosiglitazone, Pioglitazone:	Dokuların insülin duyarlılığını artırır.
• α-Glucosidase inhibitors, Acarbose, Miglitol:	Karbonhidratların sindirim sisteminden yavaş emilimiyle yemek sonrası glisemik pik seviyesini düşürürler

Diyabette Tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım amaçları aşağıda verilmiştir:

2.9.1. Sülfonilüreler;

1950'li yıllardan beri kullanılan Tip 2 DM tedavisinin temel taşıını teşkil eden ilaç gruplarıdır. Oral Antidiyabetik Ajanlar (OAD) kullanan hastaların takriben % 70-75'ni sulfonil üreler oluşturur. Bu grup ilaçlar pankreas β -hücrelerinden insülin sekresyonunu stimüle ederek etkinlik gösterirler (insülin sekretagogları). Sülfonilüreler genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri hipoglisemi ve

kilo almazdır. Obez hastalarda ilk tercih edilecek ilaç değildirler. Düşük dozda başlayarak en yüksek doza kadar çıkılmalıdır. Öğünlerden önce günde 2-3 kez kullanılmalıdır (211-213).

Gliklazid; Gliklazid insülinde bağımsız tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan sülfonilüre grubuna ait oral antidiyabetik ajandır. Pankreasta β -hücrelerinde bulunan ATP bağımlı-K kanallarını kanal üzerinde bulunan sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak sentezini etkilemeden depo edilmiş insülin salınımını artırırlar. Sülfonilüreler periferik glikoz kullanımını artırırken hepatik glikoneojenez azaltır ve insülin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığını artırabilir. Plazma glikoz, postprandiyal glikoz ve glikozolat hemoglobin (HbA_{1c}) seviyesini hızlı bir şekilde düşürür (214).

Oral biyoyararlanımı yüksektir. Büyük çoğunluğu karaciğer yolu ile metabolize edilip idrar ve dışkı ile atılır. Hipoglisemi, diyabet komplikasyonları, stres, karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan bireylerde kullanımı kontraendikedir. Çok fazla yan etkiye sahip olmamasına karşın yumuşak ve ılımlı sindirim sistemi bozukluklarına neden olur. Günde tek dozluk dozaj rejimi uzun vadeli glisemik kontrolü sağlamaya yardım eder (215, 216).

Terapötik konsantrasyonlarda glisemik kontrolden bağımsız olarak oksidatif stres (total plazma antioksidan kapasitesi, superoksit dismutaz vb) parametrelerinin üzerinde geliştirici etkiye yol açar (215). Platelet yapışma, toplanma ve hiperaktivitesini azaltırken, fibrinolizisi artırır (216).

2.9.2. Meglitidler (Glinidler);

Sülfonilüre yapısında olmayan fakat sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak aynı şekilde insülin sekresyonunu artıran ilaçlardır. Kısa etkili olmaları nedeniyle öğünler ve gece arasında daha az oranda hipoglisemi ortaya çıkabilir (211, 212). Bu ilaçlar kısa etkili, glikoz düşürücü ilaçlardır. Yan etkileri sülfonilürelere göre daha az olmakla beraber hipoglisemi, kilo artışı, bulantı, diyare, baş dönmesidir. Repaglinid karaciğerde metabolize olduğu, safra ile itrah edildiği için karaciğer hastalarında ve

karaciğer yetmezliğinde, nateglinid ise esas olarak böbrekte metabolize olduğu için renal yetmezlikte kullanılmamalıdır (145, 217).

2.9.3. Biguanidler;

Karaciğerden glikoz üretimini durdurur ve dokuların insülin duyarlılığını artırır (210). İki guanidin molekülünün, bir amino grubunun açığa çıkması ile bir araya gelmesinden oluşur. İki temel biguanid olan metformin ve fenformin 1957 yılında, daha sonraki yıllarda ise buformin bulunmuştur. Son ikisi, laktik asidoza neden olduğundan kullanımdan kaldırılmıştır (176, 218, 219).

Metformin; Metformin tip 2 diyabetin tedavisinin ilk adımı olarak tüm dünyada ilk tercih edilen oral antidiyabetik ilaçtır. Kan glikoz seviyesini düşürmesi yanında insan sağlığı üzerinde plazma lipid seviyesinde düşme, bazı damarsal bozukluklardan koruma, obezite ile mücadele ve polikistik over sendromu gibi durumlarda da etkileri vardır (220, 221). Metabolize edilmeden ve böbreklerden değişmeden tubuler sekresyonla atılır. Barsak, böbrek ve karaciğerde dâhil olmak üzere vücutta yaygın bir şekilde dağılır (222, 223).

Güncel çalışmalarda metformin ve bazı trozin kinaz inhibitörleri arasında ilaç-ilâç etkileşimleri olduğu ve bu nedenle dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (224). Biguanidine ajanı olarak bilinen metformin bazal ve postprandial (yemek sonrası) plazma glikoz seviyelerini düşürür. Glikoneojenezi azaltarak aşırı hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikoz emilimini artırır, yağ asidi ve trigliserid sentezini düşürür (225).

2.9.4. Thiazolidinler;

Bu grup içinde prolitazone, ciglitazone, troglitazone ve rosiglitazone bulunmaktadır. Hepsi kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin sensitivitesini artırarak etki gösterir. Dolayısıyla insülin rezistansı azalır, insülin salınımı artmadığından hipoglisemiye neden olmazlar. Kan dolaşımında bulunan insülinin, glikozu yeni

insülin yapımı olmadan enerjiye çevirmesine yardımcı olur. Karaciğer glikoz yapımını gözlenebilir. Klinik kullanımında yalnızca troglitazone bulunmaktadır.

Troglitazone etkisini peroxisome proliferator-activated reseptörlere bağlanarak gösterir. Bu molekül, insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunda rol oynar. Troglitazone insülin varlığında kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glikoz geri alınımını, GLUT-1, GLUT-4 reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca trigliserid klerenseni ve glikojen sentez aktivitesini artırırken, hepatik glikoneojenezi azaltmaktadır. İlacın insülin sekrasyonuna etkisi yoktur. Troglitazonenun hipoglisemi riski yoktur ve karaciğerde metabolize olur (176, 218, 219, 226).

2.9.5. α -Glikozidaz inhibitörleri;

α -glikozidaz inhibitörleri ince barsaktaki α -glikozidaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glikoz ve insülin düzeylerini düşürür. Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek başına gerekse sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA_{1c} düzeylerinde % 1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın önerilen günlük dozu 3x50-100 mg/kg'dır. Etkisinin artması için yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir. Bu ilacın kullanımında en büyük sorun, hastaların üçte birinde şişkinlik, diyare, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmesidir. Ayrıca bazı yayınlarda, karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme ve nadir olarak demir eksikliği anemisi, B₁₂ vitamini veya folik asit eksikliğine bağlı anemi vakaları bildirilmiştir.

α -glikozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları olarak; gebelik, emzirme, ağır gastrointestinal hastalıklar, ilaca aşırı duyarlılık durumları ve tip 1 diyabette tek başına kullanımı olarak sayılabilir. Antasitler, safra reçineleri, bağırsak absorbanları ve dijestif ajanlar bu grup ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını azaltırlar (168).

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

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

Diyabet tedavisinde insulin lispro, insulin aspart, regular, NPH, ultralente, glargine gibi çeşitli insülin tipleri kullanılmaktadır (210).

2.10. Deneysel Diyabette Streptozotosin Kullanımı

Diyabet, birçok akut ve kronik komplikasyona, yüksek morbidite ve mortaliteye, hastaların yaşam süresi ve kalitesinde olumsuz etkilere sebep olan kronik bir hastalıktır. Diyabet hastalığının ve komplikasyonlarının patogenezi aydınlatmak ve yeni tedavi stratejileri keşfetmek amacıyla yapılan araştırmalarda, hayvanlarda deneysel diyabet modellerinin kullanılması araştırmacıya birçok avantaj sağlamaktadır. Kimyasal ajanların kullanımı sonucu veya diyet ile elde edilen diyabetik modeller, cerrahi uygulamalar ve bunların kombinasyonları veya genetik modifikasyonla elde edilen diyabet tabloları deneysel diyabet modelleri arasında sayılabilen metodlardan bazılarıdır. β -hücrelerine spesifik toksik glikoz analogu olan streptozotosin (STZ), kimyasal metodla deneysel diyabet oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılan toksinlerdendir ve uzun zamandır hayvanlarda deneysel diyabet oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır (227).

Formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ olan streptozotosinin moleküler ağırlığı 265.2 dalton olup streptozotosin olarak da adlandırılır. Beyaz ve açık sarı arasında değişen sarı renkli bir tozdur (228). Streptomyces griseus'un metaboliti olan STZ neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (227, 229). STZ nitrozüre analogudur, ancak nitrozürelerden daha az lipofiliktir (227). Nötral pH'da hızla dekompanse olur, pH 4-4.5'te ise stabildir. Çözeltisi uygulamadan hemen önce, pH'sı 4 olan sitrat tamponu içinde hazırlanmalı, $-20^{\circ}C$ 'de ışıktan korunarak saklanmalı veya hemen kullanılmalıdır (227, 229). STZ, pankreas β -hücrelerine doğrudan toksik etkilidir. Bu hücreleri selektif bir şekilde ve irreversibl olarak tahrip eder (228). Yapısında bir glikoz molekülü içerdiği için pankreatik β -hücreleri içine GLUT-2 aracılığı ile alınır (227, 229). STZ; yapısında glikoz molekülü ihtiva eder ve STZ'nin diyabetojenik etkisinin GLUT-2 üretiminin azaldığı durumlarda ortadan kalktığı gözlenirken, multiple dozlarda uygulanan STZ ise GLUT-2 üretimini azalttığı gösterilmiştir (227).

STZ'in temel etki yerlerinden biri de nükleer DNA'dır. STZ'in hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona

neden olur. Bunu DNA tamiri izler ve tamir sırasında görev alan poli (ADPriboz) sentetaz hücre içindeki NAD^+ 'ı kullanarak NAD^+ depolarını boşaltır (227, 229). Adacık hücrelerinin ekzojen nikotinamid ile tedavisi STZ'in diyabetojenik etkilerine karşı koruyucudur. STZ, alloksan gibi oksidan özelliğe sahiptir. β -hücrelerinde glutatyon (GSH) düzeylerini, eritrositlerde ise süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerini düşürür. STZ pankreas dokusu dışında böbrek ve karaciğere de hasar verir (229).

STZ, tip 1 ve tip 2 diyabet modelleri oluşturmak için yaygın olarak kullanılır (227). STZ'nin diyabetojenik doz aralığı dar değildir. Tip 1 diyabet oluşturmak için genellikle yetişkin sıçanlarda i.v. yoldan 40-60 mg/kg arasındaki bir değer tek doz kullanımı tercih edilmekle birlikte, 35-80 mg/kg gibi daha geniş bir aralıktaki dozlar da kullanılabilir (227). Dokulara karşı iritan olduğundan uygulanması sırasında damar dışına sızdırılmamalıdır (229). STZ'nin i.p. ve s.c. kullanımı için de i.v. kullanıma benzer doz aralıklarından bahsedilir (227). Ancak STZ'nin 40 mg/kg'ın altındaki i.p. uygulamalarının diyabetojenik etkisinin olmadığı gösterilmiştir (227). STZ farelerde de tip 1 diyabet elde etmek için sıçanlardakine benzer dozlarda kullanılmaktadır (227).

Tip 2 diyabet elde etmek için STZ, yenidoğan hayvanlara doğumdan sonraki ilk hafta özellikle 1. ve 2. gün uygulanmaktadır. STZ'ye bağlı gelişen pankreas β -hücrelerindeki harabiyetin çoğunun ilerleyen günlerde rejenere olarak, tip 2 diyabet oluşumuna benzer bir tabloya yol açtığı bulunmuştur. Bu yöntem ilk kez 1974'te Portha ve ark. tarafından yenidoğan sıçanlara 100 mg/kg STZ uygulanarak gösterilmiştir (227).

Bu yöntem uygulama kolaylığı sunması bakımından Tip 2 diyabet elde etmek için en çok tercih edilen kimyasal diyabet modeli olmuştur Aynı zamanda kimyasal diyabet modelleri arasında Tip 2 diyabet kliniğini en iyi yansıtan model olduğu ileri sürülmektedir (227).

Tip 2 diyabet modeli erişkin hayvanlarda, STZ uygulaması öncesinde koruyucu özelliği olan NAD^+ 'ın parsiyel koruyucu dozda uygulanması ile de

oluşturulabilir (227). Yapılan bir araştırma; sıçanlara STZ (65 mg/kg i.v.) enjeksiyonundan 15 dakika önce NAD^+ 'ın 230 mg/kg i.p. olarak uygulanmasının plazma insülin düzeyi değişmeksizin orta derecede ve stabil seyreden bir hiperglisemi geliştirdiğini göstermiştir. Bu şekilde oluşturulan modelin, insülin bağımlı olmayan tip 2 diyabeti iyi yansıttığını ve insülinotropik ajanların araştırılmasında avantaj sağlayacağı bildirilmektedir (227).

2.11. *Potentilla fulgens*

2.11.1. Tanımı ve Yayılım Alanı

Potentilla fulgens. Wall ex Hook. Hindistan'da ve çeşitli Ülkelerde Kawai, Betel leaf, Himalayan cinquefoil, Ganephul, Bajradanti, Lynniangbru veya Lynniang kynthai gibi yöresel adlar ile de anılmakta olan, Roseceae familyasına ait 15-75 cm boylarında kalın odunsu bir gövdeye, ince uzun yapraklara sarıçiçeklere sahip yıllık bir bitkidir (230, 231).

Potentilla fulgens Hindistan'ın Kuzey ve Kuzey doğusunda özellikle Jammu, Keşmir, Himachal Pradesh, Uttarkand, Batı Bengal, Meghalaya, Assam, Nagaland, Arunachal Pradeş ve Manipur gibi ılıman ve yüksek rakımlı (1.800-4.350 metre) bölgelerde bulunmaktadır (232-234)



Resim 1 *Potentilla fulgens*

2.11.2. Tıbbi ve Ticari Önemi

Ortaçağda potentilla bitkisinin türlerinin özleri (su, süt, bal ve alkollü) diş ağrısının, boğaz iltihaplarının, yaranın, sarılığın, ağız ülserinin, dizanterinin tedavisinde ve bir homeostatik olarak kullanılmıştır. *Potentilla fulgens*'in kökü ve bitkinin tümü geleneksel olarak anthelmintik, cilt sıkılaştırıcısı ve tonik olarak, dişeti ve diş rahatsızlıklarının (irin akması, diş ağrısı ve diş çürükleri), ishalin, mide

problemlerinin (peptik ülser), öksürüğün, soğuk algınlığının, diyabet ve kanserin tedavileri için kullanılmaktadır (135, 235-243).

Potentilla fulgens'in yaprakları diş enfeksiyonlarının kontrolünde, var olan irini akıtmak için çiğnenmiş, ince yaprak ve dalları ise Uttarakhand'ta diş temizleyici; Himalaya geçit bölgesinde (Nubra, Ladakh) yapraklarından yapılan macun mide ağrısı, öksürük, soğuk algınlığı, boğaz yara ve ülser tedavisi için; Garhwal Himalaya'da kökleri yara ve kaplan ısırması tedavisinde; Uttarkand bölgesinde bitkinin tümü stomatit ve aft tedavisinde; Nepal ve Bhutan'da bitkinin özü mide problemleri, öksürük, soğuk algınlığı ve solunum şikâyetlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. *Potentilla fulgens* diş tozu üretimi için Hindistan'da Vicco laboratuvarları tarafından ticari olarak da kullanılmaktadır (234, 244-249).

2.11.3. Fitokimyasal özellikleri

P. erecta (Linn.) Rausch, *P. fruticosa* Linn., *P. discolor* Bunge, *P. multicaulis* Bunge, *P. chinensis* Ser., *P. multifida* Willd. ex Ledeb., gibi *Potentilla fulgens* ile benzer türlerle ilgili yapılan fitokimyasal araştırmalarda steroller, triterpenoidler, hidrolize edilebilir tanen, proantosiyanidinler ve flavonoidler izole edilmiştir (250, 251). *P. erecta*'da altmış sekiz, *P. anserina* Linn'de otuzyediyi bileşen bildirilmiştir (252). *P. discolor*, *P. multicaulis* ve *P. freyniana*'dan yeni triterpenoidler izole edilmiştir (254-255). *P. anserina* da bulunan bir triterpenoid saponinin (2α , 3β 19α -trihydroxyurs-12-en-28-oik asit β -d-glucopyranosly ester) ördek hepatit B virüsünün (DHBV) DNA replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. *P. multifida* 'da ilk kez dört flavon ve dört flavonol tespit edilmiştir (256). *P. chinensis* ve *P. candicans*'dan ellagic asit türevleri izole edilmiştir (257-259). Böyle bileşikler Rosacea ailesindeki diğer cinslerde rapor edilmemiştir ve budan dolayı bu bileşiklerin bu cins için taksonomik değere sahip olduğu bildirilmiştir. *Potentilla* cinslerinin içerdiği hidrolize tanenler ve proanthocyanidinler büzücü etkiye sahip önemli bileşenleridir (252). Yabani ve kültür kaynaklarında yetişen *Potentilla fulgens* köklerinin tanen içeriğine (toplam, yoğunlaştırılmış ve hidrolize) çeşitli gelişme çiçeklenme dönemlerinde bakılmıştır. Uyuşukluk döneminde tanen içeriği yabani ve kültür bitkilerinde sırasıyla, % 13 ve %

14 olarak tespit edilmiştir. *Potentilla fulgens* kökünden fitokimyasal araştırmalarda epicatechin ile birlikte yeni bir biyoflavonoid olan potifulgene (Epiafelchin-6-o-8"epiafelchin) izolasyonu yapılmıştır (260). Bitkinin toprak üzerindeki kısımlarının incelenmesinde iki yeni triterpen olan, Potentene-A (30-methyl-17 α -hopan-12-ene-3-one) ve Potentene-B (3-O- β -D-gluconopyranosyl-(1,2)- β -D-glucuronopyranosyl hopan-12-eno-11-oxo-28oic asit) tespit edilmiştir (261). Bu bitkinin kökünün çeşitli ekstraktlarında, önemli ölçüde α -glukozidaz inhibitörü olduğu bilinen hyptadienic asit, tormentic asit, rosamultic asit, 2a,19a-dihydroxy-3-oxo-12-ursen-28-oic asit b-D-glucopyranoside ester ve kajichigoside F1 isimli 5 adet terpen bulunduğu bildirilmiştir (262).

2.11.4. Farmakolojik Aktiviteleri

Bu bitki Hindistan'da geleneksel olarak halk tarafından diyabet, mide sorunları, peptik ülser, diyare, kanser, diş ağrısı, pyorrhoea, öksürük, soğuk algınlığı gibi hastalıkların tedavi edilmesinde ve antelmintik olarak kullanılmaktadır (263). Modern farmakolojik çalışmalar *Potentilla* türlerinin toprağın üstünde ve altındaki parçalarından elde edilen ekstraktlarının geleneksel kullanımı doğrulamıştır. *Potentilla* türlerin tedavi edici etkileri bitkinin çeşitli bölgelerinin ekstraktlarının içerdiği yüksek miktarda hidrolize edilebilir tanenlerden kaynaklanmaktadır (252).

2.11.5. Anti-neoplastik Aktiviteleri

Potentilla fulgens'in metanolik kök ekstraktı Swiss-albino farelere intraperitoneal (i.p.) olarak verildiğinde Dalton'un lenfoma (DLA asit) hücreleri (yaklaşık 1×10^6) üzerinde doza bağımlı bir şekilde yüksek anti-tümör aktivitesi göstermiştir. İntraperitoneal uygulama sonrası fareler 1., 3., 5. ve 7 günlerde 250 mg/kg ile tedavi edildiğinde tedavi/kontrol değeri % 154 olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda bitki ve bitki kökünün neoplastik tümör murin asit DL'ye karşı aktif olduğu da rapor edilmiştir (264).

2.11.6. Hipoglisemik ve Antihiperglisemik Etkileri

Yapılan bazı çalışmalarda *Potentilla fulgens*'in köklerinin metanolik ekstraktının normal ve alloxan diyabetik farelerde hipoglisemik ve antihiperglisemik etkinliğinin değerlendirildiği görülmektedir. Bu tür çalışmalardan birinde alloxan diyabetik ve normal farelere değişen dozlarda i.p. (150-450 mg/kg) *Potentilla fulgens* ekstraktı uygulanmış, kan glikoz seviyeleri 5 günlük bir sürede farklı zaman aralıklarında ölçülmüş ve kan şekeri seviyelerinin alloxan diyabetik farelerde % 63, normal farelerde % 31 azaldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada fareler üzerindeki toksik doz çalışmalarında 650 mg/kg/gün dozda 4 hafta boyunca herhangi bir toksisite görülmemiştir (132).

2.11.7. Anti-hiperlipidemik Etkileri

Yapılan bazı çalışmalarda *Potentilla fulgens* kök ekstraktının lipid profilleri üzerinde alloxan diyabetik farelerde etkisi de değerlendirilmiştir. *Potentilla fulgens*'in metanolik ekstraktı (250mg/kg) bir hafta süreyle günlük olarak diyabetik farelere uygulanmış ve 8. gün kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinin analizi için kan örnekleri toplanmıştır. Bu analizlere ek olarak glikolitik enzimler olan glikokinaz ve heksokinaz düzeyleri de ölçülmüştür. Araştırmacılar, *Potentilla fulgens* ekstraktını i.p. ve oral uyguladıkları diyabetik farelerde kolesterolün ve trigliseridin diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğünü, HDL kolesterolün ise normal değerlere yükseldiğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda diyabet grubunun glikokinaz ve heksokinaz düzeylerinin ise diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini ancak bu yükselişin glibenklamid ve insülin gibi karaciğer heksokinaz aktivitesini selektif olarak artıran referans ilaçlar kadar olmadığını bildirmişlerdir (11).

Potentilla fulgens metanolik ekstraktının polyol yolunda sorbitolin fruktoz dönüştürülmesinden sorumlu ikinci enzim olan sorbitol dehidrogenazı engellediği de bildirilmektedir. Polyol yolu, yüksek glikoz mevcudiyetinde ve hücre anormallikleri sonucu NADH/NAD⁺ oranı değişimi nedeniyle meydana gelen hücre içi olaylardan biridir. *Potentilla fulgens*'in metanolik ekstraktının 350mg/kg dozda i.p. verilmesinin

SDH'ı (Süksinat dehidrojenaz) % 37 oranında, oral yolla verilmesi ise % 33 oranında inhibe ettiği rapor edilmiştir. SDH seviyesi, böbrekte % 61 (i.p.) ve % 51 (oral); gözde % 40 (i.p.) ve % 33 (oral) oranında düşürmüştür (12).

Syiem ve ark. *Potentilla fulgens*'in solvent ekstraktını alloxan diyabetik swiss albino farelere 250 mg/kg i.p yolla uygulamışlar ve 4 hafta sonra karaciğer, böbrek ve gözde aldose reductase ve sorbitol dehidrogenase enzim aktivitelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir (265).

2.11.8. Antioksidan Aktiviteleri

Potentilla türlerinin toprak üstündeki kısımlarının ve köklerinin bir dizi antioksidan bileşenler içerdiği bildirilmiştir. Bu bileşenlerin kardiyovasküler, neoplastik ve kan pıhtılaşma hastalıklarına karşı insan sağlığı üzerine koruyucu etkileri vardır. Yapılan bir araştırmada köklerinin sulu metanolik ekstraktında ve bunun etil asetat, bütanol ve su fraksiyonlarında izole bileşenlerin antioksidan aktivitesi DPPH yöntemi ile değerlendirilmiş ve antioksidan aktivitesi, standartları bilinen quersetin, vitamin C ve pirogallol ile karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda toplam polifenol ve antioksidan aktivite arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu sonuç bitkinin ekstrakt ve fraksiyonlardaki polifenollerin varlığı nedeniyle antioksidan etki gösterdiğine işaret olarak rapor edilmiştir. DPPH yöntemiyle yapılan çalışmada yeni bioflavonoid olan potifulgenenin antioksidan aktivitesinin epicatechin'den yüksek olduğu bildirilmiştir.

Daha önceden bilinen üç triterpene (afzelchin-4 α →8"-catectin, epiafelchin, rutin) ek olarak yapılan fitokimyasal araştırmalar ile *Potentilla fulgens*'in toprak üstü kısmından yeni iki triterpen (potentene-A ve potentene-B) daha izole edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları, kapsamlı spektroskopik çalışmalarla ve kimyasal verilerle aydınlatılmıştır. Yapılan analizler sonucu bu bileşiklerin hepsinin anti oksidan aktivite sergiledikleri gözlemlenmiştir. İçlerinde en yüksek aktivite göstere bileşik daha önceden bilinene üç bileşik afzelchin-4 α →8"-catectin olarak bildirilmiştir (135, 266-271).

2.11.9. Antihelmintik Aktiviteleri

Meghalaya ve Hindistanda yerel olarak antiparaziter etkinliği için kullanılan *Potentilla fulgens*'in etanolonik kök kabuğu ekstraktının anthelmintik etkinliğini değerlendirmek için sestod bir parazit olan Raillietina echinobothrida ve bir trematod olan Gastrothylax crumenifer üzerine yapılan çalışmada; Parazitler *Potentilla fulgens*'in ham alkol ekstraktından (1, 5, 10, 20, 50 ve 100 mg) fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) içinde bırakılarak $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 'lik bir sıcaklıkta, inkübe edilmiştir.

Bitki ekstraktının en yüksek test konsantrasyonunda sestodlarda felç ve ölüm 2.00 ± 0.05 ve 2.80 ± 0.06 saatlerde; trematodlarda 1.21 ± 0.06 ve 2.18 ± 0.04 saatlerde gözlenmiştir. Ayrıca bitki ektresinin, parazitin hayati tegumental enzimlerden asit fosfataz (AcPase), alkali fosfataz (Alk-Pase) ve adenosin trifosfat (ATPaz) üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Kantitatif olarak, AcPase, AlkPase ve ATPaz toplam enzim aktivitesi, ilgili kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, R. echinobothrida için sırasıyla 69.20, 66.43 ve %29,63 ve G. crumenifer için % 47,96, 51,79 ve 42,63%, oranında önemli ölçüde azaltılabilir bulunmuştur. Bu çalışmada *Potentilla fulgens*'in anthelmintik potansiyeline sahip olduğu rapor edilmiştir (272).

2.11.10. Gastroprotektif aktiviteleri

Ethanol, pilorik ligasyon ve soğuk stresi ile meydana getirilen gastik ülserlerde *Potentilla fulgens*'in 200-400 mg/kg etanolik kök ektresi tedavide etkin bulunurken aspirinle meydana getirilen gastirik ülserde etkin bulunmamıştır. Yapılan çalışma etanolik kök ekstraktının mide koruyucu ve antisekretorik etkinliğini kanıtlamıştır (273).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu araştırma için; Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan (DUHADEK) 10/09/2013 tarih ve 11 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı (EK-1).

Araştırma Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DÜSAM) yürütüldü ve bütçesi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından 14-TF-07 proje no'lu kararı gereğince karşılandı.

a. Deney Hayvanları

Araştırmada, DÜSAM'dan temin edilen 280-300 g canlı ağırlığında 49 adet erişkin erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar deney süresi boyunca 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, $22 \pm 2^\circ$ C'deki % 55-60 nem ihtiva eden odalarda, standart pelet yem ile beslendi.

b. Kullanılan Araç ve Gereçler;

Elisa okuyucu	; <i>Multiscan Go Thermo Scientific</i>
Soğutmalı santrifüj	; <i>SL16R Thermo Scientific</i>
Şeker ölçüm cihazı ve stripleri	; <i>Contour TS Bayer</i>
Elektronik tartı	; <i>Sartorius Basic</i>
Hassas terazi	; <i>Precisa XB 220 A</i>
Homojenizatör	; <i>IKA Labortechnik Ultra Turrax T25</i>
Derin dondurucu	; <i>Vestel</i>
Operasyon seti	; <i>Kruuse</i>
Otomatik pipetler ve uçları	;
Gazlı bez	;

c. Kullanılan Kimyasallar;

Streptozosin	; Sigma Aldrich
Metformin	; Glifor Bilim
Gliklazid	; Diamicron, Servier
Glucose-6-Phosphate Colorimetric Assay Kit	; BioVision
Fructose Fluorometric Assay Kit	; BioVision
Pyruvate Kinase Activity Col./Fluorometric Assay Kit	; BioVision
Hexokinase Colorimetric Assay Kit	; BioVision
Glucose-6-P Dehydrogenase Activity Col. Assay Kit	; BioVision
Diethyl eter	; Sigma- aldrich
<i>Potentilla fulgens</i> ekstraktı	; Xi'an Yuensun Biological Technology Co., LTD.

3.2. Yöntem

3.2.1. STZ ile diyabetik sıçanların oluşturulması

Çalışmaya başlamadan önce bütün hayvanların ağırlıkları ve açlık kan şekerleri ölçüldü. Diyabet oluşturmak amacıyla sitrat tamponu (0.1 M. Ph: 4.5) içinde hazırlanmış olan STZ (55 mg/kg) çözeltisi kontrol grubu hariç diğer sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edildi. Kontrol grubuna ise yalnızca i.p. yoldan placebo (sitrat tamponu) verildi.

3.2.2. Deney Grupların Oluşturulması ve Deney Süresi

STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra sıçanların 12 saatlik açlığı takiben açlık kan şekerleri kuyruk venlerinden bistüri yardımıyla alınan kandan şeker ölçüm cihazı ile ölçüldü. Açlık kan şekeri düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde olan sıçanlar diyabetli kabul edildi ve her grupta toplam 7 sıçan olmak üzere toplam 7 grup oluşturuldu.

Bu gruplara uygulanan etkin madde miktarı, uygulama yöntemi ve süresi aşağıda verildiği gibidir;

1. Grup - Kontrol Grubu (Kontrol); Yanlız su ve sıçan yemi ile beslenerek üçüncü haftanın sonunda feda edildiler.

2. Grup - Diyabetik Kontrol Grubu (D.Kontrol); Bu grupta diyabet oluşturulan hayvanlar su ve sıçan yemi ile beslenerek üçüncü haftanın sonunda feda edildiler.

3. Grup - Gliklazid Grubu (Gliklazid); Bu gruba üç hafta 5 mg/kg/gün dozunda gliklazid orogastrik yolla verildi. Üçüncü haftanın sonunda feda edildiler.

4. Grup - *Potentilla fulgens* III Grubu (PFİP); Bu gruptaki sıçanlara 450 mg/kg *Potentilla fulgens* ekstraktı steril hazırlanarak i.p. enjeksiyon yöntemiyle enjekte edildi.

5. Grup - Metformin Grubu (Metformin); Üç hafta 500 mg/kg/gün dozunda metformin orogastrik yolla verildi. Üçüncü haftanın sonunda feda edildiler.

6. Grup - *Potentilla fulgens* II Grubu (PF450); Bu gruba üç hafta 450 mg/kg/gün dozunda *Potentilla fulgens* ekstraktı orogastrik yolla verildi. Üçüncü haftanın sonunda feda edildiler.

7. Grup - *Potentilla fulgens* I Grubu (PF900); Bu gruba üç hafta 900 mg/kg/gün dozunda *Potentilla fulgens* ekstraktı orogastrik yolla verildi. Üçüncü haftanın sonunda feda edildiler.

3.2.3. *Potentilla fulgens* Ekstratının Hazırlanması

Piyasadan hazır olarak temin edilmiş olan *Potentilla fulgens* ekstraktı PF900 ve PF450 gruplarına direk orogastrik yolla verildi. PFİP grubu için ise ekstrakt belirli işlemlerden geçirildikten sonra verildi. Önce temin etmiş olduğumuz ekstrakt 450 mg/kg/ml hesabıyla tartılarak % 2'lik etanol içine karıştırılıp eritildi. Daha sonra bu karışım 10 dakika boyunca kaynar su banyosunda tutularak steril hale getirilip

soğumaya bırakıldı. Soğuyan çözelti cam tüplere konularak 10 dakika boyunca düşük rpm'de (2000 rpm) santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant PFİP grubuna 450 mg/kg dozunda hesaplanarak intraperitoneal enjekte edildi (132).

3.2.4. Araştırmanın Sonuçlandırılması

Araştırmanın sonuçlandırılmasından 12 saat önce hayvanlar aç bırakıldı. Araştırmanın son günü açlık kan şekerleri kuyruk venlerinden bisturi yardımıyla alınan kandan şeker ölçüm cihazı ile ölçüldü. Daha sonra sıçanlara eter anestezisi uygulandı. Anestezi altında batın ön duvarı insizyonla açılıp diyaframdan kalbe ulaşarak ponksiyonla kanları alınarak sakrifiye edildi. Karaciğer doku örnekleri alınarak % 0.9'luk soğuk serum fizyolojik ile yıkandı. Doku örnekleri karaciğer enzimleri çalışılmak üzere analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

3.2.5. Karaciğer Dokularının Hazırlanması Enzim Düzeylerinin Belirlenmesi

Karaciğer doku homojenatı hazırlamak için, 1 gr taze doku alındı üzerine 9 ml PBS (fosfat tamponlu salin) solüsyonu eklendi. Mekanik homojenizatör ile ezildi ve 3000 rpm de 5 dk. santrifüj edildikten süpernatantlar elde edildi. Elde edilen süpernatantlar ile hekzokinaz (HK), pirüvat kinaz (PK), glikoz 6 fosfataz (G6P), fruktoz 1,6 di fosfataz (F1,6DPaz), glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) aktivitelerine Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Veteriner Teşhis ve Tahlil Laboratuvarında bulunan elisa okuyucu ile uygun kitlerle bakıldı.

3.2.6. İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanarak yapılmıştır. Bütün değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. İstatistik çözüm yöntemi olarak; her bir gruptaki veri sayısı $n < 30$ olduğu için non-parametrik testlerden Kruskal Wallis ANOVA testi kullanıldı. Farklı bulunan grup sonuçları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu araştırmanın amacı diyabet oluşturulan sıçanlarda *Potentilla fulgens*'in olası etkinliğinin diğer antidiyabetiklerle karşılaştırılarak ortaya konulmasıydı. Bu amaçla araştırma sonunda alınan karaciğer örneklerinde glikoz metabolizmasıyla ilgili hekzokinaz, glikoz 6 fosfat, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz, fruktoz 1,6 di fosfataz, piruvat kinaz değerleri ile açlık kan şekeri ölçümleri yapılmış olup bu değerler sırasıyla sunulmuştur.

Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda ölümler gerçekleştiği için deney sonunda denek sayıları kontrol grubunda 7, diyabetik grubunda 7, gliklazid grubunda 7, PFİP grubunda 7, metformin grubunda 6, PF450 grubunda 7 ve PF900 grubunda 6 hayvanla tamamlandı.

Deney sonunda gruptaki hayvanların karaciğer doku hekzokinaz, glikoz 6 fosfat, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz, fruktoz 1,6 di fosfataz, piruvat kinaz değerleri ile açlık kan şekeri ölçümleri ilişkin bulgular Tablo 6'de toplu halde sunulmuştur.

4.1. Açlık Kan Glikoz Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama açlık kan glikoz değerleri Kontrol, D.Kontrol, Gliklazid, PFİP, Metformin, PF450 ve PF900 gruplarında sırasıyla; 97.29, 404.14, 114.71, 97.00, 360.50, 482.14 ve 350.50 mg/dl olarak bulunmuş ve bu değerler Tablo 7 ve Grafik 1' de standart hatalarıyla birlikte verilmiştir.

PFİP grubundaki sıçanlar kontrol grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldığında iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu görüldü. Buna karşın PF450, PF900, metformin ve gliklazid grupları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan farklılık olduğu gözlemlendi ($P<0.05$).

D.Kontrolle yapılan karşılaştırmada; PFİP, gliklazid, PF450 gruplarının bu grupla arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

Tablo 6 Araştırma Sonunda Elde Edilen Bulgular

	Kontrol	D.Kontrol	Gliklazid	PFİP	Metformin	PF450	PF900	
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	<i>Sig.</i>
Glikoz	97,29 ± 2,020 ^a	404,14 ± 11,270 ^{bf}	114,71 ± 2,884 ^c	97,00 ± 11,530 ^a	360,50 ± 61,329 ^{bdg}	482,14 ± 27,568 ^{de}	350,50 ± 20,166 ^{fg}	0,000
G6PD	515,60 ± 2,662 ^a	266,50 ± 1,883 ^b	427,93 ± 2,771 ^c	550,59 ± 25,737 ^a	406,75 ± 33,874 ^{cdf}	331,41 ± 18,53 ^{de}	488,56 ± 16,496 ^{af}	0,000
G6P	1113,19 ± 9,411 ^a	2229,65 ± 17,882 ^b	1180,42 ± 10,616 ^c	1309,90 ± 75,852 ^{ace}	1087,21 ± 81,824 ^{ac}	1625,30 ± 105,194 ^d	1361,30 ± 61,891 ^{de}	0,000
PK	214,28 ± 1,437 ^a	95,93 ± 1,017 ^b	179,05 ± 2,962 ^c	223,07 ± 12,845 ^a	176,34 ± 5,85 ^{cd}	95,69 ± 20,426 ^{be}	232,90 ± 8,719 ^a	0,000
HK	272,14 ± 2,869 ^a	129,99 ± 2,011 ^b	258,50 ± 1,351 ^c	205,04 ± 4,958 ^d	286,44 ± 1,621 ^e	171,97 ± 10,993 ^f	191,82 ± 2,117 ^{fg}	0,000
F1,6DPaz	490,59 ± 5,426 ^a	814,82 ± 4,595 ^b	518,21 ± 3,123 ^c	507,51 ± 10,089 ^{ac}	653,83 ± 9,649 ^d	645,73 ± 11,083 ^{de}	540,36 ± 7,003 ^f	0,000

a, b, c: Her bir özellik için aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir. (P<0.05)

Metformin ve PF900 grupları incelendiğinde ise bu grupların kendi aralarında ve DK grubuyla istatistiksel farkın önemsiz olduğu gözlemlendi.

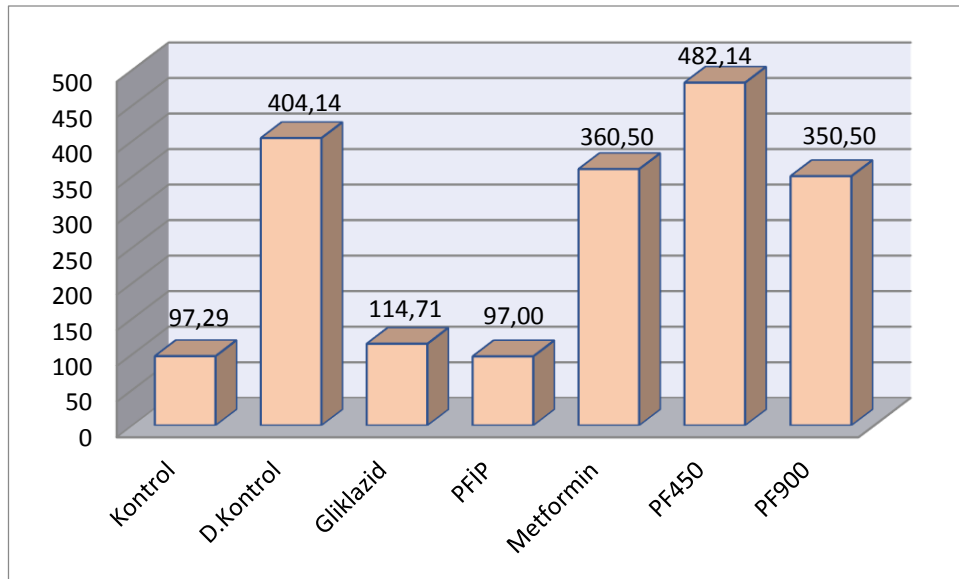
Tablo da görülen açlık kan glikoz değerleri incelendiğinde; metformin grubu ile PF450 ve PF900 grubu arasındaki farkın önemsiz, PFİP ve gliklazid gruplarıyla arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu görüldü ($P < 0.05$). PFİP grubunun değerlerine bakıldığında istatistiki açıdan bu değerlerin PF450, PF900 ve gliklazid gruplarından önemli olduğu görüldü ($P < 0.05$).

Tablo 7 Açlık Kan Glikoz Değerleri

Gruplar	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	Min.	Max.	sig.
Kontrol	7	97,29 $\pm$ 2,020 ^a	87,00	103,00	0,000
D.Kontrol	7	404,14 $\pm$ 11,270 ^{bf}	347,00	440,00	0,000
Gliklazid	7	114,71 $\pm$ 2,884 ^c	102,00	125,00	0,000
PFİP	7	97,00 $\pm$ 11,530 ^a	66,00	157,00	0,000
Metformin	6	360,50 $\pm$ 61,329 ^{bdg}	111,00	485,00	0,000
PF450	7	482,14 $\pm$ 27,568 ^{de}	349,00	562,00	0,000
PF900	6	350,50 $\pm$ 20,166 ^{fg}	292,00	430,00	0,000

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir. ($P < 0.05$)

Grafik 1 Açlık Kan Glikoz Değerleri



4.2. Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer G6PD değerleri Kontrol, D.Kontrol, Gliklazid, PFİP, Metformin, PF450 ve PF900 gruplarında sırasıyla; 515.60, 266.50, 427.93, 550.59, 406.75, 331.41 ve 488.56 mU/mL olarak bulunmuş ve bu değerler Tablo 8 ve Grafik 2’ de standart hatalarıyla birlikte verilmiştir.

PFİP ve PF900 gruplarındaki sıçanlar ile kontrol grubundaki sıçanlar karşılaştırıldığında bu üç grubun arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu görüldü. Buna karşın PF450, metformin ve gliklazid grupları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan farklılık olduğu gözlemlendi ($P<0.05$).

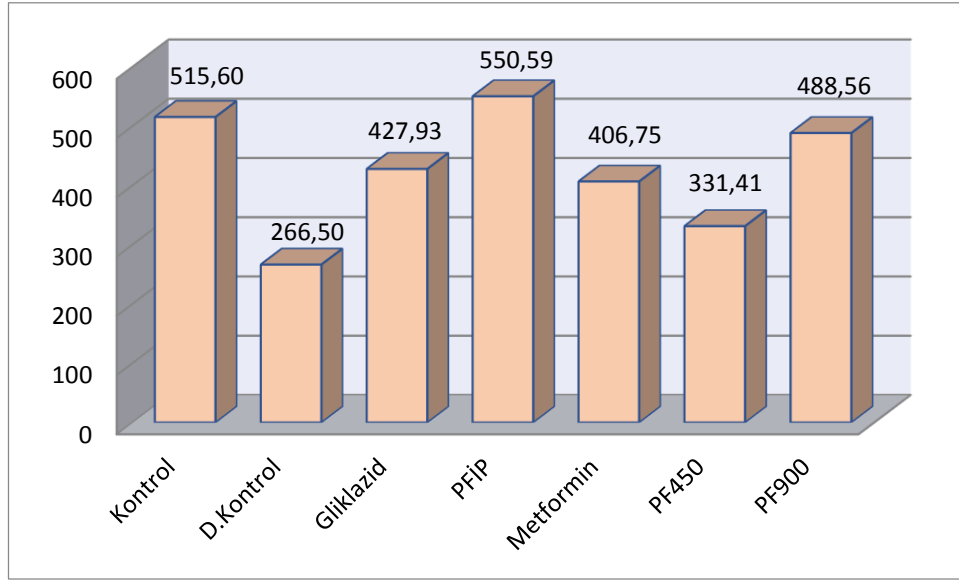
Diyabetik kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada; PFİP, gliklazid, metformin, PF450 ve PF900 gruplarının bu gruba arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

Tablo 8’de görülen karaciğer doku G6PD değerleri incelendiğinde; metformin grubu ile gliklazid grubu arasındaki farkın önemsiz, bu iki grubun PFİP grubuyla arasındaki farkın ise istatistiki açıdan önemli olduğu görülmüştür. ($P<0.05$). Sonuç olarak PFİP ve PF900 grubunun değerlerinin en anlamlı ve istatistiki açıdan bu değerlerin kontrol grubuna en yakın aralarındaki farkın önemsiz olduğu gözlemlenmiştir ($P<0.05$).

Tablo 8 Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri

Gruplar	<i>n</i>	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>sig.</i>
Kontrol	7	515,60 $\pm$ 2,662 ^a	506,44	524,63	0,000
D.Kontrol	7	266,50 $\pm$ 1,883 ^b	258,73	272,33	0,000
Gliklazid	7	427,93 $\pm$ 2,771 ^c	419,64	437,80	0,000
PFİP	7	550,59 $\pm$ 25,737 ^a	496,16	680,85	0,000
Metformin	6	406,75 $\pm$ 33,874 ^{cdf}	311,22	515,64	0,000
PF450	7	331,41 $\pm$ 18,53 ^{de}	268,99	392,35	0,000
PF900	6	488,56 $\pm$ 16,496 ^{af}	451,86	555,06	0,000

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir. ($P<0.05$)

Grafik 2 Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri

4.3. Karaciğer Dokusu G6P Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer G6P değerleri Kontrol, D.Kontrol, Gliklazid, PFİP, Metformin, PF450 ve PF900 gruplarında sırasıyla; 1113.19, 2229.65, 1180.42, 1309.90, 1087.21, 1625.30 ve 1361.30 $\mu\text{mol/ml}$ olarak bulunmuştur ve bu değerler Tablo 9 ve Grafik 3'te standart hatalarıyla birlikte verilmiştir.

Karaciğer Doku G6P Değerleri incelendiğinde PFİP grubunun kontrol, gliklazid, metformin ve PF900 gruplarından istatistiksel olarak farkının önemsiz olduğu ancak PFİP grubuyla PF450 grubu arasındaki farkın ise önemli olduğu saptandı ($P<0.05$). Buna karşın PF900 ile PF450 grubu arasındaki fark ise istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur.

Diyabetik kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada; PFİP, gliklazid, PF450, PF900 ve metformin gruplarının bu grupla arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

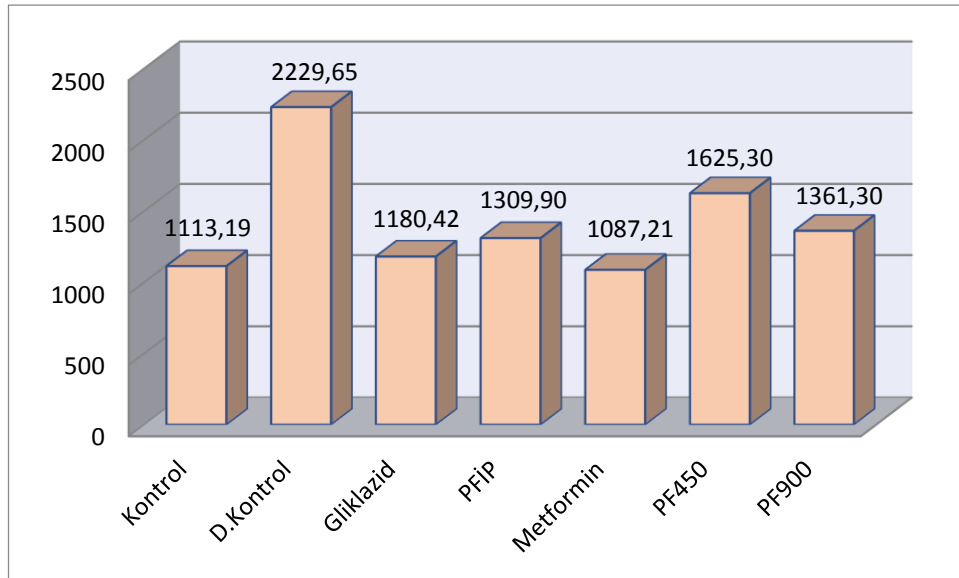
Tablo da görülen doku G6P değerleri incelendiğinde; metformin grubu ile PF450 ve PF900 grubu arasındaki farkın önemli ($P<0.05$), PFİP ve gliklazid gruplarıyla arasındaki farkın ise istatistiki açıdan önemsiz olduğu görüldü.

Tablo 9 Karaciğer Dokusu G6P Değerleri

Gruplar	<i>n</i>	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>sig.</i>
Kontrol	7	1113,19 $\pm$ 9,411 ^a	1084,34	1151,24	0,000
D.Kontrol	7	2229,65 $\pm$ 17,882 ^b	2183,69	2305,25	0,000
Gliklazid	7	1180,42 $\pm$ 10,616 ^c	1130,59	1210,47	0,000
PFİP	7	1309,90 $\pm$ 75,852 ^{ace}	1032,60	1561,34	0,000
Metformin	6	1087,21 $\pm$ 81,824 ^{ac}	744,01	1299,45	0,000
PF450	7	1625,30 $\pm$ 105,194 ^d	1190,36	2020,14	0,000
PF900	6	1361,30 $\pm$ 61,891 ^{de}	1132,74	1527,76	0,000

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir. ($P<0.05$)

Grafik 3 Karaciğer Dokusu G6P Değerleri



4.4. Karaciğer Dokusu PK Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer PK değerleri Kontrol, D.Kontrol, Gliklazid, PFİP, Metformin, PF450 ve PF900 gruplarında sırasıyla; 214.28, 95.93,

179.05, 223.07, 176.34, 95.69 ve 232.90 mU/mL olarak bulunmuştur ve bu değerler Tablo 10 ve Grafik 4'te standart hatalarıyla birlikte verilmiştir.

PFİP grubundaki hayvanlar kontrol ve PF900 grubundaki hayvanlarla karşılaştırıldığında PFİP ile bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu görüldü. Buna karşın PF450, metformin ve gliklazid gruplarının ise kontrol ve PFİP gruplarıyla istatistiki açıdan farklarının önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

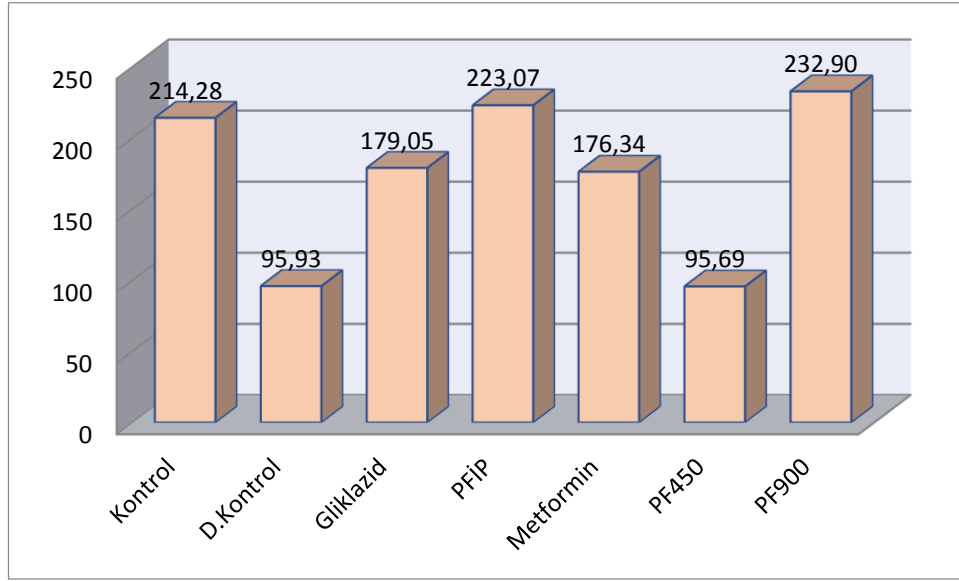
Diyabetik kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada; PFİP, gliklazid, PF900 ve metformin gruplarının bu grupla arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu görüldü ($P<0.05$). Diyabetik kontrol ile PF450 grubu arasındaki farkın ise istatistiki olarak önemsiz olduğu görüldü.

Tablo da görülen değerler incelendiğinde; metformin grubu ile gliklazid grubu arasındaki farkın önemsiz, PFİP, PF450 ve PF900 gruplarıyla arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu görüldü ($P<0.05$). Gliklazid grubunun değerlerine bakıldığında ise PFİP, PF450 ve PF900 ile istatistiki açıdan bu değerlerin önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

Tablo 10 Karaciğer Dokusu PK Değerleri

Gruplar	<i>n</i>	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>sig.</i>
Kontrol	7	214,28 $\pm$ 1,437 ^a	208,21	220,15	0,000
D.Kontrol	7	95,93 $\pm$ 1,017 ^b	92,25	100,09	0,000
Gliklazid	7	179,05 $\pm$ 2,962 ^c	171,19	192,63	0,000
PFİP	7	223,07 $\pm$ 12,845 ^a	189,72	287,91	0,000
Metformin	6	176,34 $\pm$ 5,85 ^{cd}	154,81	191,94	0,000
PF450	7	95,69 $\pm$ 20,426 ^{be}	46,38	182,07	0,000
PF900	6	232,90 $\pm$ 8,719 ^a	203,67	256,79	0,000

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir. ($P<0.05$)

Grafik 4 Karaciğer Dokusu PK Değerleri

4.5. Karaciğer Dokusu HK Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer HK değerleri Kontrol, D.Kontrol, Gliklazid, PFİP, Metformin, PF450 ve PF900 gruplarında sırasıyla; 272.14, 129.99, 258.50, 205.04, 286.44, 171.97 ve 191.82 mU/mL olarak bulunmuştur ve bu değerler Tablo 11 ve Grafik 5’te standart hatalarıyla birlikte verilmiştir.

Kontrol grubundaki sıçanlar gliklazid, PFİP, metformin, PF450 ve PF900 gruplarındaki sıçanlarla karşılaştırıldığında bu gruplarla arasındaki farkın istatistiki olarak önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

Diyabetik kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada gliklazid, PFİP, metformin, PF450 ve PF900 gruplarındaki sıçanlarla arasındaki farkın istatistiki olarak önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

Tablo da görülen karaciğer HK değerleri incelendiğinde; metformin grubunun gliklazid, PFİP, PF450 ve PF900 grupları ile arasındaki farkların istatistiksel olarak önemli olduğu gözlenirken ($P<0.05$), PF450 ile PF900 arasındaki farkın ise istatistiki

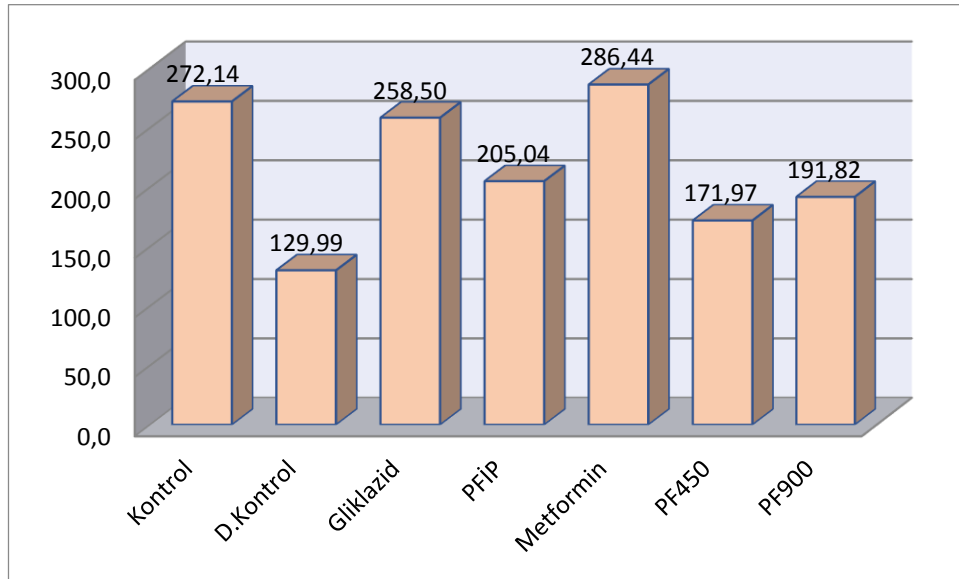
olarak önemsiz olduğu görüldü. PFİP grubunun ise istatistiki açıdan diğer bütün gruplarla arasındaki farkın önemli olduğu tespit edildi ($P<0.05$).

Tablo 11 Karaciğer Dokusu HK Değerleri

Gruplar	<i>n</i>	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>sig.</i>
Kontrol	7	272,14 $\pm$ 2,869 ^a	261,36	281,60	0,000
D.Kontrol	7	129,99 $\pm$ 2,011 ^b	124,43	138,23	0,000
Gliklazid	7	258,50 $\pm$ 1,351 ^c	254,12	262,14	0,000
PFİP	7	205,04 $\pm$ 4,958 ^d	190,57	222,36	0,000
Metformin	6	286,44 $\pm$ 1,621 ^e	280,28	290,65	0,000
PF450	7	171,97 $\pm$ 10,993 ^f	128,21	193,60	0,000
PF900	6	191,82 $\pm$ 2,117 ^{fg}	183,58	199,41	0,000

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir. ($P<0.05$)

Grafik 5 Karaciğer Dokusu HK Değerleri



4.6. Karaciğer Dokusu F1,6DPaz Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer fruktoz 1,6 di fosfataz değerleri Kontrol, D.Kontrol, Gliklazid, PFİP, Metformin, PF450 ve PF900 gruplarında sırasıyla; 490.59, 814.82, 518.21, 507.51, 653.83, 645.73 ve 540.36 nmol/mL olarak

bulunmuştur ve bu değerler Tablo 12 ve Grafik 6'da standart hatalarıyla birlikte verilmiştir.

PFİP grubundaki sıçanlar kontrol grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldığında iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu görüldü. Buna karşın PF450, PF900, metformin ve gliklazid grupları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan farklılık olduğu gözlemlendi ($P<0.05$).

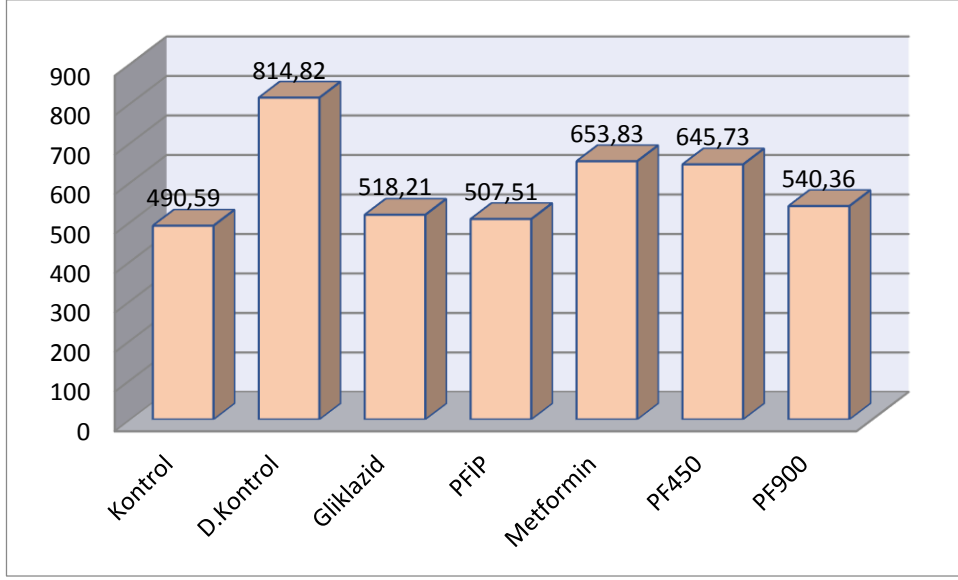
Diyabetik kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada; PFİP, gliklazid, PF450, metformin ve PF900 gruplarının bu grupla arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu görüldü ($P<0.05$).

Tablo da görülen karaciğer fruktoz 1,6 di fosfataz değerleri incelendiğinde; metformin grubunun gliklazid, PFİP ve PF900 grupları ile arasındaki farkların istatistiksel olarak önemli olduğu gözlenirken ($P<0.05$), PF450 ile arasındaki farkın ise istatistiki olarak önemsiz olduğu görüldü. PFİP grubunun ise istatistiki açıdan metformin, PF450 ve PF900 grupları ile arasındaki farkın istatistiki olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.05$).

Tablo 12 Karaciğer Dokusu F1,6DPaz Değerleri

Gruplar	<i>n</i>	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>sig.</i>
Kontrol	7	490,59 $\pm$ 5,426 ^a	476,89	510,79	0,000
D.Kontrol	7	814,82 $\pm$ 4,595 ^b	802,63	835,47	0,000
Gliklazid	7	518,21 $\pm$ 3,123 ^c	507,49	533,49	0,000
PFİP	7	507,51 $\pm$ 10,089 ^{ac}	452,48	531,36	0,000
Metformin	6	653,83 $\pm$ 9,649 ^d	627,31	692,18	0,000
PF450	7	645,73 $\pm$ 11,083 ^{de}	619,90	703,98	0,000
PF900	6	540,36 $\pm$ 7,003 ^f	513,88	564,70	0,000

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir. ($P<0.05$)

Grafik 6 Karaciğer Dokusu F1,6DPaz Değerleri

5. TARTIŞMA

DM; uzun dönemde ciddi komplikasyonlara yol açan, insülin hormon sekresyonu yetersizliği veya hedef dokularda insülinin metabolik etkisine karşı insülin direnç hali ile karakterize edilen, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmalarında bozukluklar ile kendini gösteren, genetik kökenli kronik metabolik bir hastalıktır (30-43).

DM'nin hayati komplikasyonlarının oluşmasında oksidatif stresin ve kan glikoz düzeyinin stabil tutulamamasının büyük etkisi vardır (274). Diyabetin komplikasyonları ve bunların tedavisi; hem çok sayıda insanı ilgilendirmesi hem de ülkelerin ekonomilerine getirdiği yük dikkate alındığında, günümüz sağlık dünyasının önemli sorunları arasında sayılmaktadır. Diyabette daha iyi metabolik kontrol sağlamak ve diyabetle ilişkili komplikasyonları azaltmak için yeni stratejilerin geliştirilmesi amacıyla yoğun çaba sarf edilmektedir (275). Bu nedenle diyabetin tedavisi için sayısız araştırmalar yapılmış ve yapıla gelmektedir. Öyle ki bu çalışmalarda bazen çeşitli ameliyat teknikleri geliştirilmiş bazen de çeşitli ilaçlar ve farklı tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır (276).

Diyabet; egzersiz, diyet ve ilaç tedavisi ile kontrol altında tutulabilmekte olup, günümüzde tedavi amacıyla ilaç olarak insülin ve hipoglisemik ilaçlar kullanılmaktadır (277). Bu nedenle günümüzde yeni ve yan etkisi daha az olan antidiyabetik ilaç arayışı için sentetik tedavi yöntemlerine büyük bir ilgi başlamıştır (278). Diyabet tedavisi için bulunacak her yeni ilaç; hem hastaların tedavi seçeneklerini zenginleştirecek hem de kullanılacak ilacın yan etki olasılığına karşı, başka bir seçenek sunmak suretiyle, hekimin elini güçlendirecektir (279).

Dünyada diyabetle ilgili bitkilerle yapılan çalışmaların çoğunda ratlar üzerinde çalışılmış ve önce bu deneklerin insülin üreten, pankreaslarındaki β -hücreleri selektif olarak tahrip edilmiştir. Bu tahrip işlemleri için N-nitroso türevi D-glikozamin yapısındaki streptozotozin veya alloksan ratlara i.p. olarak uygulanmıştır. Daha sonra farklı bitki ekstraktları tek olarak veya kombine halde verilip deneklerden alınan

kanlardaki glikoz değerleri ölçülmüştür. Örneğin; Bamy (280, 281), böğürtlen (282), çemen (283), dişdudak ağacı (284), ısırgan otu (285), kudret narı (acaip elma) (286), meryem otu (287), soğan ve sarımsak (288), lahana (289) ve bunun gibi birçok bitki üzerinde çalışmaların hepsinde antihyperglisemik etkiler araştırılmıştır. *Potentilla fulgens*'in hipoglisemik ve antihyperglisemik etkinliği ile ilgili bazı çalışmalar da yapılmış, ancak ilgili mevcut literatür bilgileri yetersiz görülmektedir (132). Yapılan araştırmalar ışığında; İn-vitro ve in-vivo olarak yapılacak daha fazla araştırmaların bu bitkinin potansiyelinin daha fazla ortaya çıkaracağını bildirilmektedir (234).

Deney hayvanlarına streptozotisin uygulanması ile oluşturulan diabetes mellitusda streptozotisin etkisiyle pankreasın tahribatına bağlı olarak çeşitli biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir. STZ kan glikoz düzeyini artırarak, pankreas β -hücreleri üzerindeki tahrip edici etkisini açık bir şekilde göstermek için yapılan bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 8 hafta sonra pankreas β -hücreleri incelendiğinde, özellikle mitokondri ve Golgi kompleksi düzeyinde değişiklik olduğu, granül sayısında da belirgin azalma olduğu izlenmiştir (289).

Kan glikozundaki artış; metabolize glikoz için karaciğer veya perifer dokuların bozulmasının ve karaciğer ile böbrekte glikoneojenezin aktivasyonunun başlıca sonucudur. Hepatositlerde glikoz fosforilasyon hızındaki değişiklikler kan glikoz düzeyinde düzensizliğe neden olabilir (290).

Farklı konsantrasyonda STZ verilen rat gruplarıyla plasebo verilen rat grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada STZ uygulanan gruplar ile plasebo uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ancak STZ verilen deney gruplarının kan glikozu değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmediğini ve bu veriler ışığında STZ uygulamasının hiperglisemi oluşturduğu ancak kan glikozu yükselmesinin doza bağımlı olmadığı bildirilmiştir (290).

Streptozotisin ile diyabet oluşturulmuş ve sağlıklı sıçanlarda leptin uygulamasının yara dokularında malondialdehit ve redükte glutatyon düzeylerine

etkisini araştırmak için amaçlanan bir araştırmada diyabet oluşturulacak sıçanlara 55 mg/kg dozunda STZ uygulanmış ve 7 gün sonra glikometre ile ölçülen açlık kan glikoz değeri ≥ 300 mg/dl olan sıçanların diyabetik olarak kabul edildiği bildirilmiştir (291).

Bir başka deneysel çalışmada; sağlıklı, diyabetli, nakil yapılan ve amilin enjeksiyonlu sıçanlarda interlökin 1beta (IL-1b) ve glisemi düzeylerine ekzojen amilin enjeksiyonunun etkisi araştırılmıştır. Bu alışma için 55 mg/kg olacak şekilde tartılan STZ serum fizyolojik ile sulandırılarak karın içine enjekte edilmiş ve üç dört gün sonra kan şeker düzeyleri ≥ 200 mg/dl üzerinde olan sıçanlar deneye alınmışlardır (292).

Çalışmamızda gruplarımızın STZ uygulamasının ardından 48. saatte ölçülen kan şekeri düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Bu bulgumuz diyabet modelinin başarı ile gerçekleştiğini ve 55 mg/kg STZ dozunun yeterli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Potentilla fulgens'in kökünün çeşitli ekstraktlarında, önemli ölçüde α -glikozidaz inhibitörü olduğu bilinen 5 adet terpen bulunduğu, dokuların insülin duyarlılığını arttırdığı, polyol yolunda bulunan aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzim aktivitesini dşrdğu bildirilmiştir (35). Deney sonunda kan glikoz değerleri özellikle PFİP grubunda gliklazid ve metformine göre daha belirgin düşüş göstermiş ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak yakın değere gelmiştir. Bu bulgumuz *Potentilla fulgens* uygulanmasının kan glikozundaki artışı engellediğini göstermektedir.

G6PD tüm hücrelere redüksiyon gücünü oluşturan redükte nikotin adenin dinükleotid fosfatı sağlayan pentoz fosfat metabolik yolunun ilk ve hız sınırlayan enzimidir (293, 294). Bu enzimin, NADP^+ -glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, Zwischenferment, D-glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (NADP^+), NADP^+ -bağımlı glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, 6-fosfoglikoz dehidrogenaz, Entner-Doudoroff enzim ve glikoz-6-fosfat 1-dehidrogenaz (NADP^+ oksidoredüktaz, EC 1.1.1.49, G6PD), gibi isimleri de bulunmaktadır (295).

G6PD geni (Gd) X kromozomunun subtelomerik yöresinde q28 lokusunda yerleşmiştir. G6PD geni, 18,5 kb uzunluğunda olup 13 ekson ve 12 introndan oluşur. Enzimin işlevini belirleyen bu genin kodladığı mRNA amino asit dizisi ve büyüklüğüdür. Bu genin kodladığı mRNA 2269 baz çifti uzunluğundadır. Yapılan çalışmalarda bu gen bölgesinde 140'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (296, 297).

Çoğunlukla sitoplazmada peroksizom, endoplazmik retikulum, lizozom, kloroplast ve mitokondri gibi çeşitli organellerde tespit edilmiştir (298-301). G6PD aktivitesi beslenme, hormonlar ve özellikle NADPH konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Beslenmenin ve hormonların enzim üzerinde uzun süreli etkisi kaba kontrol, $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ oranı ile kontrol ise kısa süreli ince kontroldür (302).

Pentoz fosfat yolunun temel görevi organizmaya nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve riboz fosfatları sağlamaktır. NADPH proteinleri ve diğer molekülleri oksidatif hasardan korumakta önemli rol oynamaktadır. Redükte glutatyon, eritrositler oksidatif etkenler ile karşılaştığı zaman glutatyon peroksidaz enzimi aracılığı ile okside glutatyon haline geçerek hücreyi oksidatif etkenlerden korur. Okside glutatyonun redükte hale gelmesi için gerekli olan NADPH pentoz fosfat yolundan sağlanır. Sitozolde gerçekleşen pentoz fosfat yolunda her bir glükoz-6-fosfata karşılık 2 mol NADPH üretilir (293, 294).

G6PD enzimi pentoz fosfat yolunda ilk reaksiyon olan Glikoz 6 fosfat'ı 6-fosfoglikonata katalizlerken NADP^+ 'nin NADPH'a indirgenmesi çok önemli bir katabolik mekanizmadır. Çünkü NADPH'ın görevi sadece indirgeyici biyosentez değil, bunun yanında sülfhidril gruplarının sürekliliğinin sağlanmasında, serbest radikallerin ve peroksitlerin detoksifikasyonunda görev alan indirgenmiş glutatyonun oluşumunda da indirgeyici rol oynamaktadır (303).

Eritrositlerin yaşamlarını sürdürmeleri için enerji gereksinimlerini karşılamalarına ek olarak, hemoglobin ve hücredeki proteinleri oksidan etkilerden korumaları gerekir. Eritrositlerde pentozmonofosfat yolunda bulunan glikoz-6-fosfat

dehidrogenaz (G6PD) enzimi hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar (304).

G6PD enzimi eksikliği olduğunda NADPH üretimi önemli derecede azalır. G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapan maddelerin verilmesi durumunda onların kendisi veya metabolitleri hemolize karşı dayanıklılığı sağlayan indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksitleyerek (GSSG-okside glutatyon) inaktive ederler. Bunun sonucunda eritrositlerde hemoliz meydana gelir. Hemoliz oluşumundan hemen önce eritrosit GSH düzeyi azalır ve GSSG artar. GSSG hücreden dışarı çıkar ve hücre içi total GSH miktarı azalır. Eritrosit membran proteinlerindeki sülfidril gruplarının oksidasyonu membran fonksiyonunu bozar ve dalakta, daha ağır durumlarda ise karaciğerde de eritrositlerin erken yıkımına neden olur. G6PD eksikliği olan bireyler kimyasal maddeye bağlı oksidatif hemolize duyarlıdırlar (303).

Yapmış olduğumuz çalışmada grupların G6PD enzim seviyeleri istatistiksel olarak diyabetik kontrol grubundan farklı çıkmıştır. Özellikle PFİP ve PF900 tedavi gruplarımızın değerleri gliklazid ve metforminden daha etkin ve kontrol grubuna yakın çıkmıştır. Bu durum PFİP ve PF900 tedavi gruplarımıza uygulanan tedavi dozunun yeterli olduğunu ve *Potentilla fulgens* ekstraktının bu gruplarımızda G6PD üzerine olumlu etkisi olduğunu ve buda bir anlamda *Potentilla fulgens*'in oksidatif strese karşı olumlu etki sağladığını göstermektedir.

Fruktoz 1,6 di fosfataz glikoneojenezde rol oynayan anahtar enzimlerden biridir. Bu enzim fruktoz 1,6 di fosfatın, fruktoz 6 fosfata dönüşümünü katalizleyen tek yönlü enzimdir (197, 198, 305, 306, 307). Bu enzim; fruktoz 2,6 di fosfat ve AMP ile inhibe olurken açlıkta ise fruktoz 1,6 di fosfatazın konsantrasyonu artar. Diyabetiklerde glikoz artışının muhtemel mekanizmalarından birinin de bu enzim aktivitesindeki artış olduğu düşünülmektedir (198, 305, 306, 307, 308).

Yapmış olduğumuz araştırmada karaciğer doku fruktoz 1,6 di fosfataz düzeyi diyabetik kontrol grubunda yüksek, diğer gruplarda ise düşük çıkmış olup PFİP ve PF900 gruplarımızın değerleri ise kontrol grubuna yakın çıkmıştır. Tedavi

gruplarımızın bu enzim aktivitesini olumsuz etkilemesiyle ile glukoneojenez hızı düşmekte ve böylece glikoz seviyesinin artışının engellenmesine katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Hekzokinaz, G6PD gibi insülinin kontrolü altındadır (309). İnsülin hücre içinde glikozun fosforilasyonundan sorumlu hekzokinazların sentezini arttırarak glikoz konsantrasyon gradyentini artırır ve bu sekonder etkisiyle hücre içine glikoz girişi artar. Hekzokinazlar I'den IV'e kadar numaralandırılırlar. Hekzokinaz IV'ün diğer bir ismi glikokinazdır ve glikoz metabolizmasında önemli role sahip karaciğer ve pankreas β -hücrelerinde yer alır. Bu hücrelerde bulunan glikoz taşıyıcıları (GLUT-2) insülininden bağımsız çalışırlar. Yani insülin yokluğunda glikoz hücre içine girer fakat kullanılamaz. İskelet kası, yağ dokusu ve miyokardda bulunan enzim hekzokinaz II'dir. Bu hücrelerde bulunan GLUT-4 ise insüline bağımlı çalışır (310).

Hekzokinazın yer aldığı reaksiyon tek yönlü işler ve oluşan G-6-P hücre membranını geçemez ve karaciğer hücresinde dört değişik yola sapabilir. Bu yollardan birincisi glikolizdir (Embden-Meyerhof yolu). Burada sitoplazma içinde piruvat oluşumdan sonra laktik aside yıkılır (anaerobik faz) ve oluşan enerji ATP şeklinde depolanır. Piruvat oluşuktan sonra ortamda oksijen varsa, pirivat mitokondrilere transfer edilir ve daha fazla ATP elde edilir (Trikarboksilik asit siklusu). G6P'nin ikinci metabolizma yolu ise glikojenezdir ve glikojen olarak depolanabilir. Diğer bir alternatif yol da hekzoz monofosfat şantı üzerinden NADPH kaynağı olan gliseraldehit-3-fosfata dönüşümdür. Bütün bu yollar insülin tarafından aktive edilirken glikoz-6-fosfataz'la glikoz oluşumu insülin tarafından inhibe edilir. Glikojenoliz yani karaciğerde glikojenden glikoz oluşumu da insülin tarafından inhibe edilir. Kas glikojeninin plazma glikozuna katkısı yoktur çünkü bu dokuda glikoz-6-fosfataz bulunmaz. İnsülinin diğer etkili olduğu bir olay da glikoneojenezin inhibisyonudur (310).

Yapmış olduğumuz araştırmada karaciğer doku hekzokinaz düzeyi diyabetik kontrol grubuna göre tedavi gruplarımızın hepsinde yüksek çıkmış olup gliklazid ve metformin tedavi gruplarımızın değerleri ise kontrol grubuna en yakın çıkmıştır.

Potentilla fulgens'in karbonhidrat metabolizmasında tek yönlü çalışan bu enzimin etkinliği üzerine olumlu etki göstererek kan glikoz seviyesinin düşürülmesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Piruvat kinaz (E.C.2.7.1.40), adenozin difosfatın substrat düzeyinde fosforilasyonunu katalize eden glikoliz yolunda bulunan allosterik bir enzimdir (311). Çeşitli dokulardaki dağılımlarına göre insan piruvat kinazı 4 farklı izoenzime (M1, M2, L ve R) sahiptir. R tip piruvat kinaz olgun eritrositlerde, L tip piruvat kinaz karaciğer ve böbrek gibi glikoneojenik dokularda bulunmaktadır. R ve L tip piruvat kinaz fruktoz 1,6 di fosfat tarafından aktive edilmektedir (205, 311). Glikolizin onuncu basamağında fosfoenol piruvik asit, fosfatını kaybederek piruvik asit'e dönüşür. Bu reaksiyonu piruvat kinaz enzimi katalize eder. Tepkime tek yönlüdür ve enzim glikoliz'in kilit enzimlerindendir. Dönüşümü glikoneojenez enzimleri ile olur. Ayrılan fosfatı ADP olarak ATP'nin sentezini sağlar (204).

Diyabette piruvat kinaz aktivitesindeki azalma; piruvat kinaz sentezindeki azalmadan kaynaklanabilir. Ayrıca kontrol edilmeyen diyabette insülin yokluğunun veya sentez anormalliklerinin de piruvat kinaz aktivitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Açlıkta ve diabette insülinin düzeyinin düşmesi karaciğerde piruvat kinaz miktarında bir azalmaya yol açmaktadır. Enzim miktarındaki değişiklik, primer olarak gen transkripsiyon düzeyindeki düşüşe de bağlı olabilir. Bu enzimin düşük aktivitesi diyabette glikozun pirüvata dönüşme eğilimini azaltmaktadır (312).

Yapılmış bir çalışmada; diyabet oluşturulan wistar albino ratların piruvat kinaz aktivitelerinin kontrol grubuna göre azaldığı bildirilmiştir ($p<0.01$) (312).

Bir başka çalışmada diabetik sıçanlarda böbrek ağırlıklarının yaklaşık olarak % 30 arttığı, karaciğer ağırlığının ise % 20 oranında azaldığı ayrıca, piruvat kinaz aktivitesinin karaciğerde düşerken, böbrekte arttığı rapor edilmiştir. Bu çalışma sonunda DM'de karaciğerin glikozu kullanmayan, böbreğin ise kullanan bir doku olduğu bildirilmiştir (313).

Diyabetle ilgili yapılmış olan diğer bazı araştırmalarda ise 4 hafta süre ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda karaciğer piruvat kinaz aktivitesinin azaldığı, diyabet oluşturulmuş ratlarda karaciğerde ilk 24 saatte pirüvat kinaz aktivitesinin değişmediği, 48 saat sonunda ise enzim aktivitesinin yaklaşık %70 oranında azaldığı rapor edilmiştir (314, 315).

Yapılan çalışmalarda deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda glikoz metabolizmasının etkilendiği ve diyabete bağlı olarak karaciğer piruvat kinaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları incelendiğinde karaciğer doku piruvat kinaz düzeyi diyabetik kontrol grubunda düşük, diğer gruplarda ise yüksek çıkmış olup PFİP ve PF900 tedavi gruplarımızın değerlerinin ise kontrol grubuna en yakın olduğu görülmüş olup bu durum bize piruvat kinaz aktivitesi üzerine *Potentilla fulgens*'in olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir.

Potentilla fulgens'in kökünün çeşitli ekstraktlarında, önemli ölçüde α -glikozidaz inhibitörü olduğu bilinen hyptadienic asit, tormentic asit, rosamultic asit, 2a,19a-dihydroxy-3-oxo-12-ursen-28-oic asit b-D-glucopyranoside ester ve kajiichigoside F1 isimli 5 adet terpen bulunduğu bildirilmiştir (35).

Antioksidan özelliği olduğuda bilinen *Potentilla fulgens*'in bu doktora tez çalışmasında STZ diyabetik sıçanlarda açlık kan şekeri düzeylerini uygulama yolu ve dozuna bağlı olarak sağlıklı kontrollerin seviyesine düşürerek antihiperglisemik ve hipoglisemik etki gösterdiği saptanmıştır. Bu nedene insan sağlığı açısından *Potentilla fulgens*'in alternatif diyabet tedavisinde kullanılabileceği ve diyabet ile yapılan çalışmalara kaynak olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diyabet ve komplikasyonlarının tedavisi için yapılan harcamalar dikkate alındığında ekonomik anlamda bu hastalığın dünyada yarattığı sorunun büyüklüğü görülmektedir. Bu nedenle diyabetin tedavisi için sayısız araştırmalar yapılmış ve hala yapıla gelmektedir.

Diyabet tedavisi için bulunacak her yeni ilaç; hem hastaların tedavi seçeneklerini zenginleştirecek hem de kullanılacak ilacın yan etki olasılığına karşı, başka bir seçenek sunmak suretiyle, hekimin elini güçlendirecektir.

Bitkisel tedavi yöntemleri ve bitki araştırmaları da hızlı bir şekilde diyabet ve komplikasyonları için alternatif çalışmalar olarak literatürlerde yer almaya başlamıştır.

Bütün bunları göz önüne alarak *Potentilla fulgens*'in antidiyabetik etkinliğini incelemek ve diğer antidiyabetiklerle karşılaştırmak için yapmış olduğumuz araştırma sonucunda bu bitkinin köklerinden elde edilen ekstraktının deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kan şekeri ve karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili enzimler üzerine veriliş yoluna ve dozuna bağlı olarak olumlu etkilerinin olduğu, bu nedenle de insan sağlığı açısından *Potentilla fulgens*'in alternatif diyabet tedavisinde düşünülebileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Özdoğan E. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA_{1c} ve Obezite İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 2007.
2. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, Oxidative Stress and Physical Exercise. J Sports Sci Med 2002; 1: 1-14
3. Anonim. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and it's Complications. World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, Switzerland, 1999. pp. 1-57.
4. Tahmiscioğlu G. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşunda Takip Edilen Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Glisemik Kontrollerinin, Lipid Profillerinin ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 2008.
5. Venkatraman R, Singhi SC. Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Syndrome. Indian J Pediatr 2006; 73 (1): 55-60.
6. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents: A Consensus Statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29 (5): 1150-1159
7. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Med Sci Monit 2006; 12 (7): 130-147.
8. Can ÖD. Deneysel Diyabetin Neden Olduğu Metabolik ve Davranışsal Değişimler Üzerine İnsülinin ve Hypericum Perforatum L. Ekstresinin Etkileri. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
9. Türkmen E, Çakmak F. Diyabetin Toplumsal Önemi ve Bu Konuda Yapılan Çalışmalar. <http://www.bsm.gov.tr/diyabet/docs/03.pdf> 06.09.2013.
10. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014). Ankara, 2011.
11. Syiem D, Khup PZ, Syiem AB. Effects of *Potentilla fulgens* Linn. of Carbohydrate and Lipid Profiles in Diabetic Mice. Pharmacologyonline 2009; 2: 787-795.
12. Syiem D, Majaw S. Effect of *Potentilla fulgens* L. Methanolic Extract on Sorbitol Dehydrogenase in Normal and Alloxan-Induced Diabetic Mice. Pharmacologyonline 2010; 2: 671-680
13. Kovacs M, Goldston D, Obrosky DS, et al. Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors. Diabetes Care 1997; 20 (1): 36–44.
14. McCarthy AM, Lindgren S, Mengeling MA, et al. Effects of diabetes on learning in children. Pediatrics 2002; 109(1): 9.
15. Petrak F, Hardt J, Wittchen HU, et al. Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with type 1 diabetes, Diabetes. Metab Res Rev 2003; 19 (3): 216–222.
16. Blanz BJ, Rensch-Riemann BS, Fritz-Sigmund DI, et al. IDDM is a risk factor for adolescent psychiatric disorders. Diabetes Care 1993; 16 (12): 1579–1587.

17. Ceriello A, Quatraro A, Giugliano D. Diabetes mellitus and hypertension: the possible role of hyperglycaemia through oxidative stress. *Diabetologia* 1993; 36 (3): 265–266.
18. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications, *Alzheimer. Dis Assoc Disord* 2006; 20 (4):298-301.
19. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, et al. Oxidative stress and neutrophil activation the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol* 2002; 86 (1): 41–59.
20. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol* 1999; 9 (1): 119–131.
21. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988; 11 (8):605–612.
22. Mercuri F, Quagliaro L, Ceriello A. Oxidative stress evaluation in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (4): 589–600.
23. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, et al. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006; 32 (5): 403-414.
24. Popkin MK, Callies AL, Lentz RD, et al. Sutherland, D.E., Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (1): 64–68.
25. Sastre J, Pallardo FV, Vina J. Mitochondrial oxidative stres plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 2000; 49 (5): 427–435.
26. Baytar S. Tip 2 Diyabet İçin Maliyet Etkinlik Çalışmalarının Sistematik Olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Kurumları, 2010.
27. Lee SK, Mbwapbo ZH, Chung H, et al. Evaluation of the antioxidant potential of natural products. *Comb Chem High Throughput Screen* 1998; 1: 35-46.
28. Akman N. Streptozotosin ile Deneyisel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Diyetteki Borun Hipoglisemik Etkisi. Doktora tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
29. Smith S, Lall AM. Hindistan'ın Allahabad Naini Bölgesinde Diyabetli ve Diyabetsizlerde Lipid Düzeyi Çalışması. *Türk Biyokimya Dergisi* 2008; 33 (4): 138–141.
30. Olefsky JM. Diabetes mellitus. *Cecil Textbook of medicine*. Ed: Wyngaarden JB; Smith LH; Tokyo, 17 edition, WB Saunders Company, 1985, 320-41.
31. Gündoğdu S, Acbay O. Tip 2 Diyabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 8: 557-559.
32. Rajurkar NS, Pardeshi M. Analysis of some herbal plants from India used in the control of diabetes mellitus by NAA and AAS techniques. *Appl Radiat Isotopes* 1997; 48 (8): 1059-1062.
33. Foster DW. Diabetes Mellitus. Ed: Wilson 3D, Favci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Harrison's Principle of Internal Medicine. 14 th ed, Mc Graw-Hill omponies, USA, 1998, volume 2: 2060-2080.
34. Avcı A. Diyabet oluşturulmuş ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitaminin etkileri. Uzmanlık Tezi, Ankara Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, 2001.

35. Atalay M, David E. Laaksonen diabetes oxidative stress and physical exercise. *Journal of Sports Science and Medicine* 2002; 1: 1-14
36. Yılmaz S, Üstündag B. The levels of pyruvate kinase activity in renal and hepatic tissues of rats with diabetes induced by streptozotocin. *Türk J Vet Anim Sci.* 2002; 26: 549-553.
37. Başkal N. Diabetes Mellitus Tanım, Klasifikasyon, Tanı, Klinik, Laboratuar ve Patogenez, in 'Klinik Endokrinoloji' Editör, G Erdoğan, 3.Baskı, Baran Ofset, Ankara,2003.
38. Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2004; 346(2): 161-70.
39. Araz M. Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15. basım çevrisi, çeviri editörü: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevi, 2004, s: 2109-2141.
40. Bozkurt ZB. Tip 1 Diabetes mellituslu Hastalarda Kemik Mineral Dansitesinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık bakanlığı Bezmî Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastahanesi İç Hastalıklar Kliniği,2006.
41. Tekkeş Y. Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitamininin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması yüksek lisans tezi, Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fak,2006.
42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 12-54.
43. Hall JE. Guyton Tıbbi Fizyoloji. Çevirmen BÇ Yeğen, İ Alican, Z Solakoğlu. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2014.
44. Hatemi H. Diabetes mellitus tarihçesi. *Aktüel tıp dergisi* 1996; 7:497-499.
45. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu 1997; 9-18.
46. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2000; 72: 69-76.
47. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
48. Erdogan G. Klinik Endokrinoloji, Antıp As Yayınları. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar, No:23 Ankara 2003, 201-231.
49. İçen M. Kadın Doğum Polikliniğine Sık Vajinal Akıntı Şikayeti ile Başvuran Hastalarda Glukoz Toleransının Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, 2004.
50. Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. ed: V. Cesur, N. Kemal. 1. Baskı, Ankara, Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992.
51. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. Diabetes and its management. 5th ed. Blackwell Co, 1996, s.3.

52. MacFarlane IA, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. The history of diabetes mellitus. In: Textbook of Diabetes. Volume 1. Second Edition. Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1997; 1.1-1.21.
53. American Diabetes Association. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab. Care 1998; 21 (2): B1–B167 .
54. Bağrıaçık N. Diabet ve Metabolizma Hastalıkları. Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayınları, 1999; 1: 57-73,120-143.
55. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus, Gri Tasarım, 2000, 13-15.
56. American Diabetes Association. Consensus statement: Postprandial plasma glucose. Diabetes Spectrum 2001; 14(2): 71-74.
57. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus, Saudi Med J 2002; 23(4): 373.
58. Erdoğan G. Diabetes mellitusun tedavisi 1.baskı, Ankara, Bilimsel tıp yayınevi, 1997.
59. Ana M, Blazquez-Medela JM, Lopez-Novoa CM. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. Current Diabetes Reviews 2010; 6(2):68-87.
60. Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. CMAJ 1991; 145 (10):1281-1286.
61. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002; 25 (10): 1862-1868.
62. Anonim <http://tr.wikipedia.org/wiki/%C4%B0ns%C3%Bclin> 15.06.2014
63. Bostancı N. Şeker Hastalığı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dâhiliye Anabilim Dalı, 2. Baskı. 1999.
64. Anonim http://tr.wikipedia.org/wiki/Frederick_Banting 15.06.2014
65. Bennet PH. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. In: Pickup J, Williams G (eds), Textbook of Diabetes, London, Blackwell Scientific Publications, 1991, s. 37-44.
66. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34(1):62-69
67. MOFF I, PETERSON R. Endocrinology: diabetes. Gunn V.L., Nechyba C. (editors). The Harriet Lane Handbook, Philadelphia, Mosby, 2002, s. 213-215.
68. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (1):81-90
69. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2006; 29(1):41-48
70. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi (2. Baskı) 2001 s. 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243, 839-852
71. Erçel E. Deneysel Diabette E Vitamini'nin İnsülin Gereksimine ve Oksidatif Durumlar Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 1999.

72. Üstündağ B. Deneyisel Diabetes Mellitus oluşturulmuş Ratlarda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı. 1996.
73. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus,.Diabetes Care 2006; 29 (1): 43-48.
74. Hober D, Sane F. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes. Discov Med 2010; 10: 151-60.
75. Sperling MR. Sudden Unexplained Death in Epilepsy. Epilepsy Curr 2002; 1(1): 21-23.
76. O'Keefe JH, Bell DSH, Wyne KL, et al. Diabetes Essentials. First edition. İstanbul. Bilim yayınları, 2006, 4-84.
77. Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet 2006; 367 (9513): 847-858.
78. Busehard K, Danisbo P, Röpke C. Activated CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocyt in newly diagnosed Diabetes Mellitus. N Eng J Med 1986; 315: 1360-68.
79. Harrison LC, Campell IC, Allison J, et al. MHC molecules and B cell destruction. İmmune and nonimmune mechanism. Diabetes 1989; 38: 815-18.
80. Ei Wafai RJ, Chmaisse HN, Makki RF, et al. Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 diabetes. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011; 22: 273-81.
81. Lambert P, Bingley PJ. What is the type 1 diadetes. Diabetes 2006; (34)2: 47- 51.
82. Unger RH, Foster DW, Wilson JD, et al. Williams textbook of endocrinology. 16th Ed, Philedelphia: WB Saunders company, 1998: 973-1059.
83. Büyüköztürk K. İç Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
84. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. Philadelphia. Saunders. 1994, 928-1001.
85. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, etal. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabetic Med 1994;11(3): 299-303.
86. Humphrey ARG, McCarty DJ, Mackay IR, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus. Diabetic Med 1998; 15 (2):113-119.
87. Botero D, Wolfsdorf JL. Diabetes mellitus in children and adolescents. Arc Med Res 2005; 36 (3): 281-290.
88. Molbak AG, Christau B, Marner B, et al. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. Diabet Med 1994; 11 (7): 650-655.
89. Willis JA, Scott RS, Brown LJ, et al. Islet cell antibodies and antibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed adult-onset diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1996; 33 (2): 89-97.

90. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Glisemik bozukluklarda tanı, sınıflama ve tedavi. Ed. Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2008. 3.baskı, İstanbul, 2008;11-21.
91. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. Güncel Pediatri 2007; 5: 1-10.
92. Ahren B, Corrigan CB. Intermittent need for insulin in a subgroup of diabetic patients in Tanzania. Diabet Med 1984;2 (4): 262–264.
93. McLarty DG, Athaide I, Bottazzo GF, et. al. Islet cell antibodies are not specifically associated with insulin-dependent diabetes in rural Tanzanian Africans. Diabetes Res Clin Pract 1990; 9 (3): 219–224.
94. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2002; 2: 347-53.
95. Morales AE, She JX, Schatz DA. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology. 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004, 403-10.
96. The Merck Manual tanı/tedavi el kitabı. 18. edisyon. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008, 169,
97. Yılmaz MT, İmamoğlu Ş. (editörler). Tip 1 Diabetes Mellitus 3. baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009; 38-51.
98. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 1553-78.
99. Yılmaz MT, Gürol AO. Tip 1 diyabette otoimmün beta hücre destrüksiyonu. Aktüel Tıp Diyabet Forumu 2002; 7: 15-21.
100. Paronen J, Eisenbarth GS. Immunopathogenesis of type 1 diabetes in western society. Zimmet P (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rt edition. Chichester: John Wiley and Sons Company, 2004; 495-514.
101. Jun HS, Yoon JW. The role of viruses in type 1 diabetes, Two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. Diabetologia 2001; 44: 271-85.
102. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, et. al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. J Med 1992;326: 22-29.
103. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet 1994;343: 91-95.
104. Anonim World Health Organization. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva, 1985.
105. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, K.G.M.M. Alberti, P Zimmet, R.A. DeFronzo (Eds.), John Wiley, Inc., Chichester, 1997; s. 635–712.
106. Özata M. Şeker Hastasının El Kitabı. Gurur Yayıncılık, İstanbul, 2005.

107. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ. Cecil Essentials of Medicine, Philadelphia. Pa: WB Saunders Co; 1997; 1993,271-277.
108. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York: Oxford University Press; 2002; p. 1635-46.
109. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation Publ, 2003.
110. Balkau B, Eschwège E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. 3rd ed. Vol. I. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin: Blackwell Sci.; 2003; Ch. 2.1-2.13.
111. Burtis KC, Sekelsky J, Hawley RS. Damage Control: The Pleiotropy of DNA Repair Genes in *Drosophila melanogaster*. Genetics 1998; 148: 1587-1598.
112. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. Türk pediatri arşivi 2011; 46(1): 1.
113. De Courten M, Bennett PH, Tuomilehto J, et al. Epidemiology of NIDDM in Non-Europids, In: International Textbook of Diabetes Mellitus, K.G.M.M. Alberti, P Zimmet, R.A. DeFronzo (Eds.), John Wiley, Inc., Chichester, 1997, 143-170.
114. Haris MI. Undiagnosed NIDDM; clinical and public health issues, Diabetes Care, 1993; 16 (4), 642-652.
115. Knowler WC, Nelson RG, Saad M, et al. Determinants of diabetes mellitus in the Pima Indians. Diabetes Care 1993; 16 (1): 216-227.
116. Vale T, Tuomilehto J, Eriksson J. Epidemiology of NIDDM in Europids, In: International Textbook of Diabetes mellitus, K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. De Fronzo (Eds.), John Wiley, Inc., Chichester, 1997, 125-142.
117. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54 (2): 254-260.
118. Warran JH, Rich SS, Krolewski AS. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus, editor: Kahn CR, Weir GC, Philadelphia Lea and Febiger 1994; s 201-205.
119. Pfeifer MA, Halter JB, Porte DJr. Insulin secretion in diabetes mellitus. Am J Med 1981; 70 (3): 579-588.
120. Poirout V, Robertson RP. An integrated view of beta cell dysfunction in type-II diabetes. Annu rev Med 1996; 47: 69-83.
121. Mooy JM, Grootenhuys PA, De Vries H, et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch population. The Hoorn Study. Diabetes Care 1995; 18 (9): 1270-1273.
122. Banerji MA, Chaiken RI, Huey H, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4: flatbush diabetes. Diabetes 1994; 43 (6): 741-745.
123. Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhardt SSP, et al. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. Diabetes 1995; 44 (7): 790-795.

124. Shuman HA, Reyes M. Overproduction of MalK protein prevents expression of the *Escherichia coli* mal regulon. *J Bacteriol* 1988; 170(10): 45-98
125. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry, 3. Ed. WB Saunders, 1998; 265- 309.
126. Huysal K. Tip 2 Diabetlilerde Eritrosit Glutasyon Redüktaz, Glutasyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz, Katalaz Aktiviteleri, Hemoglobin Glikozilasyonu ve Lipid Peroksidasyonunun İncelenmesi. Uzm. Tezi, Atatürk Üniv. Biyokimya AD, 1999.
127. İpbüker A. Gestasyonel Diyabet. *Türk Diyabet Cemiyeti Diyabet Dergisi* 2002; 17:58-59.
128. İlkova H. Gestasyonel Diyabet ve Siz. *Türk Diyabet Cemiyeti Yayın Dergisi*, 1999; 3: 47-49.
129. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55 (1): 65–85.
130. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181-223
131. Lifshitz Pediatric Endocrinology. Fourth Edition. New York: Marcel Decker Inc., 2003, 669-82.
132. Syiem D, Syngai G, Khup PZ, et al. Hypoglycemic effects of *Potentilla fulgens* L. in normal and alloxan induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 2002; 83(1-2): 55-61.
133. Li Z, Wang X, Chen F, et al. Chemical changes and overexpressed genes in sweet basil (*Ocimum basilicum* L) upon methyl jasmonate treatment. *J Agric Food Chem* 2007; 55(3): 706-713.
134. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006; 77: 1289-1303.
135. Laakso M. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland *J Clin Invest* 1999; 104: 33-9.
136. Al Shamsi M, Amin A, Adeghate E. Effect of vitamin C on liver and kidney functions in normal and diabetic rats. *Annals New York Academy of Sciences* 2006; 1084: 371-390.
137. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009
138. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; 28: 2130-5.
139. Gedik O. Diabetes Mellitus. Ed: Yasovul Ü., Hacettepe İç Hastalıkları. 2.baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2004; 495-529.
140. Barnett P, Braunstein GD. Diabetes Mellitus. Ed: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J.(Çev: Çavuşoğlu H), Cecil Essentials of Medicine Türkçesi. 5 th ed, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: 594-598.
141. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.

142. Anonim TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2009; 15-195.
143. Yılmaz C. İç Hastalıkları, Endokrin ve Metabolik Hastalıklar. Üçüncü Baskı, İstanbul, 1997; s. 475-492.
144. Öbek A. Endokrin Sistemi Hastalıkları, 4. baskı, İstanbul 1990; 59-93.
145. Güler E, Korkmaz A, Gönç N, ark. Diyabetin kronik komplikasyonlarının Etiyopatogenezi; Retinopati, noropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18(1):92-108.
146. İpbüker A. Güncel Diabet Tedavisi. Türk Diabet Cemiyeti Yayın Dergisi 2002; 12: 46-15.
147. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (1): 109-117.
148. Krentz A, Nattrass M. Acute metabolic complications of diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis, hyper-osmolar non-ketotik syndrome and lactic acidosis. Williams G (Ed). Textbook of Diabetes. 2nd edition. Oxford: W.B Saunders Company; 1997; 1-39.
149. Kaya A, Atmaca H. Diyabetik Aciller, Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş (editör). 3.baskı. İstanbul Deomed Medikal Yayıncılık; 2009; 200. 451-89.
150. İnci H. Tip 2 Diyabet hastalarında kan ürik asit düzeyi ile idrar albümin atılımı düzeyi arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi, 2007.
151. Bishop M, Duben-Engelkirk J, Fody E. Clinical Chemistry. 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2000; 220-221.
152. Burant CF. Medical Management of Type Two Diabetes 5 th Ed. American Diabetes Association 2004.
153. Bereket A, Yordan N. Tip 1 Diyabetin Akut Komplikasyonları. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18(1):30-41.
154. Hatemi HH, Biyol F, Korugen Ü. Diabetes Mellitus. Dergâh Yayınları Tıp Dizisi, 1983; 130.
155. İmamoğlu Ş, Akalın S, Yılmaz T. Diyabet ve Siz. Asist Reklam Ajansı, İstanbul, 2001; 147.
156. Sezgin S. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümünde Takip Edilen Diyabetik Hastaların Kan Şekeri Regülasyonu, Diyabet Komplikasyonları Ve Uygulanan Tedavi Yöntemleri Açısından Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.
157. Harrison TR, Braunwald E. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Çeviri Editörü, Y. Sağlıkler, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2004; 2109-2137.
158. Vinik AI, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. Am J Manag Care 2003; 9(3):63-80.
159. Alikışifoğlu A, Yordam N. Diyabetes Melitus. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18(1):17-30.
160. Büyüköztür K. Endokrin ve Metabolik Hastalıkları. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Yayını 1992.

161. Aydın M. Diyabetik nöropati. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18(1): 108-113.
162. Görpe U. Diabetes mellitus ve Böbrekler. *Türk Diabet Cemiyeti Yayın Dergisi* 2003; 18: 48-49.
163. Cecil RL. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st edition. W.B.Saunders Company, 2000; 1263-1283.
164. Çorakçı A. Diyabetik Nöropati. *Galenos aylık Sağlık Meslek Dergisi* 1997; 1:51.
165. Turner R, Milns H, Neil HAW, et al. Risk factors coronary artery in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998;316: 823-8.
166. Biberoglu İ, Süleyman Ü. Diyabetin Komplikasyonları, İliçin G (editör). *Temel iç hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003; 2321-232.
167. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 75-79.
168. Akalın A, Kebapçı N, Ertürk E. Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş (editör). *Diabetes Mellitus 2009*. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009; 254-82.
169. Liebl A, Mata M, Eschwege E. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diyabetologia* 2002; 45: 23-8
170. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-randial hyperglycemia. *Am Heart J* 2004;147(5): 803.
171. Sepici A. Türkiye'de Halk Arasında Diabetes Mellitus Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Mersin Uçucu Yağı (Myrtu oleum) Üzerine Biyokimyasal Çalışmalar. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
172. Groner PK. Hormones of the Pancreas & Gastrointestinal tract Herper's Biochemistry 1996; 581-598.
173. Pulok K, Mukhejee K, Soha M. Effect of Nelumbo nucitera rhizome extract on blood sugar level in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 1997; 58: 207-213.
174. Burtis CA Ashwood ER. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*, Palme Yayıncılık, Besinci Baskıdan Çeviri. 2005.
175. Vardı N, Uçar M, Iraz M. ve ark. Deneysel diyabetin sıçan endokrin pakreasında olusturduğu morfolojik değişiklikler. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 27-32.
176. Özata M, Yönm A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, 2006; 275-343.
177. Tuzcu H. *Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Glukoz Düzeylerindeki Değişkenliğin Plazma ve İdrar Oksidasyonuna Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012
178. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York: McGraw Hill Companies; 2007; 661-747.
179. Hall JE, Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. İnsülin, glucagon and diabetes mellitus. 12th ed. Igaku-Shoin/ Saunders, Japan, 2000; 923-936.

180. Vardı DL, Cox MM. Biyokimyanın İlkeleri. Palme Yayıncılık, 3. Baskıdan Çeviri. 2005.
181. Rosen OM. After insulin binds. *Sci*. 1987; 237 (4821):1452-1458.
182. White MF. The Insulin Signaling system and the IRS Proteins. *Diabetologia* 1997; 40: 2-217.
183. Bruns F, Cremer HD, Diamair W, et al. Untersuchung der organe körperlussrggkeiten and ausscheidunbergen, 1953; 622.
184. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insülin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 46-52.
185. Gastrointestinal disease (The pancreas). In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LHJr, eds. *Cecil Essential of Medicine*. Second ed. Philadelphia, WB Saunders Company; 1990; p. 253-309.
186. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131:281-303.
187. Broca C, Breil V, Cruciani-Guglielmacci C, et al. Insulinotropic agent ID-1101 (4-hydroxyisoleucine) activates insulin signaling in rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: 463-471.
188. Polonsky KS. Lilly Lecture 1994. The β cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes*. 1995; 44:705-717.
189. Dağdelen H. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş ve Metformin-insülin ile Diyabet Tedavisi Gören Ratlarda, Oleuropeinin Hiperglisemi, Total Oksidan ve Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
190. Yki-Jaervinen H. İnsülin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science, 2003; Ch.22.p. 22.1-22.19.
191. Peker NS. Ogtt Sonuçlarına Göre Normal Glukoz Toleranslı, Bozulmuş Glukoz Toleranslı ve Diyabetik Bireylerde İnsülin Direnci ve Adiponektin, Leptin, Rezistin Düzeylerinin İlişkisi Uzmanlık Tezi Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2008.
192. Wilding JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science; 2003; Ch. 21.p.21.1-21.16.
193. Ergün A. Yağ Hücrelerinden Salgılanan Maddeler, Rezistin ve İnsülin Direnci. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003; 1: 25-30.
194. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001; s.839-852.
195. White MF. İnsülin receptor signalling and regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science, 2003; s. 14.1-14.17.
196. Anonim. <http://www.assulapia.com/tus/tus21.pdf> 30.06.2014.
197. Ası T. Tablolarla Biyokimya. Cilt II. <http://veterinary.ankara.eud.t r/~fidanci> 12.06.2014

198. Anonim www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-11.pdf 01.07.2014.
199. Anonim. Biyokimya. <http://www.drtus.com/yeni/modules/pocketus/biyo.p> 30.06.2014.
200. Aksoy T. Karbonhidrat Metabolizması. Alemdar Ofset, İstanbul, 1988, 24-88.
201. Çiftçi İN. Deneysel Diyabet Oluşturulan ve Likopen Uygulanan Ratların Karaciğer Dokusunda Paraoksonaz Aktivitesinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
202. Aköz M. Diyabetlilerde fruktozamin ve bazı lipit parametrelerinin araştırılması ve normallerle karşılaştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1990.
203. Yenson, M. İnsan Biyokimyası 5.Baskı, Ankara: Beta Basım Yayım Dağıtım, 1984.
204. Rıfkın MH. Diabetes Mellitus Theory and Practice, New York, 1990.
205. Onat T, Emerk K. Temel Biyokimya I, Saray Medikal, İzmir, 1996.
206. Reaven GM. Lipit disorders in patients with NIDDM, Progress in Diabetes I-II, Diabetes Care 1990; 13: 1209-39.
207. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus sınıflandırılması, diabetteki metabolik bozukluklar ile klinik arasındaki ilişkiler. Türk Diyabet Yıllığı 1983; 13(5): 1-14.
208. Wayne Katon MD, Michael Von Korff ScD, Elizabeth Lin MD, et al. Improving primary care treatment of depression among patients with diabetes mellitus: the design of the Pathways Study. General Hospital Psychiatry 2003; 25: 158-168.
209. Hatipoğlu M. Streptozotosin İle Diyabet Oluşturulmuş Deneysel Periodontitisli Sıçanlarda İnsülin ve Alfa-Tokoferol Tedavisinin Serum Sitokin Düzeyleri ve Dişeti İnos ve Cd95 Ekspresyonu Üzerine Etkileri. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
210. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Periodontology 2000. 2007; 44: 127-153.
211. Campbell İW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. The British Journal of Cardiology 2000; 7: 625-631.
212. Fuchtenbusch M, Sandl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108: 151-163.
213. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C. Effect of rosiglitazone on glucose and non esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients. Diabetologia 2001; 44: 2210-2219.
214. Baba S. Double-blind randomized control study with gliclazide Clin Eva 1983; 11(1): 51-94.
215. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, et al. In-vitro and in-vivo antioxidant properties of gliclazide. J Diabetes Complications 2000; 14:201-206.
216. Golay A, Broquet C, Chabot V, et al. Effets métaboliques du gliclazide chez le diabétique de type II. Étude par calorimétrie indirect. Schweiz Med Wochenschr 1984; 114(8):261-264.
217. Çorakçı A, Azal Ö. Diabetes Mellitus'ta Oral Ajan Tedavisi. İmamoğlu Ş (editör). Diabetes Mellitus 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009; 138-75.

218. Zotalı F. Streptozotosin-diyabetik sıçanlarda oksidatif stres ve vasküler reaktivite üzerinde tek başına ve insülin ile kombine halde uygulanan A vitamini tedavisinin etkileri. Yüksek Lisans tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
219. Salihli M. Troglitazon'un rat aortasında bazı direkt farmakolojik etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, 1999.
220. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 1995; 333:541–549.
221. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. Diab Vasc Dis Res 2008; 5: 157–167.
222. Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 185–210.
223. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 81–98.
224. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins. Mol Cancer Ther 2011; 10: 531–539.
225. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. Diabetes.2000; 49: 2063–2069.
226. Porker JC. Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. Advanced Drug Delivery Reviews 2002; 54: 1173-1197.
227. Kurçer Z, Karaoğlu D. Deneysel Diyabet Modellerinde Alloksan Ve Streptozotosin Kullanımı. Turk Jem 2012; 16: 34-40
228. Ertuğrul Ö. Streptozotocin ile Diabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Trigonella Foneum Graecum L. Ekstraktının Böbrek Üzerindeki Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
229. İrer SV, Alper G. Deneysel Diyabet Modelleri. Türk Klinik Biyokimya Derg 2004; 2(3): 127-136.
230. Panigrahi G, Dixit BK. Studies on taxonomy and economic utilization of twelve species of Poientilla (Rosaceae) in India. J Earn Tax Hoi 1980; 1(1-2): 127.
231. Manandhar NP, Manandhar S., Plants and People of Nepal. ed. Timber Press. Oregon, USA 2002, 377.
232. Laloo D, Prasad SK, Krishnamurthy S, et al. Gastroprotective Activity Of Ethanolic Root Extract of *Potentilla fulgens* Wall. Ex Hook. J. Ethnopharm 2013; 14:505-514.
233. Laloo D, Kumar M, Prasad S K, et al. Quality Control Standardization of The Roots of *Potentilla Fulgen* S Wall.: A Potent Medicinal Plant of The Western Himalayas And NortheasternIndia. Pharmacognosy Journal 2013; 5: 97-103.

234. Kumar D, Ghosh R, Pal BC. α -Glucosidase Inhibitory Terpenoids from *Potentilla fulgens* and their Quantitative Estimation by Validated HPLC Method. Journal of Functional Foods 2013; 5: 1135–1141.
235. Kanjilal UN, Das A, Kanjilal PC et al. *Potentilla fulgens*, In: Flora of Assam. Govt, of Assam. India 1938; 4: 204.
236. Anonymous, *Potentilla fulgens*. In: The Wealth of India- Raw Materials, (Publication and Information 8-Directorate, CSIR, New Delhi), 1969; Vol. TIT, 223.
237. Kumar S. *Potentilla fulgens*, In: Medicinal Plants of North eastern Region. Scientific Publishers. Jodhpur India 1998; 155.
238. Kaul K, Jaitak V, Kaul VK. Review on pharmaceutical properties and conservation measures of *Potentilla fulgens* Wall. ex Hook. A medicinal endangered herb of higher Himalaya. Indian J Nat Prod Resour. 2011; 2: 298- 306.
239. Syiem D, Syngai C, et al. Anti-tumor activity of crude root extract of *Potentilla fulgens*. Indian Drugs 2003; 40(2): 124-125.
240. Fuchs L, New Kreiiterbuch, Basel. Kapitel, 1543. 98 (Von Tormentill).
241. Sadruddin, Medicinal plants of Bhutan. In: Supplement to Cultivation and Utilization of Medicinal plants. Handa, SS, Kaul, MK (eds RRL CSIR. Jammu Tawi). 1996; 713.
242. Bhattarai NK. Folk medicinal use of plants for respiratory complaints in central Nepal Fitoterapia 1993; 64(2): 163.
243. Farooqui AHA, Jain S P, Shukla YN, Ansan S R and Sushil Kumar, Medicinal plants in oral health care in India. J Med Arom PI Sci 1998; 20(2): 44
244. Maikhuri RK, Nautiyal S, Rao KS et al. Role of medicinal plants in the traditional health care system: A case study from Nanda Devi Biosphere Reserve. Curr Sci 1998; 75(2): 152-157.
245. Manandhar NP. Useful wild plants of Nepal. Franz Steiner Verlag, Wiesbaden GMBH Stuttgart, 1989.
246. Phani KG, Gupta S, Murugan PM et al. Ethnobotanical Studies of Nubra Valley - A Cold Arid Zone of Himalaya. Elhanobol Leaflets 2009; 13: 752-765.
247. Pala NA, Negi AK, Todaria NP. Traditional uses of medicinal plants of Pauri Garhwal, Uttarakhand. New York Sci J 2010; 3(6): 61-65.
248. Farooqui AHA, Sharma S, Khan A. et al. Formulation useful as a natural herbal tooth powder. United States Patent 6264926, 24/7/2001.
249. Bahl HM, Sidhu OP, Mehrotra S, et al. Nontoxic dental care herbal formulation for preventing dental plaque and gingivitis. United States Patent 7083779, 08/0.
250. Zhao YL, Cat GM, Hong X, et al. Anti-hepatitis B virus activities of triterpenoid saponin compound from *Potentilla anserina* L. Phytomedicine 2008; 15(4): 253-258.
251. Oszmianhski J, Wojdyto A, Lamer-Zarawska E, et al. Antioxidant tannins from Rosaceae plant roots. Food Chem 2007; 100(2): 579 -583.
252. Tomczyk M, Latte KP. *Potentilla*. A review of its phytochemical and pharmacological profile. Ethnopharmacol 2009; 122(2): 184-204.

253. Li PL, Lin CJ, Zhang ZX et al. Three new triterpenoids from *Potentilla multicaulis*. Chem Biodivers 2007; 4(1) : 17-24.
254. Wu XH, Ruan JL, Cai YL. Triterpenes from the rhizomes of *Potentilla jeymana*. Biochem Syst Ecol 2009; 37(4): 509-511.
255. Yang J, Chen XQ, Liu XX, et al. Structural determination of two new triterpenoids from *Potentilla discolor* Bunge by NMR techniques. Magn Reson Chem 2008; 46(8): 794-797.
256. Xue PF, Zhao YY, Wang B, et al. Secondary metabolites from *Potentilla discolor* Bunge (Rosaceae). Biochem Syst Ecol 2006; 34(11):825-828.
257. Terashima S, Shimizu M, Nakayama H, et al. Studies on aldose reductase inhibitors from natural products. Part III. Studies on aldose reductase inhibitors from medicinal plant of "Sinfito," *Potentilla candidans*, and further synthesis of their related compounds. Chem Pharm Bull 1990; 38(10): 2733-2736.
258. Nakayama H, Ishikura M, Ueda Y, Imai K, Terajima M and Suzui A, Jpn Kokai Tokkyo Koho.1990. JP 01157984 [89157984] (CI.C07D493/04). 21 June 1989, Appl. 87/314880 11 December 1987; 4 pp. (CA 112. 62664j).
259. Kim HS and Hoechi Y, 33(6), 377 (CA: 113, 37726u), 1989.
260. Jaitak V, Kaul VK, Himlata, et al. New hopane triterpenes and antioxidant constituents from *Potentilla fulgens*. Nat Prod Commun 2010; 5(10): 1561-1566
261. Jaitak V, Sharma K, Kalia K, et al. Antioxidant activity of *Potentilla fulgens*: An alpine plant of western Himalaya. J Food Compos Anal 2010; 23(2): 142.
262. Kumar D, Ghosh R, Pal BC. α -Glucosidase inhibitory terpenoids from *Potentilla fulgens* and their quantitative estimation by validated HPLC method. Journal of Functional Foods 5 (3): 2013; 1135-1141
263. Kaul K, Jaitak V, Kaul VK. Review on pharmaceutical properties and conservation measures of *Potentilla fulgens* Wall. ex Hook. e a medicinal endangered herb of higher Himalaya. Indian J Nat Prod Resour. 2011; 2:298e 306.
264. Rosangkima G and Prasad SB. Antitumour activity of some plants from Meghalaya and against murine ascites Dalton's Lymphoma. Indian J Exp Biol 2004; 42(10): 981-988.
265. Syiem D, Majaw S. Effect of Different Solvent Extracts of *Potentilla fulgens* L. on Aldose Reductase and Sorbitol Dehydrogenase in Normoglycemic and Diabetic Mice. Pharmacologyonline 2011; 3: 63-72
266. Choi YH, Kim M J, Lee H S, et al. Antioxidative compounds in aerial parts of *Potentilla fraganoides*. Korean J Pharmacogn 1998; 29: 79- 85.
267. Miliauskas G, Vanbeek T A, Venskutonis P R, et al. Antioxidant activity of *Potentilla fruticosa*. J Sci Food Agric 2004; 84(15):1997- 2009.
268. Bos MA, Vennat B, Marnier MT, et al. Procyanidins from tormentil: Antioxidant properties towards lipoperoxidation and anti-elastase activity. Biol Pharm Bull, 1996; 19(1): 146-148.
269. Gürbüz I, Özkan AM, Yeşilada E, et al. Anti- ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). J Ethnopharmacol, 2005; 101(1-3):313-318.

270. Leporatti M, Ivancheva S. Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Ilalv. J Ethnopharmacol, 2003; 87(2-3): 123-142.
271. Tunon H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. J Ethnopharmacol, 1995; 48(2): 61-76.
272. Roy B, Swargiary A, Syiem D, et al. *Potentilla fulgens* (Family Rosaceae), a medicinal plant of northeast India: a natural anthelmintic? J Parasit Dis 2010; 34(2):83–88.
273. Laloo D, Prasad SK, Krishnamurthy S, et al. Gastroprotective activity of ethanolic root extract of *Potentilla fulgens* Wall. ex Hook. Journal of ethnopharmacology, 2013; 146: 505-508.
274. Candan Ö. Streptozotosin ile Deneysel Olarak Diabet Oluşturulan Ratlarda Koenzim Q10'un Bazı Kan Parametrelerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
275. Bloomgarden ZT. Insulin resistance: current concepts. CI Therapeutics 1998; 20(2): 216-231.
276. Kağa S. Streptozotozin İle Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Papatya (*Matricaria Chamomilla* L.) Ekstresinin Antidiabetik Ve Antioksidatif Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
277. Alarcon-Aquilar FJ, Jimenez-Estrada M, Reyes-Chilpa R, et al. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, an one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. J Ethnopharmacol 2000; 69: 207-215.
278. Rao BK, Giri R, Kesavulu MM, et al. Effects of oral administration of bark extracts of *Prerocarpus santalinus* L. on blood glucose level in experimental animals. J Ethnopharmacol 2001; 74: 69-74.
279. Akman N. Streptozotosin İle Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Diyetteki Borun Hipoglisemik Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
280. Ivanice F, Ana MP, Uenderson A, et al. Multivariate analysis of the mineral content of raw and cooked okra (*Abelmoschus esculentus* L.) Microchemical Journal 2013; 110: 439–443
281. Sabitha V, Panneerselvam K, Ramachandran S. In vitro α -glucosidase and α -amylase enzyme inhibitory effects in aqueous extracts of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2012; 162-164.
282. Jouad H, Maghrani M, Eddouks M. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology 2002; 81: 351-356.
283. Haeria M R, Limaki HK, White CJB, et al. Non-insulin dependent anti-diabetic activity of (2S, 3R, 4S) 4-hydroxyisoleucine of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) in streptozotocin-induced type I diabetic rats. Phytomedicine 2012; 19: 571– 574.
284. Maghrani M, Zeggwagh NA, Lemhadri A, et al. Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus. Journal of Ethnopharmacology 2004; 91: 309-316.

285. Ahangarpour A, Mohammadian M, Dianat M. Antidiabetic Effect of Hydroalcoholic *Urtica dioica* Leaf Extract in Male Rats with Fructose- Induced Insulin Resistance. *IJMS* 2012; 37,3:181-186.
286. Virdi J, Sivakami S, Shahani S, Suthar, et al. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 88: 107-111.
287. Esmaili MA, Yazdanparast R. Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets. *Journal of Ethnopharmacology* 2004; 95: 27-30.
288. El-Demerdash FM, Yousef MI, Abou El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology* 2005; 43: 57-63.
289. Grover JK, Yadav SP, Vats V. Effect of feeding *Murraya koeingii* and *Brassica juncea* diet kidney functions and glucose levels in streptozotocin diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 85: 1-5.
290. Karahan EG, Özemsı Ç, Süer C. ve ark. Hipergliseminin uyarılma potansiyelleri üzerine etkisinin streptozotocin ile diabetes oluşturulmuş sıçanlarda incelenmesi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2005; 14(3): 171-176.
291. Dinçer S, Gülen Ş. Leptin Uygulanan Sağlıklı ve Diyabetik Sıçanlarda Yara Dokusu Malondialdehit ve Glutasyon Düzeyleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2010; 32(3):161-166.
292. Kasapoğlu P, Özdemir A, Kurşun Ökten A ve ark. Ekzojen Adacık Amiloid Polipeptid Enjeksiyonunun Diyabetli Olmayan, Streptozotocin ile Tetiklenmiş Diyabeti Olan ve Adacık Nakli Yapılan Sıçanlarda İnterlökin-1 Beta ve Glisemi Düzeyleri Üzerine Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Türk J Immunol* 2013; 1(1):13-18.
293. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate deficiency. In: Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2009; 883-907.
294. Beutler E. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. 3rd ed. New York: Grune and Stratton, 1984.
295. Anonim <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme>.
296. Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: Genetic haematological aspects. *Cell Bio Fun* 1987; 5: 101-7.
297. Beutler E. The genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol* 1990; 27: 137-64.
298. Antonenkov VD. Dehydrogenases of the pentose phosphate pathway in rat liver peroxisomes. *Eur J Biochem* 1989; 183; 75-82.
299. Bublitz C, Stevenson S. The pentose phosphate pathway in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1988; 263: 128-49-53.
300. Oeser A, Tolbert, NE, Schnarrenberger C. Two isoenzymes each of G6PD and 6PGD in spinach leaves. *Arc Biochem Biophys* 1973; 154: 438-48.

301. Zaheer N, Tewari KK, Krishan PS. Mitochondrial forms of glucose 6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconic acid dehydrogenase in rat liver. *Arch Biophys* 1967; 120: 22-34.
302. Tandoğan B, Ulus NN. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz: moleküler özellikleri ve klinik önemi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 13-18.
303. Hopa E. İnsan Eritrositlerinden Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Enziminin Saflaştırılması, Bazı Kumarin Ve Pestisitlerin Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.
304. Anonim Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-iv-glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz-enzim-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf> 26.07.2014.
305. LITTLE C, SANNER T and PIHL A. Stimulation of Fructose 1,6-Diphosphatase by Sulf hydryl Reagents and Interaction between the Different Enzymic Sites in the Molecule. *European J. Biochem.* 8 (1969) 229-236.
306. ANTHONY S PAGLIARA, IRENE E, et al. Hepatic Fructose-1,6-Diphosphatase Deficiency. A Cause Of Lactic Acidosis and Hypoglycemia in infancy *J Clin Invest.* Aug 1972; 51(8): 2115–2123.
307. Pontremoli, S, Luppis, B, Traniello S, et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 112 (1965) 7.
308. Pontremoli, S., Traniello, S., Enser, M., et al. *Proc. Natl. Ad. Sci. U. S.* 58 (1967) 286.
309. Kruszynska YT, Mulford MI, Baloga J, et al. Regulation of skeletal muscle hexokinase II by insulin in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetologia.* 1998; 47:1107-1113.
310. Özışık M. Bazal/Bolus İnsulin Tedavisine Gecilen Tip 2 Diyabetlilerde İnsan İnsulinleri (Reguler/Nph) İle İnsulin Analoglarının (Lispro/Glargin) Etkinliğinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İç Hastalıkları Kliniği, 2005.
311. Heinrichs M, Jacobasch G, Scheiner-Bobis K, et al. Human erythrocyte pyruvate kinase (LÖ/R-PK): Production and characterization of a monoclonal antibody. *Biomed. Biochim. Acta.*, 1987; 46: 223-228.
312. Yılmaz S, üstündağ B. Streptozotosin ile Diabet Oluşturulan Ratların Karaciğer ve Böbrek Dokularında Pirüvat Kinaz Aktivite Düzeyleri. *Turk J Vet Anim Sci* 2002; 26: 549-553.
313. Saxena AK, Srivastava P, Baquer NZ. Effects of Vanadate on Glycolytic Enzymes and Malic Enzyme in Insulin-Dependent and -Independent Tissues of Diabetic Rats. *Eur. J. Pharmacol* 1992; 216: 123-126.
314. Sochor M, Kunjara S, Baquer NZ, et al. Regulation of Glucose Metabolism in Livers and Kidneys of NOD Mice. *Diabetes* 1991; 40: 1467-1471.
315. Miethke H, Wittig B, Nath A, et al. Metabolic Zonation in Liver of Diabetic Rats. *Biol-Chem Hoppe-Seyler* 1985; 366: 493-501.

Özgeçmiş

1977 yılında Diyarbakır’da doğdum. 1998 yılında Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde lisans eğitimime başladım ve 2003 yılında mezun oldum. 2005-2007 yılları arasında Aydınlar İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü’nde Veteriner Hekim olarak çalışmaya başladım. 2007 yılında GAP Uluslararası Tarımsal Araştırma ve Eğitim Merkezi’ne Veteriner Hekim olarak atandım. Halen bu kurumda çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuk babasıyım.