



**RATLARDA TİP 1 VE TİP 2 DİYABET
MODELLERİNDE FARKLI TEDAVİ
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Alparslan ARSLAN

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mine DOSAY AKBULUT

Tez No: 2024-004

Afyonkarahisar

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
MEDİKAL BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

RATLARDA TİP 1 VE TİP 2 DİYABET MODELLERİNDE FARKLI
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Alparslan ARSLAN

Danışman
Prof. Dr. Mine DOSAY AKBULUT

Tez No: 2024-004
AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No:
“ 21. SAĞ. BİL. 08”

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda** Alparslan ARSLAN tarafından hazırlanan “Ratlarda Tip 1 ve Tip 2 Diyabet modellerinde farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 19/04/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir

Başkan

İmza

Prof. Dr.Metin ERDOĞAN

Üye

Prof. Dr. Mine DOSAY AKBULUT
(Danışman)

Üye

Doç. Dr. Nadir KOÇAK

Üye

Doç. Dr. Ayhan VURMAZ

Üye

Doç. Dr.Özlem ÖZDEN AKKAYA

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../ / 2024 tarih ve

.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,

- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,

- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,

- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,

beyan ederim.

Alparslan ARSLAN

15/05/2024

ÖZET

Ratlarda Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Modellerinde Farklı Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Diyabet, günümüzde sağlık sektörünün karşı karşıya olduğu ciddi endişe verici bir hastalıktır. Diyabet ve komplikasyonlarının modern ilaçlarla tedavisi hala maliyetlidir. Geçtiğimiz yıllarda anti-diyabetik ajanların taranmasına ilişkin kapsamlı araştırmalar, doğal ürünlerin ilaç keşfinin başlıca potansiyel kaynaklarından biri olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bitki kökenli ilaçların yalnızca birkaçı bilimsel olarak doğrulanmıştır. Bu nedenle yeni anti-diyabetik ilaçların geliştirilmesi büyük talep görmektedir ve doğal ürünler potansiyel anti-diyabetik ilaçlar olarak araştırılabilir. Bu çalışmada STZ kullanarak oluşturulmaya çalıştığımız tip 1 ve STZ+fruktoz kullanarak oluşturulmaya çalıştığımız tip 2 diyabet modellerinde tedavi amaçlı verilen kitosan ve tarçının alternatif ve destekleyici tedavi olarak uygulanabileceğinin tespit edilmesinin yanı sıra sonuçların standart tedavi olan metformin ile karşılaştırılmasının biyokimyasal, genetik ve histopatolojik düzeylerde araştırılması amaçlanmıştır.

Ratlarda kontrol grubu ile birlikte 2 ayrı grup oluşturulmuştur. Birinci grupta Streptozotosin ile tip 1 diyabet modeli oluşturulmuştur. İkinci grupta ratlara içme suyuna fruktoz eklenmesi ile tip 2 diyabet oluşturulurken; 3. grupta ise hiçbir uygulama yapılmayarak sağlıklı ratlar ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Birinci ve 2. gruba tarçın, kitosan ve metformin uygulanarak tedavi grupları oluşturulmuş ve elde edilen sonuçlar kontrol grupları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Tip 1 diyabet modelinde tespit edilen hasarlar hem kilo artışı, hem şeker verilerinde yükselme, hem de patolojik hasarlar boyutunda tip 2'ye kıyasla daha fazla olup, genetik olarak hem tip 1 hem de tip 2'de istenen diyabet oluşumları gözlenmiştir. HDL ve LDL kolesterol seviyelerinde gözlenen değişimler açısından ise HDL'yi yüksek tutması açısından tarçın, LDL'yi düşük tutması açısından ise metformin ve kitosan daha başarılı bulunmuştur. INS 1 geni için karaciğer dokusu hariç tüm analizlerde etken madde kullanımı ile gen ekspresyonu baskılanarak diyabet oluşumunun deneysel olarak sağlandığı bulunmuştur. Ratlara verilen tedaviler değerlendirildiğinde ise gen bazında

GLUT 2 geni için oluşan hasarların tamirinde tip 1'deki hasar tamirleri tip 2'ye kıyasla daha etkili bulunmuştur. Diyabet etkisinin daha fazla görüldüğü pankreas dokusundaki değişiklikler karaciğer dokusuna kıyasla daha net ve başarılı bulunmuştur. Dolayısıyla metformin ve kitosan hemen hemen aynı seviyede olmak üzere daha fazla etkili olurken, tarçının etkinliği diğerlerine göre geride kalmıştır. INS 1 geni incelendiğinde ise kullanılan etken maddelerle pankreasta istenen diyabet oluşumu sağlanmış, tedavide metformin ve tarçın, kitosanın önüne geçerek daha başarılı bulunmuştur. Ancak bu gen için karaciğer dokusunda istenen diyabet oluşumu gözlenmemiş olup, gen ekspresyonu daha da artmıştır. Karaciğer dokusunda etken maddelerle oluşturulan diyabet modelleri incelendiğinde, INS 1 geninin bu dokudaki aktivite ve çalışmasının pankreastan daha farklı boyut ve düzeyde olabileceği düşüncesi ile daha detaylı araştırılmasının yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, etken maddelerle tip 1 diyabet oluşumu daha net gözlenirken, özellikle pankreas dokusundaki oluşumlar karaciğere kıyasla daha belirgin bir şekilde elde edilmiştir. Uygulanan tedavilerden alınan sonuçlar değerlendirildiğinde, özellikle metformin daha çok dikkati çekerken alternatif tedavi seçenekleri olan tarçın ve kitosanın farklı analizlerde metforminle neredeyse eşit oranda başarılı olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, kitosan, metformin, streptozotosin, tarçın

SUMMARY

Comparison of Different Treatment Methods in Type 1 and Type 2 Diabetes Models in Rats

Diabetes is a disease of serious concern facing the healthcare industry today. Treatment of diabetes and its complications with modern drugs is still costly. Extensive research on the screening of anti-diabetic agents over the past years has revealed that natural products are one of the major potential sources of drug discovery. However, only a few of the plant-derived medicines have been scientifically verified. Therefore, the development of new anti-diabetic drugs is in great demand, and natural products can be investigated as potential anti-diabetic drugs. In this study, we tried to create type 1 diabetes models using STZ and type 2 diabetes models we tried to create using STZ + fructose; It was aimed to determine the applicability of chitosan and cinnamon given for therapeutic purposes as alternative and supportive treatment, as well as to investigate the comparison of the results with the standard treatment, metformin, at biochemical, genetic and histopathological levels.

Two separate groups were established for rats, including the control group. While in the first group, an attempt was made to create a type 1 diabetes model with Streptozotosin, in the second group, type 2 diabetes was created by adding fructose to the drinking water of the rats, and in the third group, the study was carried out with healthy rats without any application. Treatment groups were formed by applying cinnamon, chitosan and metformin to the first and second groups and the results were evaluated by comparing them with the control groups.

The damages detected in the type 1 diabetes model are greater than those in type 2 in terms of both weight gain, increase in sugar levels, and pathological damages, and genetically desired diabetes formations have been observed in both type 1 and type 2. In terms of the changes observed in HDL and LDL cholesterol levels, cinnamon was found to be more successful in keeping HDL high, and metformin and chitosan were found to be more successful in keeping LDL low. For the INS 1 gene, in all analyzes except liver tissue, it was found that diabetes formation was experimentally achieved by suppressing gene expression with the use of active substances. When the treatments given to rats were evaluated, on a gene basis, damage repairs in type 1 were found to be more

effective than type 2 in repairing the damage to the GLUT 2 gene. The changes in pancreatic tissue, where the effects of diabetes are more visible, were found to be more clear and successful compared to liver tissue. Therefore, while metformin and chitosan were more effective, almost at the same level, the effectiveness of cinnamon was left behind compared to the others. When the INS 1 gene is examined; The desired diabetes formation in the pancreas was achieved with the active ingredients used, and metformin and cinnamon were found to be more successful in the treatment by preventing chitosan. However, the desired diabetes formation in the liver tissue was not observed for this gene, and gene expression increased further. When diabetes models created with active substances in liver tissue were examined, it was concluded that it would be useful to investigate the INS 1 gene in more detail, as the activity and functioning of this tissue may be different from the pancreas.

As a result, while the formation of type 1 diabetes was observed more clearly with the active ingredients, the formations in the pancreatic tissue were more clearly observed compared to the liver. When the results of the treatments applied were evaluated, metformin in particular attracted more attention, while alternative treatment options, cinnamon and chitosan, were found to be almost equally successful as metformin in different analyses.

Keywords: Diabet, chitosan, cinnamon, metformin, streptozotocin

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması süresince bana deneyimlerini aktaran, beni yönlendiren ve her türlü desteği veren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mine DOSAY AKBULUT'a teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince birçok konuda kendilerinden çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cevdet UĞUZ hocama, birçok konuda kendisine başvurduğum ve her zaman yardımcı olan Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Metin ERDOĞAN hocama ve değerli katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk LENDER hocama teşekkür ederim.

Tez çalışmamda patolojik örneklerin alımı ve işlenmesi; değerlendirilerek resimlenmesi aşamalarında desteklerini esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL hocama teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim canım ailem, doktora süresince çok fedakarlıkta bulunan eşim Songül ARSLAN, çocuklarım Ceren ve Enes'e teşekkür ederim.

Çalışmayı 21. SAĞ. BİL. 08 proje numarası ile maddi olarak destekleyen, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ayrıca teşekkür ederim.

Alparslan ARSLAN

Afyonkarahisar

2024

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	i
SUMMARY	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi	5
2.2. Diabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	6
2.3. Diabetes Mellitus Tanısı	7
2.4. Diabetes Mellitus Tipleri	9
2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	9
2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	11
2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	13
2.4.4. Diğer Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus	13
2.5. Prediyabet	14
2.6. Metabolik Sendrom.....	14
2.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	15
2.7.1. Diyabetik Akut (Metabolik) Komplikasyonlar	16
2.7.2. Diyabetik Kronik (dejeneratif) Komplikasyonlar	18
2.7.2.1. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar	20
2.7.2.1.1. Diyabetik Retinopati.....	20
2.7.2.1.2. Diyabetik Nefropati	21
2.7.2.1.3. Diyabetik Nöropati	22
2.7.2.2. Diyabetik Makrovasküler Komplikasyonlar	24
2.7.2.2.1. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar	24
2.7.2.2.2. Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar	25

2.7.2.2.3. Diyabet ve Periferik Damar Hastalıkları	25
2.7.3. Diyabet ve Merkezi Sinir Sistemi Hastalıkları	26
2.8. Diabetes Mellitus'un Medikal Tedavisi.....	27
2.8.1. Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	27
2.8.1.1 İnsülin	28
2.8.1.1.1. İnsülin Türleri, İnsülin Preparatları ve Uygulanmaları	30
2.10.4. Regüler ve Modifiye Edilmiş İnsülin Preparatları ve Uygulamaları	30
2.8.1.1.3. İnsülin Analogları	31
2.8.1.1.4. İnsülin Preparatlarının Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması	31
2.8.1.1.5. İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri.....	32
2.8.2. Oral Antidiyabetikler ve İnsülin-Dışı Diğer İlaçlar	32
2.8.3. Diyabet Tedavisinde Tarçın Kullanımı	36
2.9 Kitin ve Kitosan	40
2.10. Diabetes Mellitus Hayvan Deneyi Modelleri	46
2.10.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Hayvan Deneyi Modelleri	46
2.10.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Hayvan Deneyi Modelleri	46
2.10.3. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturmak Amacıyla STZ Kullanımı ve Bu Kimyasal Ajanın Etki Mekanizması	47
2.10.4. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturmak Amacıyla Yüksek Yağlı Diyet veya Yüksek Şekerli Diyet ve STZ ile Diyabet Oluşturma.....	51
2.10.5. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturmak Amacıyla Streptozotosin ve Nikotinamid (STZ+NA) Enjeksiyonu Uygulanması	53
3. MATERYAL VE METOD	55
3.1. Etik Kurul Onayı.....	55
3.2. Deney Hayvanları	55
3.3. İstatistiksel Analiz.....	60
3.4. Biyokimyasal Analizler	60
3.5. Patolojik İnceleme	62
3.6. Genetik Analizler	63
3.6.1. Dokudan RNA İzolasyonu	63
3.6.2. cDNA Sentezi	64
3.6.3. Real Time PCR Analizleri	65

3.6.4. Araştırılan Genler ve Primerler	65
3.6.5. Data Analizleri	67
4. BULGULAR	68
4.1. Biyokimyasal Verilerin İncelenmesi	74
4.1.1. Tip 1 Diyabet İçin Elde Edilen Sonuçlar	74
4.1.1.1. Glukoz Analizi	74
4.1.1.2. Trigliserit Analizi	75
4.1.1.3. HDL Analizi	76
4.1.1.4. LDL Analizi	79
4.1.1.5. İnsülin Analizi	80
4.1.1.6. Serum C Peptit Analizi	81
4.1.2. Tip 2 Diyabet İçin Elde Edilen Sonuçlar	82
4.1.2.1. Glukoz Analizi	82
4.1.2.2. Trigliserit Analizi	83
4.1.2.3. HDL Analizi	84
4.1.2.3. LDL Analizi	87
4.1.2.4. Serum İnsülin Analizi	91
4.1.2.5. Serum C Peptit Analizi	93
4.2. Genetik Analizler	95
4.2.1. Beta Actin Amplifikasyon Analizi	95
4.2.2. GLUT 2 Karaciğer için Elde Edilen Sonuçlar	96
4.2.3. GLUT 2 Pankreas için Elde Edilen Sonuçlar	96
4.2.4. INS 1 Karaciğer için Elde Edilen Sonuçlar	98
4.2.5. INS 1 Pankreas için Elde Edilen Sonuçlar	99
4.3. Patolojik Analizler	100
5. TARTIŞMA	110
5.1. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Üzerine Yapılan Çalışmalar	113
5.1.1 Streptozotosin Kullanılarak Yapılan Hastalık Modeli Çalışmaları	114
5.1.2 Fruktoz Kullanılarak Yapılan Hastalık Modeli Çalışmaları	116
5.2. Tedavi Yöntemleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar	119
5.2.1. Tarçın ile İlgili Çalışmalar	119
5.2.2. Kitosan Uygulanan Çalışmalar	125

5.2.3. Metformin Uygulanan Çalışmalar	129
5. 3. Genetik Çalışmalar	135
5.3.1. Glukoz Taşıyıcı (GLUT) Gen Ekspresyonu Çalışmaları	135
5.3.2. INS 1 Pankreas Beta HücrelerindeYapılan Çalışmalar.....	137
5.4. Patoloji Çalışmaları.....	139
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	141
7. KAYNAKLAR.....	143
8. EKLER	158
8.1. Etik Kurul İzni	158
ÖZGEÇMİŞ	159



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTB	: Beta Aktin Geni
ADP	: Adenozin Difosfat
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALX	: Alloksan
ANOVA	: Analysis of Variance (ANOVA)
ATP	: Adenozin Trifosfat
APG	: Açlık Plazma Glukoz Testi
Ark.	: Arkadaşları
ASKVH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar
Bkz.	: Bakınız
BM	: Bazal Membran
Cdk4	: Sikline bağımlı kinaz 4
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
DN	: Diyabetik nöropati
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DPP-4	: dipeptidil peptidaz-4
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbant Assay
f	: Frekans
FPG	: Açlık plazma glukoz
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT-1	: Glukoz taşıyıcı-1
GLUT-2	: Glukoz taşıyıcı Tip 2
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcı Tip 4
GSIS	: Glukoz Uyarımlı İnsülin Sekresyonu
H&E	: Hematoksilen Eozin
HbA1c	: Glukoze hemoglobin
HDL	: Highdensity lipoprotein (yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HHD	: Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
HOMA-IR	: İnsülin direnç indeksi
IDF	: International Diabetes Federation
IFIH1	: İndüklenen interferon
IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IL-2	: İnterlökin-2
IR	: İnsülin reseptörü
IRS1	: İnsülin reseptör subsrat-1
KHK	: ketoheksokinaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz (LD)
LDL	: Low density lipoprotein
MHKP	: Metil hidroksi kalkon polimeri
NCCAM	: Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Ulusal Merkezi
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
p	: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri
PDH	: Periferik damar hastalıkları
PEPCK	: Fosfoenolpiruvat karboksikinaz
pH	: Asidite

PPAR	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışmalar
RNA	: Ribonükleik asid
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
SGLT-2	: Sodyum-glukoz kotransporter inhibitörleri
STZ	: Streptozotosin
TAME	: Metformin ile Yaşlanmayı Hedefleme
TAT	: Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TyG	: Trigliserit
UDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
β Hücreleri	: Beta hücreleri β Hücreleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. <i>Cinnanomum zeylanicum</i>	37
Şekil 2.2. Kitin ve kitosanın molekül yapıları.....	40
Şekil 2.3. Kabuklu deniz ürünü artıklarından kitin-kitosan oligomerleri ve monomerlerinin hazırlanması	45
Şekil 4.1. Kalpte Hyalin dejenerasyon MNH infiltrasyon alanları	101
Şekil 4.2. Karaciğer dokularında hepatositlerde pericentral bölgelerde vakuoler dejenerasyon alanlar ve sinuzoidal dilatasyon ve hiperemi.....	102
Şekil 4.3. Böbrek dokularında glomerulus bowman boş genişleme ve glomerulus kapillar yumağında vakuolizasyon oluşumları.....	103
Şekil 4.4. Pankreas dokularında langerhans adacıklarında karyoliz ve vakuolizasyon oluşumları ile ekzokrin hücrelerinde dejeneratif değişiklikler	104

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Diabetes Mellitus'un standart tanısı ve artmış diyabet riski	8
Çizelge 2.2. En sık görülen diyabet tipleri olan Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus arasındaki farklar	12
Çizelge 2.3. Prediyabet tanısı	14
Çizelge 3.1. Çalışmaya dahil edilen rat grupları	57
Çizelge 3.2. Tip 1 ve Tip 2 diyabet oluşturmada ve bunların tedavisinde kullanılan kimyasallar, dozları, veriliş yolları ve veriliş süreleri	59
Çizelge 3.3. cDNA sentezi sıcaklık değerleri	64
Çizelge 3.4. Çalışmaya dahil edilen gen bölgelerine ait primer dizileri	67
Çizelge 4.1. Gruplara göre ayrılan ratların kilo ölçümleri	68
Çizelge 4.2. Zamana bağlı olarak kilo modellerinin incelenmesi	70
Çizelge 4.3. Gruplara göre ayrılmış ratlarda şeker ölçümleri	71
Çizelge 4.4. Zamana bağlı olarak şeker modellerinin incelenmesi	73
Çizelge 4.5. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki glukoz miktarına etkilerine ait normal dağılım testi	74
Çizelge 4.6. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki trigliserit miktarına etkileri	75
Çizelge 4.7. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki HDL kolesterol miktarı etkileri ..	76
Çizelge 4.8. Tarçın ve kitosan kandaki HDL kolesterol miktarına etkisi	77
Çizelge 4.9. Kitosan ve metformin kandaki HDL kolesterol miktarına etkisi	78
Çizelge 4.10. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki LDL kolesterol miktarına etkisi	79
Çizelge 4.11. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki insülin miktarı etkilerine ait veriler	80
Çizelge 4.12. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki serum C peptit miktarı etkilerine ait veriler	81
Çizelge 4.13. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki glukoz miktarı etkilerine ait veriler	82
Çizelge 4.14. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki trigliserit miktarı etkilerine ait veriler	83

Çizelge 4.15. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki HDL miktarı etkilerine ait veriler .	84
Çizelge 4.16. HDL miktarının ANOVA test sonuçlarına ait veriler	85
Çizelge 4.17. Kandaki HDL miktarlarına ait verilerin Least Significat Difference testi ile karşılaştırılması.....	86
Çizelge 4.18. Kandaki HDL miktarlarına ait verilerin Student-Newman-Keuls testi ile karşılaştırılması.....	87
Çizelge 4.19. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki LDL miktarı etkilerine ait veriler..	87
Çizelge 4.20. Tarçın ve kitosan verilerinin karşılaştırılması.....	88
Çizelge 4.21. Tarçın ve metformin verilerinin karşılaştırılması	89
Çizelge 4.22. Tarçın ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması.....	89
Çizelge 4.23. Kitosan ve metformin verilerinin karşılaştırılması	90
Çizelge 4.24. Kitosan ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması.....	90
Çizelge 4.25. Metformin ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması.....	91
Çizelge 4.26. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki insülin miktarı etkilerine ait veriler.....	92
Çizelge 4.27. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki serum C peptit miktarı etkilerine ait veriler.....	93
Çizelge 4.28. STZ ve fruktoz ile oluşturulmuş diyabet modellerinde farklı dokulardaki hasar boyutlarına ait veriler	105

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1. Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri	74
Grafik 4.2. Verilen maddelerin kandaki trigliserit miktarına etkileri.....	75
Grafik 4.3. Verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarına etkileri	76
Grafik 4.4. Verilen maddelerin kandaki LDL kolesterol miktarına etkileri.....	79
Grafik 4.5. Verilen maddelerin kandaki insülin miktarına etkileri	80
Grafik 4.6. Verilen maddelerin kandaki serum C peptit miktarına etkileri.....	81
Grafik 4.7. Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri	82
Grafik 4.8. Verilen maddelerin kandaki trigliserit miktarına etkileri.....	83
Grafik 4.9. Verilen maddelerin kandaki HDL miktarına etkileri	84
Grafik 4.10. HDL miktarının ANOVA test sonuçları	85
Grafik 4.11. Verilen maddelerin kandaki LDL miktarına etkileri.....	88
Grafik 4.12. Verilen maddelerin kandaki insülin miktarına etkileri	92
Grafik 4.13. Verilen maddelerin kandaki serum C peptit miktarına etkileri.....	93
Grafik 4.14. Beta aktin gen amplifikasyonu.....	95
Grafik 4.15. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1ve Tip 2 diyabette karaciğere ait GLUT 2 gen ekspresyon verileri	96
Grafik 4.16. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1ve Tip 2 diyabette pankreasa ait GLUT 2 gen ekspresyon verileri	96
Grafik 4.17. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1ve Tip 2 diyabette karaciğere ait INS 1 gen ekspresyon verileri.....	98
Grafik 4.18. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1ve Tip 2 diyabette pankreasa ait INS 1 gen ekspresyon verileri.....	99

1. GİRİŞ

İnsülin salgılanmasındaki ve insülin etkisindeki bozulmalar ile meydana gelen ve hiperglisemi ile karakterize olan Diabetes Mellitus (DM) kronik metabolik bir hastalıktır (Deshmukh ve Jain, 2015). İnsülin eksikliği nedeniyle meydana gelen kronik hiperglisemi ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar böbrek, göz, sinir ve damar sistemleri de dahil olmak üzere uzun vadede doku ve organ disfonksiyonunun ortaya çıkması suretiyle kardiyovasküler, retinopatik, nöropatik, nefropatik komplikasyonlar gibi çok çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır (Harikumar vd., 2015). Uzun süre Tip 1 DM'si olan hastalar özellikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara (koroner arter, kalp ve periferik vasküler hastalıklar) karşı duyarlı hale gelirler. Tip 2 DM hastaları ise hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite ile ilişkili olarak büyük damarlarda ateroskleroz açısından büyük risk taşırlar. Tip 2 DM'li hastaların durumu çoğunlukla kardiyovasküler komplikasyonlar ve son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle mortalite ile sonuçlanmaktadır (Deshmukh ve Jain, 2015).

Diabetes Mellitus dünyada bütün ülkelerde artan bir şekilde yaygın olarak görülen bir hastalıktır (Tan vd., 2019). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation (IDF) son yıllarda bildirdiği verilere göre 2021 yılında dünyada 20-79 yaş arası yetişkin DM hastası sayısı 537 milyondur ve 2045 yılında bu sayının 783 milyon kişi olacağı öngörülmektedir. Bununla birlikte 20-79 yaş arası bireyler arasında DM ve DM'ye bağlı komplikasyonlara bağlı ölümlerin dünya çapındaki bütün nedenlere bağlı ölümlere oranı % 12.2 olarak tespit edilmiştir. Diabetes mellitus Tip 1 DM, Tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer nedenlere bağlı spesifik DM olmak üzere temel olarak dört gruba ayrılmakta olup, tip 2 DM tüm DM hastalarının % 90-95'ini oluşturmaktadır (International Diabetes Federation, 2021).

Tip 2 diyabette insülin sekresyonunda azalma ve insülin direnci nedeniyle kronik düşük dereceli inflamasyon geliştiği kabul edilmektedir. Pankreasta bulunan β hücrelerinin yeteneğindeki hasar, vücutta üretilen insülinin kullanımında problemlere neden olmaktadır. Bunun bir sonucu olarak da glukoz hücre içine giremez ve enerji olarak

kullanılamaz. İnsülin direnci, insüline verilen biyolojik yanıtın yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Yağ ve kas dokusu gibi periferik dokularda insülinin etkisi yeterli olmaz. İnsüline karşı gelişen direnç ve pankreastan salgılanan insülin sekresyonunda azalma, önce karaciğer glukoz üretiminde artışa, kas ile adipoz dokusunun glukoz alınımlarında azalmaya, sonrasında ise kan glukozunda artma ve buna eşlik eden yağ dokusu artışı ile disfonksiyon ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Kahn vd., 2014).

Tip 1 diyabet ise bir insülin sekresyonu bozukluğudur. Bu durum genellikle mutlak insülin eksikliğine bağlıdır. Pankreas beta hücrelerinin ağırlıklı olarak immünolojik aracılı yıkımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. LADA (gizli otoimmün yetişkin başlangıçlı diyabet), otoimmün ilişkili Diabetes Mellitus anlamına gelmektedir. Bu hastalık tip 1 diyabet ile ilişkili, erişkin başlangıçlı ve daha yavaş insülin sekresyonu kaybı ile karakterizedir. Tip 1 diyabet gelişimi için en önemli belirleyicilerden birisi, diyabetle ilişkili otoantikorların varlığıdır. Tip 1 diyabetin ilerlemesi ile ilişkili olarak, bu otoantikorların sayısı, özgüllüğü, titre seviyesi ve tespit yaşı önem kazanmaktadır (Amerikan Diyabet Derneği, 2018).

DM'nin gerek dünya üzerinde en sık görülen metabolik hastalıklardan biri olması, gerekse DM ve DM'ye bağlı komplikasyonlara bağlı ciddi morbidite ve mortalite oranları bu hastalığını oldukça önemli bir hale getirmektedir. DM tedavisinde insülin ve antidiyabetik ilaçlar (örneğin metformin, sülfonilüreler, tiazolidindionlar, inkretinmimetikler) gibi çok sayıda ve farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar bulunmasına rağmen bu hastalık tam olarak kontrol altına alınamamış ve hastaların sayısı IDF'nin son verilerinde de belirtildiği üzere dünyada hızla artmaya devam etmektedir (International Diabetes Federation, 2021; Chaudhury vd., 2017).

Diyabetes Mellitus'un tedavisinde kullanılan antidiyabetik bileşiklere alternatif olarak kullanılacak yeni kaynaklar aranmaktadır. Bununla birlikte, kök hücre çalışmaları, pankreas ve adacık transplantasyonu gibi tedaviler de devam etmektedir. Özellikle pankreas transplantasyonu ile tedavinin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda pankreasın tamamı transplantasyon için kullanıldığında bir çok komplikasyon geliştiği bildirilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında doku reddi,

pankreas kanalı drenaj güçlükleri ve vasküler tromboz gibi önemli durumlar bulunmaktadır. Şeker hastalarında ortaya çıkan bu komplikasyonlar ortadan kaldırılamadığı için kronikleşmekte, hastaların yaşam kalitesini düşürmekte ve ömür boyu diyabet hastası olarak kalmalarına neden olmaktadır. Diğer bir yandan Diyabetes Mellitus komplikasyonlarının tedavisi için ülke ekonomilerinde yüksek miktarlarda maliyetlere neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık direkt ve indirekt diyabet harcamalarının 174 milyar dolardan daha fazla olduğu bildirilmiştir (Atilla, 2014).

Günümüzde, diyabeti kontrol altına almak için farklı yaklaşımlar ele alınmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında insülin enjeksiyonu, sentetik antidiyabetik ilaçlar ve yaşam tarzında değişiklik yapılması yer almaktadır. Sentetik antidiyabetik ilaçlar arasında biguanidler, sülfonilüreler, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ve glukozidaz inhibitörleri bulunmaktadır. Ancak bu grup ilaçların ciddi yan etkileri vardır. Bu yan etkiler kalp ve karaciğer yetmezliği, bulantı ve ishal gibi gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, kilo alımı ve hipoglisemi olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çoğu insan için, bu sentetik ilaçların satın alınması zordur, çünkü oldukça maliyetlidir. Diyabet hastalığı, dünya için başlıca küresel sağlık tehditlerinden biridir, ayrıca kullanılan sentetik antidiyabetik ilaçlarda maliyetlidir. Dolayısıyla bu hastalığın kontrol altına alınabilmesi için alternatif yaklaşımlar bulma gerekliliği ortaya çıkmıştır. Tıbbi ve aromatik bitkiler, birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kullanım alanları arasında, özellikle insan sağlığının iyileştirilmesi ve korunması, gıdaların tatlandırılması gibi pek çok alan bulunmaktadır. Dünya nüfusundaki hızlı artış, insan ihtiyaçlarının çok çeşitli olması ve doğal ürünlere talebin artmasıyla birlikte, tıbbi ve aromatik bitkilerin önemi her geçen gün daha da artış göstermektedir (Kanmaz, 2019).

Tıbbi bitkilerin uzun yıllardır halk arasında diyabet tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte alternatif tedaviler en sık kullanılan tamamlayıcı tedaviler arasında yer almaktadır (Willcox vd., 2021). *Cinnamomum spp.* (Tarçın bitkisi) Lauraceae familyasının en iyi bilinen cinslerinden biridir ve oldukça geniş kullanıma sahiptir. *Cinnamomum spp.* orta ya da küçük boyutta ağaçlara sahiptir.

Kabukları kalın ve pürüzsüzdür. Oldukça hoş bir aroması ve mumsu dokulu yaprakları ile bilinmektedir. Özellikle Batı Afrika, Hindistan, Çin ve Güney Asya ülkelerinin tropikal ve subtropikal bölgelerinde 250'den fazla türü bulunmaktadır (Bingöl ve Akbulut, 2012). Diyabetin tedavisinde kullanılabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Tarçının içerdiği sinnamaldehit bileşeni, kan şekerini düşürerek diyabette etkili olduğu yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur (Hasanzade, 2013).

Kitosan ise birçok alanda kullanılan bir polimerdir. Tıp alanlarından mühendisliklere kadar çok geniş bir kullanım ağına sahiptir. Tıp alanında çeşitli araştırmacılar tarafından etkili çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Kitosan oligosakkarit, sindirim yoluyla vücuda alındığında yağ emilimini azaltarak kilo kaybına yardımcı olmaktadır. Bu etkisinin dışında bağırsak mikrobiyotasının (bifido bakterilerin) desteklenmesi, karaciğer fonksiyonlarının düzenlenmesi, bağırsak hareketlerinin ve sindirim faaliyetlerinin düzenlenmesi gibi oldukça önemli fonksiyonel etkileri bulunmaktadır. Kitosan, toksik özellikte değildir, çevreye zarar vermeden biyolojik olarak parçalanabilmektedir. Ayrıca vücut içerisinde, tamamen zararsız ürünlere (aminoşeker) parçalandığı için herhangi bir yan etkisi de bulunmamaktadır (Wang vd. 2008).

Geleneksel olarak elde edilen bitkisel ilaçlar yüzyıllar boyu kullanılmaktadır. Bu bitkisel ilaçlar hipoglisemik aktivite için çok sayıda formülasyon ile kullanılmıştır. Çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bu bitkisel ilaçlar tıbbi bitkilerden elde edilmektedir. Tıbbi bitkilerin pek çok avantajı olduğu bildirilmektedir. Bu avantajlar, terapötik etkililik, güvenlik, ekonomik faydalar ve bulunabilirlik olarak öne çıkmaktadır. Bu avantajları nedeniyle bilimsel olarak çalışmaları gerekmektedir. Araştırmacılar, diyabet hastalığı için kullanılan ilaçlara alternatif olarak, bazı tıbbi bitkiler veya izole edilmiş biyoaktif bileşiklerinin kullanımıyla alakalı bilimsel çalışmalar yapmışlardır. Böyle çalışmaların temel amacı, diyabet hastalığıyla alakalı komplikasyonları iyileştirmek ve bitki kaynaklı anti-diyabetik bileşiklerin geliştirilmesini sağlamaktır. Böylece geliştirilen bu bileşikler standart hale getirilebilir ve diyabet tedavisi için alternatif ilaç olarak kullanılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus ilk kez 3000 yıl önce Mısır metinlerinde tarif edilmiştir (Hegazi, 2015). Ancak 1936 yılına kadar tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılmamıştır (Wild, 2013). Diyabet, yüksek kan şekeri düzeylerinin; dolaşım sistemi, sinir sistemi, böbrekler ve gözlerde uzun vadeli, kalıcı hasara neden olabileceği kronik bir metabolik hastalıktır. Diyabet; görme kaybı, kalp krizi, felç, nefropati, nöropati ve alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir (Hippisley-Cox ve Coupland, 2016). Diyabet hastalığı, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet (en yaygın şekli) ve gebelik diyabeti olmak üzere üç türe ayrılmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, 20-79 yaş arası diyabetli kişilerin sayısının 2045 yılında 700 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu sayının 1980 yılında yaklaşık 100 milyon olduğu dikkate alındığında diyabetin toplumda oldukça hızlı yayıldığı görülmektedir. Diyabet her yaştan ve ırktan insanı etkilemektedir. Her yıl 4 milyon kişi şeker hastalığından ölmektedir. Örneğin 2021 yılında diyabet, dünya çapında yaklaşık 7 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. Bu da her beş saniyede bir kişinin hastalıktan öldüğü anlamına gelmektedir. Bu nedenle diyabetin önlenmesinde, diyabetten korunmada ve kişileri diyabetten uzak tutmada etkili yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin bulunması önem kazanmaktadır. Yaşam standartlarının değişmesi için sağduyuyla hareket etmek gerekmektedir. Tip 2 diyabet geliştirme riski, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve tütün ürünlerinden uzak durulması ile büyük ölçüde azaltılabilmektedir. Ayrıca hastalık mevcut olsa dahi uygun tedaviye ek olarak, düzenli bir diyet ve egzersiz programı ile diyabet ve buna bağlı hastalıkların geri döndürülebildiği ve iyileşmenin mümkün olduğu bilinmektedir. Ayrıca diyabet sağlık sistemlerine önemli bir ekonomik yük getirmektedir. Diyabete yönelik sağlık harcamaları şu anda dünya çapında yaklaşık 1 trilyon dolardır ve son 15 yılda % 300 oranında artması, yakın gelecekte de artmaya devam edeceğini göstermektedir (Hippisley-Cox ve Coupland, 2016).

Obezite diyabetin gelişimindeki en önemli faktörlerden birisidir. Obezite, aşırı enerji alımı ve depolanması ve ardından bu enerjinin uygunsuz şekilde harcanması sonucu

ortaya çıkan kilo alımı olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Ancak bazı obez bireylerde aşırı besin alımı, leptin eksikliği gibi genetik etiyolojilerden kaynaklanabilmektedir (Nguyen ve El-Serag, 2010; Paz-Filho vd., 2010; Kyrou vd., 2018). Obez bireylerin vücut kütle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² ve aşırı kilolu bireylerin VKİ'si ≥ 25 ve < 30 olarak sınıflandırılmaktadır (Nguyen ve El-Serag, 2010). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), obezite ve aşırı kilo prevalansının 1980'den bu yana iki kattan fazla arttığını, dünya çapında 2,1 milyardan fazla insanın VKİ'nin 25'in üzerinde olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2014 yılında yaklaşık 600 milyon kişi obezdır ve bu sayı her yıl önemli ölçüde artmaktadır (Organization WH., 2020). Obezite, tip 2 diyabet (T2DM), hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, kas-iskelet sistemi hastalığı ve bazı kanserlerle ilişkilidir (Organization WH., 2020; Malnick ve Knobler, 2006). Genel olarak VKİ ile açlık ve tokluk insülin düzeyleri arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu bilinmektedir (Must vd., 1999; Ferrannini vd., 1997). VKİ ile insülin direncinin derecesi arasında da benzer bir ilişki bulunmaktadır (Ferrannini vd., 1997). Artan VKİ'ye bağlı olarak meydana gelen hiperinsülinemi, normoglisemiyi ve gelişen insülin direncinin üstesinden gelmeyi sağlamak için gereklidir (Ferrannini vd., 1997). Yapılan çalışmalarda; obez bireylerin tümünde insülin direnci gelişmediği, VKİ'si < 30 , $\geq 30-35$ ve > 35 olan bireylerin sırasıyla % 19, 34 ve % 60'ının insüline dirençli olduğu gösterilmiştir (Ferrannini vd., 1997; Reaven, 2005; Templeman vd., 2017). VKİ'nin artmasıyla insülinin salınımının da arttığı bildirilmiştir. VKİ < 30 , $> 30-35$ ve > 35 olan kişileri içeren bir çalışmada sırasıyla % 28, 49 ve % 80 insülin salgı artışı gösterilmiştir (Ferrannini vd., 1997). Obez veya fazla kilolu 2,1 milyar kişiden $< \% 25$ 'ine T2DM teşhisi konulmuştur. Son yıllarda T2DM'deki artışın, genel olarak, küresel nüfustaki aşırı kilolu bireylerin yüzdesindeki bir artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (Weng vd., 2016).

2.2. Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Bu hastalığın gelişmesinin temel nedeni insülin hormonunun salgılanmasıyla ilgili sorunlar veya hormona karşı duyarsızlıktır. Tip 1 diyabet pankreas beta hücrelerinin yıkımı, akut mutlak insülin eksikliği veya idiyopatik saldırı sürecinin bir sonucu olarak

ortaya çıkmaktadır. Tip 2 diyabetin üç etiyolojisi bulunmaktadır. Birincisi açlık durumunda karaciğerden aşırı glukoz salınımı, ikincisi yüksek kan şekeriyle baş etmek amacıyla oluşan hiperinsülinizm, üçüncüsü ise beta hücre fonksiyonunun tamamen kaybıdır. Bu üç faktör nedeniyle insülin hormonunun salgılanması bozulmaktadır. Ancak yağ kaybı sırasında ortaya çıkan keton cisimlerinin üretimini önlemeye yetecek kadar insülin mevcuttur (Nurten ve Anđ, 2018; Olgun ve Çelik, 2017).

2.3. Diabetes Mellitus Tanısı

Günümüzde diyabetin klinik tanısı, diyabetin klinik semptomlarının yanı sıra Açlık Plazma Glukoz testi (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT), random plazma glukoz testi ve glukozile hemoglobin (HbA1c) gibi testler kullanılarak yapılmaktadır (Birol vd., 2020).

Açlık plazma glukozu: En az 8 saatlik açlıktan sonra venöz plazma glukoz düzeyi 126 mg/dl veya üzerinde ise diyabet tanısı konulmaktadır. Güvenilir bir teşhis için açlık kan şekeri düzeylerinin farklı zamanlarda en az iki kez ölçülmesi gerekmektedir (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021).

Oral Glukoz Tolerans Testi: Bu, oral glukoz yükünü tolere etme yeteneğini test etmektedir. En az iki kez APG'si 126 mg/dL'nin üzerinde olan kişilere test uygulanmamaktadır. Ayrıca testten önce karbonhidrat alımının kısıtlanmaması gerekir. Test bitene kadar su içilebilir ancak kafeinli içecekler içmekten, sigara içmekten veya aşırı egzersiz yapmaktan kaçınılmalıdır. Yine karbonhidrat metabolizmasına müdahale edebilecek ilaçlar alınmamalı, enfeksiyon veya hareketsizlik durumu mevcutsa mutlaka sorulmalıdır. Standart test, sabah açlık kan şekeri ölçümü ile başlamakta ve 5 dakika içinde 75 g oral glukoz alımından 2 saat sonra plazma glukoz ölçümü ile sona ermektedir. 2 saat sonra plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl ve üzerinde ise kişide diyabet olduğu kabul edilmektedir. OGTT, APG'den daha az kullanılmaktadır. Tip 1 diyabetin klinik belirtileri daha belirgin olduğundan bu hastalara OGTT önerilmemektedir (Birol vd., 2020; Türkiye Diyabet Vakfı, 2021).

Glukozillenmiş Hemoglobin Testi (HbA1c): Kandaki glukoz konsantrasyonu arttığında fazla glukoz molekülleri hemoglobin ile birleşmektedir. A1C, hemoglobine bağlı glukozu göstermekte ve kırmızı kan hücrelerinin ömrü boyunca (yaklaşık 120 gün) kan şekeri düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Dolayısıyla bu test son üç aydaki kan şekeri düzeylerini ölçmektedir. % 7'nin üzerindeki HbA1c düzeylerinin diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişimini teşvik ettiği bilinmektedir. Diyabet tedavisinin etkinliğinin ana hedefi ve komplikasyonlar için bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (Olgun ve Çelik, 2017; Birol vd., 2020).

Tokluk Plazma Glukoz Testi: Bu, periferik dokuların insülin yoluyla glukozu absorbe etme yeteneğini belirlemek için standart bir yemekten iki saat sonra yapılan bir testtir. Son 2 saat içinde tüketilen sigara, kafeinli içecekler ve aşırı egzersiz testi etkilemektedir. Sağlıklı kişilerde yemek sonrası plazma glukoz düzeylerinin 2 saat sonra normale dönmesi beklenmektedir (Birol vd., 2020).

Çizelge 2.1. Diabetes Mellitus'un standart tanısı ve artmış diyabet riski

	Diabetes Mellitus	Artan diyabet riski (prediyabet) ^a
“rastgele glukoz” (kılcal veya venöz)	2 gün boyunca ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ^b veya ≥ 200 mg/dL + klasik semptomlar ^c	–
Açlık glukozu (venöz plazma)	2 gün boyunca ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ^b	≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ancak ≤ 125 mg/dL (6,9 mmol/L) (bozulmuş açlık glukozu)
75 gr OGTT (venöz plazma) sonrası 2 saatlik glukoz	2 gün boyunca ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ^b	Glukoz ≥ 10 mg/dL (7,8 mmol/L) ancak ≤ 199 mg/dL (11,0 mmol/L) (bozulmuş glukoz toleransı)
HbA1c	2 günde $\geq 6,5$ (8 mmol/mol) ^b	$\geq 5,7$ (39 mmol/mol) ancak ≤ 6 , (6 mmol/mol) ^d

a. Artan diyabet riski, glisemik bozukluklara dair kanıt olmadan da mevcut olabilir ve tanımlanmış risk testleri kullanılarak belirlenebilir.

b. 2 farklı test pozitif ise tanı şeker hastalığıdır ve testten vazgeçilebilir. Farklı testler farklı sonuçlar veriyorsa, test artan bir sonuçla tekrarlanmalıdır.

c. Hiperglisemi ve klasik semptomlar varsa, örn; tip 1 diyabetin ilk belirtilerinde HbA1c normal olabilir.

d. Açlık glukozu veya OGTT kullanılmak suretiyle daha fazla teşhis gereklidir.

2.4. Diabetes Mellitus Tipleri

DM aşağıda verilen genel kategorilere göre 4 sınıfa ayrılmaktadır (American Diabetes Association, 2020).

1. Tip 1 diyabet: Pankreastaki otoimmün beta hücrelerinin tahrip edilmesinden kaynaklanmakta ve yetişkinlikte belirgin insülin eksikliği ile birlikte subklinik otoimmün diyabeti içermektedir.

2. Tip 2 diyabet: Bu genellikle insülin direnci bağlamında ve β hücreleri tarafından yeterli insülin salgılanmasının ilerleyici kaybı nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

3. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri: Bu tipte farklı nedenlere bağlı olarak diyabet gelişmektedir. Bu nedenlere örnek olarak; monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti, genç erişkin başlangıçlı diyabet), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi), ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrasında glukokortikoidler kullanıldığında olduğu gibi) verilmektedir.

4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM): Gebelik öncesi açıkça belirgin olmayan, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde teşhis edilebilir hale gelen diyabet olarak tanımlanmaktadır.

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, dünya çapında tanısı konulmuş tüm diyabet vakalarının yalnızca % 10'unu oluşturmaktadır. Ancak yaşamın çok daha erken dönemlerinde başlamakta ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Tip 1 DM, endokrin pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Tip 1 diyabetin patogenezi, insülin direncinin ve insülin sekresyonunun azaldığı diğer bir diyabet türü olan tip 2 diyabetten farklıdır ve her ikisi de sinerjistik etki göstermektedir. Genetik, çevresel ve immünolojik faktörler pankreasın beta hücrelerini tahrip ederek sonuçta vücutta insülin miktarının azalmasına ve insülin eksikliğine neden olmaktadır (Paschou vd., 2018). Beta hücrelerinin yok edilmesi; makrofajların ve dendritik hücrelerin, büyük doku uyumluluk kompleksleri yoluyla CD4 T-lenfositlerine antijen sunmasıyla başlamakta, ardından aktive CD8 T-lenfositlerinin β hücre ölümü ile devam etmektedir. Tip 1 DM hastalarının % 50'sinde “HLA-DR3 ve/veya HLA-DR4 alellerinin” eksprese edildiği

bildirilmektedir. Ancak süt proteinlerine maruz kalma, D vitamini eksikliği, toksinler, ilaçlar ve virüsler gibi çevresel faktörler de hastalığın gelişimini etkilemektedir (Demir, 2014). Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin neden olduğu beta hücre yıkımının gelişmesi aylar, hatta yıllar almaktadır. Hastalar asemptomatik olsada, karşılık gelen antikorlar pozitif olabilmektedir (Paschou vd., 2018). Tip 1 diyabet oluşumunda başlıca genetik risk faktörleri arasında; “HLA-DR3/DQ2, HLADR4/DQ8, HLAA-A*02:01, artmış tirozin fosfataz protein non-reseptör tip 22 (PTPN22) aktivitesi, insülin gen (INS) polimorfizmi, interlökin-2 reseptör alfa varyantları, helikaz C alanı ile indüklenen interferon (IFIH1) yaygın varyantı aşırı ekspresyonu, kişinin tip 1 diyabeti olan 1. derece akrabası olması” gibi nedenler sayılmaktadır. Ayrıca başlıca çevresel risk faktörleri olarak da “grup B koksaki virüsleri, bebeklerin inek sütü ile erken beslenmeye başlanması, bebeklerin tahıl ürünleri ile erken beslenmeye başlanması, yüksek enlemler, soğuk mevsimler, hızlı boy uzaması ve kilo alımı, beyaz ırk, 35 yaş üzeri annelik” yer almaktadır (Giwa vd., 2020).

Tip 1 DM’de endokrin pankreas β hücrelerinin büyük ölçüde hasarına bağlı olarak yetersiz insülin salgılanması olduğu için “insüline bağımlı diyabet” olarak da adlandırılmaktadır (Tan vd., 2019). Tip 1 diyabet temel olarak iki alt gruba ayrılmaktadır:

1. İmmün aracılı diyabet: Bu form daha önceden “insüline bağımlı diyabet” veya “ergenlikte başlayan diyabet” olarak da adlandırılmıştır. Diyabetin % 5-10’unu teşkil etmekte ve pankreas β hücrelerinin hücre aracılı otoimmün yıkımına bağlı olarak gelişmektedir. Otoimmün işaretleyiciler; “Adacık hücre otoantikorları” ve “GAD65 (Glutamat Dekarboksilaz 65)”, “insülin” ve “Tirozin fosfatazlar adacık antijeni 2 (IA-2)” ve “IA-2 β ” ve çinko transporter 8 “ZnT8” otoantikorlarıdır. 1. aşama tip 1 diyabet bu otoimmün işaretleyicilerin iki veya daha fazlasının varlığı durumunda belirlenmektedir. Hastalığın HLA ile DQA ve DQB genleri ile bağlantılı (HLA-DR/DQ alleleri) güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. β hücre harabiyetinin oranı değişkenlik göstermekte; bazı bireylerde hızlı (özellikle ama yalnızca değil bebek ve çocuklarda) ve bazı bireylerde harabiyet yavaş (başlıca ama özellikle değil yetişkinlerde) olabilmektedir.

2. İdiyopatik tip 1 diyabet: Bazı tip 1 diyabet formlarının bilinen bir etiyolojisi bulunmamaktadır. Bu hastaların kalıcı insülinopenisi vardır ve bu hastalar diyabetik ketoasidoza (DKA) daha yatkındırlar, ancak hiçbir β hücre otoimmünitesi kanıtı göstermezler. Tip 1 diyabetli hastaların küçük bir kısmı bu kategoriye girmektedir. Afrika ve Asya kökenli otoantikör-negatif Tip 1 diyabet bireyler aralıklı olarak DKA ve bu aralıklarda değişen derecelerde insülin yetmezliği sıkıntısı çekmektedirler. Bu diyabet formu büyük ölçüde kalıtsaldır ve bu kalıtsallık HLA ile ilişkili değildir. Bu hastalarda aralıklı insülin yerine koyma tedavisi gerekli olabilir. Bu nadir durumda görülen β hücre harabiyetinin nedenini tespit etmek için ileri araştırmalar gerekmektedir (American Diabetes Association, 2022b).

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM olarak da bilinen "insüline bağımlı olmayan diyabet" veya "erişkin tipi diyabet", tüm diyabet vakalarının % 90-95'ini oluşturmaktadır. Bu tip diyabeti olan kişilerde göreceli insülin yetersizliği ve periferik dokularında insülin direnci görülmektedir. Bu bireyler en azından hastalığın başlangıç döneminde ve sıklıkla ömürleri boyunca hayatta kalabilmek için insüline gereksinim duymazlar. Tip 2 diyabet oluşmasının çeşitli sebepleri bulunmaktadır. Her ne kadar net olarak etiyolojisi bilinmese de tip 2 diyabet hastalarında β hücrelerinin otoimmün harabiyeti veya diyabetin bilinen diğer nedenlerinden herhangi biri yoktur. Tip 2 diyabet hastalarının hepsi olmasa da çoğu obez veya fazla kiloludur. Aşırı kilo kendi başına da bir dereceye kadar insülin direncine sebep olabilmektedir. Yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile de tip 2 diyabet gelişimi riski artmaktadır. Tip 2 diyabet, daha önce gestasyonel diabetes mellitus (GDM) veya polikistik over sendromu tanısı konulmuş olan kadınlar, hipertansiyonu veya dislipidemisi olan bireyler ve bazı ırklar/etnik gruplarda (Afro Amerikalılar, Amerikan yerlileri, Hispanik/Latin kökenliler, Asya kökenli Amerikalılar) daha sık görülmektedir. Her ne kadar genetik özellikleri çok iyi anlaşılmamış olsa da Tip 2 diyabet, tip 1 diyabete göre genetik ve aile hikâyesi ile daha güçlü ilişkilendirilmektedir (American Diabetes Association, 2022e).

Tip 2 diyabetin patofizyolojisinin üç normal olmayan durum ile kendini gösterdiği belirtilmekte olup, bunlar: “insülin salgılanmasında bozukluk”, “periferde insüline karşı

direnç” ve “karaciğerde çok yüksek miktarlarda glukoz üretilmesi”dir. Daha önce de belirtildiği gibi özellikle merkezi ve visseral obezite, Tip 2 diyabet hastalarında çok sık görülmektedir. Yağ dokusu hücrelerinden salgılanan TNF- α , leptin, resistin, adiponektin ve serbest yağ asitleri gibi biyolojik ürünler insülin salgılanmasının etkisinde ve vücut ağırlığında değişikliğe neden olup, insülin direncine katkı yapabilmektedir. Pankreas β hücreleri insülin üretimini artırarak bu durumu telafi ettiğinden hastalığın başlangıç dönemlerindeki glukoz toleransı normaldir, ancak insülin direnci ve telafi edici hiperinsülinemi devam ettikçe, bazı bireylerde pankreas β hücreleri bu yüksek insülin seviyeleri durumunu sürdüremez hale gelmektedir. Tokluk plazma glukozunun yükselmesi ile karakterize glukoz toleransında bozulma bu esnada meydana gelmektedir. “İnsülin salgılanmasının giderek azalması” ve “karaciğerde glukoz üretilmesinin yükselmesi” diyabetin belirginleşmesine neden olmaktadır (Ersoy, 2008). Tip 1 DM ve Tip 2 DM’nin özet olarak karşılaştırılması Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2. En sık görülen diyabet tipleri olan Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus arasındaki farklar (Harikumar, 2015; Harvey, 2009)’dan değiştirilerek kullanılmıştır)

	Tip 1 Diabetes Mellitus	Tip 2 Diabetes Mellitus
Yaş	Genellikle çocukluk veya gençlik	35 yaşın üstünde
Hastalığın başlangıcında vücut ağırlığı	Genellikle idealin altında vücut ağırlığı	Genellikle obezite eşlik eder
Başlangıç	Akut, ciddi	Orta-ciddi, sinsî
İnsülin Salgılama	Çok düşük	Değişken
İnsülin Duyarlılığı	Normal	Azalmış
İnsüline Bağımlılık	Kalıcı	Geçici
İrk ve Etnik Kökene Göre Risk Artışı	Bütün hepsi (Asyalılarda daha düşük)	Afro Amerikalılar, Hispanikler, Amerikan yerlileri, Asya /Pasifik adalarında yaşayanlar da daha yüksek

Çizelge 2. Devam

Genetik yatkınlık	Orta	Güçlü
Diyabetik Olanlarda	Tüm diyabetiklerin	Tüm diyabetiklerin
Oranları	% 10'u	% 90'ı
Obezite İle İlişkisi	Yok	Güçlü
Cilt Sertleşmesi	Hayır	Evet
Otoimmün Etiyoloji	Evet	Hayır
Eksiklik veya bozukluk	β hücre hasarı olduğundan insülin üretimi yoktur	β hücreleri yeterli insülin salgılayamazlar, insülin direnci ve diğer bozukluklar mevcuttur

2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM); ilk kez gebelik esnasında ortaya çıkan veya başlayan glukoz intoleransını ifade etmektedir (Punthakee vd., 2018). Gebelikte, plösentel kaynaklı hormonlar nedeniyle giderek artan bir insülin direnci görülmektedir. Bu durum gebelerde ikinci trimesterin ortalarından başlamakta, üçüncü trimestere doğru artmaktadır. İnsülin direncini dengelemek amacıyla annenin pankreas β hücrelerinden insülin salgılanması artmaktadır. Diyabetli olmayan annelerle kıyaslandığında insülin direncinin fazla olması ve insülin salgılanmasının azalması GDM patolojisinin temelini oluşturmaktadır (Demir, 2014).

2.4.4. Diğer Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus

DM'nin diğer spesifik nedenlere bağlı olarak gelişen ve dördüncü alt tipe alınan tipi; öncelikle spesifik genetik olarak tanımlanmış diyabet formlarını veya diğer hastalıklar veya ilaç kullanımıyla ilişkili diyabet oluşumu gibi çok çeşitli, nadir görülen durumları içermektedir (Punthakee vd., 2018). Bu durumlara örnek olarak; monogenik diyabetik sendrom (yeni doğan diyabeti, gençlerin erişkin tipi diyabeti), pankreas ekzokrin hastalıkları (örneğin kistik fibrozis, pankreatit) ve kimyasal maddeye veya ilaca bağlı diyabet (örneğin; HIV/AIDS hastalığı tedavisi veya organ nakli sonrası glukokortikoid kullanımı) verilmektedir (American Diabetes Association, 2022c).

2.5. Prediyabet

“Prediyabet” terimi; her biri bireylerde diyabet ve komplikasyonlarının gelişme riskini gösteren “bozulmuş açlık glukozu (BAG)”, “bozulmuş glukoz toleransı (BGT)” veya “HbA1C % 6.0-6.4” değerlerini ifade etmek için kullanılmaktadır. Prediyabetli bütün bireylerde disglisemi süreci diyabet ile sonuçlanmamakta, BAG ve BGT teşhisi konulan bireylerin büyük bir kısmında normoglisemiye dönüş gerçekleşmektedir. Prediyabetli bireylerde diyabet hastaları gibi mikrovasküler hastalıkların riskinde artış görülmemekte, ancak diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riski bulunmaktadır. Diyabet gelişimi ve KVH açısından bakıldığında hem BAG hem de BGT'ye sahip kişiler, tek başına BAG veya BGT'ye sahip bireylere göre daha yüksek risk altındadırlar. HbA1c seviyelerinin % 6.0-6.4 değerleri arasında olması, % 5.5-6.0 değerleri arasında olmasına göre diyabet oluşması için daha yüksek bir risk olarak ifade edilmektedir. Amerikan Diyabet Birliği, HbA1c değerinin % 5.7-6.4 arasında olmasını prediyabet olarak tanımlamaktadır. Kanada Diyabet Birliği ise HbA1c değerlerinin % 6.0 ile % 6.4 arasında olmasını prediyabet için tanısal bir kriter olarak belirtmektedir. Son 5 yıl içerisinde açlık kan glukozu (AKG) değerleri 6.1-6.9 mmol/L arasında ve HbA1c değerleri % 6.0- % 6.4 arasında olan bir kombinasyon tip 2 diyabet için % 100 tahmini öngörü için kullanılmaktadır (Punthakee vd., 2018).

Çizelge 2.3. Prediyabet tanısı (Punthakee vd., 2018)

Test	Sonuç	Prediyabet kategorisi
AKG (mmol/L)	6.1-6.9	BAG
75 g OGTT'de 2. saat KG (mmol/L)	7.8-11.0	BGT
A1C (%)	6.0-6.4	Prediyabet

2.6. Metabolik Sendrom

Prediyabet ve tip 2 diyabet için abdominal obezite birçok hastalığın önemli bir belirtisidir. Bu hastalıklar hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi ve metabolik sendrom gibi çok çeşitli anormalliklerle karakterizedir. Metabolik sendromlu kişilerde

kardiyovasküler hastalık gelişme riski önemli ölçüde daha yüksektir. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabet sıklıkla bir arada bulunmakta ve hem diyabeti olmayan hem de metabolik sendromu olan kişilerin diyabet geliştirme riski daha yüksek olmaktadır. Metabolik sendromu oluşturan hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastaların tanı ve tedavisinde agresif yaklaşımlar, bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltabilmektedir. Metabolik sendrom için çeşitli tanı kriterleri öne sürülmüştür.

2.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetli hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran diyabet komplikasyonlarıdır (Ersoy, 2008). DM komplikasyonlarının fizyopatogenezi oldukça karmaşık olmakla birlikte, DM varlığında özellikle hiperglisemiye bağlı olarak artan serbest radikallerin üretimi ve düzeyi (Paskaloğlu, 2002), pankreatik β hücre fonksiyonunun bozulmasına, mitokondriyal hücre hasarına neden olmakta ve diyabet komplikasyonlarının gelişmesinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır (Çam, 2017). Kan glukozu düzeylerinin kronik yüksekliği sonucu poliyol yolağında aldoz redüktaz enziminin aktivitesinde artış, heksozamin yolağı aktivitesinde artış, protein kinaz C aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunun artması, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretiminin artması ve koruyucu antioksidan sistemin azalması ve immün sistemin zayıflaması özellikle diyabete bağlı kronik komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan başlıca faktörler arasında yer almaktadır (Lotfy vd., 2017).

DM komplikasyonları; diyabetin akut komplikasyonları ve diyabetin kronik komplikasyonları olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır:

(1) Diyabetik Akut (Metabolik) Komplikasyonlar: Hiperglisemi, Diyabetik ketoasidoz (DKA), Hiperosmolar Non-Ketotik Koma, Laktik Asidoz Koması, Hipoglisemi Koması

(2) Diyabetik Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar:

(a) Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik Retinopati, Diyabetik Nefropati, Diyabetik Nöropati

(b) Makrovasküler Komplikasyonlar: Kardiyovasküler Hastalıklar, Serebrovasküler Hastalıklar, Periferik Damar Hastalıkları

Diyabetik akut komplikasyonlar hayati tehlike arz edecek seyirli olmasına rağmen, tedavi ve tanıdaki güncel ilerlemeler sonucunda diyabete bağlı uzun vadedeki “kronik komplikasyonlar” ciddi sıkıntılar oluşturmaktadır. Ancak yine de DKA’da ölüm oranı % 5’in altında iken hiperosmolar non-ketotik komada % 15 olduğu belirtilmektedir (Ersoy, 2008).

DM hastaları, tüm diyabet tiplerinde, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan söz konusu komplikasyonlar ile karşılaşabilmektedirler (Ersoy, 2008; McPhee vd., 2006; American Diabetes Association, 2022f).

2.7.1. Diyabetik Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlarda sıklıkla Non-ketotik hiperosmolar durum ve Diyabetik ketoasidoz görülmektedir. Bu komplikasyonların fizyopatogenezinde insülin yetmezliği veya insülin direncine bağlı hipergliseminin akut etkileri (ör: ketozis, hipovolemi, serebral ödem) rol oynamaktadır (Demir, 2014). Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi Tip 1 diyabet hastalarında, hiperosmolar non-ketotik koma ise Tip 2 diyabet hastalarında daha sık görülmektedir (Rewers, 2018).

Hiperglisemi: Glukoz düzeyi renal emilim eşiğini aştığı zaman “glukozüri” gelişmektedir. Bu klinik durum poliüri ve nokturiyi içerecek biçimde ozmotik diürece neden olmaktadır. Dehidratasyon sonucu susuzluk hissi uyarılmakta ve polidipsi meydana gelmektedir. Glukozüri sonucu oluşan anlamlı kalori kaybı hipotalamusta doyumluk merkezinin baskılanamaması sonucu polifaji ortaya çıkmaktadır (McPhee vd., 2006).

Diyabetik ketoasidoz (DKA); Tip 1 DM hastalarının özellikle tanı koyma döneminde sıklıkla görülen ve hayati tehdit eden bir komplikasyondur. DKA; vücutta etkili insülin düzeylerinin azalması ve bununla birlikte karşı düzenleyici hormonlar olan glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerinin artması sonucu oluşmaktadır. Bu durum karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında katabolik değişikliklere neden

olmaktadır. Karaciğer ve böbreklerde artmış glukoz üretimi ve bozulmuş glukoz kullanımı sonucu hiperglisemi ortaya çıkar. İnsülin olmaması ile lipoliz uyarılmakta, glukagonun bu etkiyi kompanse edememesi sonucu karaciğerde yağ asitleri keton cisimciklerine dönüştürülmektedir. Lipoliz keton cisimciklerinin özellikle beta hidroksi butiratın üretiminin artmasına, ketonemiye ve metabolik asidoza neden olmakta ve bu durum, devam eden sıvı ve elektrolit kaybı ile şiddetlenmektedir. Tipik olarak hiperglisemi ve ketozis (diyabetik ketoasidoz) Tip 1 DM'de ortaya çıkmaktadır (Rewers, 2018). Tip 2 DM'de ise zıt düzenleyici hormonların etkisiyle enfeksiyonlar, travma veya diğer stres nedenleriyle diyabetik ketoasidoz olabilmektedir. Bu durum insülinin etkisinin engellenmesi ile ilişkilidir (McPhee vd., 2006).

Hiperglisemik Hiperozmolar Durum (HHD); DKA'da olduğu gibi vücutta etkili insülin düzeylerinin azalması ve bununla birlikte karşı düzenleyici hormonlar olan glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerinin artması bu durumun altında yatan temel faktördür. Bu etkileşimler; hiperglisemi ve ekstraselüler alanda paralel değişikliklere neden olmaktadır. HHD glukozüri ile ilişkilidir ve bunun sonucunda ozmotik diürez, su, sodyum, potasyum ve elektrolit kaybı meydana gelmektedir. HHD'de insülin seviyeleri, insüline duyarlı dokuların glukozu kullanabilmeleri için yeterli değildir, ancak lipoliz ve ketojenozis oluşumunu engelleyecek düzeydedir (Rewers, 2018).

Hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik durum; DKA'dan daha seyrek görülmekte ve yukarıda belirtildiği gibi her ikisinin de fizyopatogenezi benzerlik göstermektedir. Hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik durumun DKA'dan en önemli farkı, belirgin derecede ketozis, asidemi ve onlara bağlı belirtilerin olmamasıdır. Tedavide öncelik hastanın sıvı ve elektrolit replasmanının yapılması ve azalan insülin düzeyini yerine koymak ve hiperglisemiyi düzeltmek için insülin tedavisi (kristal regüler insülin i.v. infüzyon yoluyla) uygulanmasıdır. Hiperglisemik Hiperosmolar non-ketotik komada öncelik sıvı replasmanına verilmeli ve insülin kesinlikle yeterli sıvı replasmanı sağlandıktan sonra verilmelidir, aksi takdirde paradoks olarak insülin hiperosmolariteyi daha da arttırıp, hastanın bilincini daha da bozabilmektedir (Kayaalp, 2012).

Hipoglisemi; Tip 1 ve tip 2 DM’de insülin veya insülin salgılanmasını arttıran (sekretagoglar) oral antidiyabetik ilaçlarla (sülfonilüre, benzoik asit türevleri gibi) tedavi sonrası görülen ve diyabet tedavisinin en sık görülen hayatı tehdit eden komplikasyonudur (McPhee vd., 2006). Beyin, her ne kadar keton cisimciklerini kullanabilse de enerji için devamlı glukoz sunumuna ihtiyaç duymaktadır. Atlanan öğünler, insülin dozlama hataları, intramüsküler (i.m.) uygulama sonrası insülinin hızlı emilmesi veya insülin enjeksiyonundan hemen sonra sıcak banyo yapma gibi durumlar insülin tedavisinde hipoglisemi oluşmasının başlıca nedenleridir (Rewers, 2018). Tip 1 diyabetin tanısını takiben birkaç yıl sonra glukagonun hipoglisemiye kompanse edici yanıtı yeterli olmayabilir, bununla birlikte otonom nöropati gelişen hastalarda katekolaminlerin hipoglisemiye kompanse edici yanıtı da yıllar sonra kaybolabilmekte ve bu hastaların hipoglisemiye karşı akut savunmaları kalmamaktadır. Katekolamin yanıtı ayrıca özellikle Tip 1 DM’si olan ve beta blokör tedavisi altında olan hastalarda da yetersizdir (McPhee vd., 2006; Rewers, 2018).

Laktik asidoz; DM’nin bir diğer akut komplikasyonu olup, özellikle şokun eşlik ettiği durumlar (miyokard enfaktüsü, sepsis ve fazla kanama veya ağır anemi, ağır akciğer hastalığı ve ağır karaciğer hastalığı gibi) veya zehirlenmelerde olduğu gibi (karbon monoksit, alkol, salisilat gibi) diyabetlilerde kanda laktik asit birikmesine neden olan durumlarda meydana gelmektedir. Laktik asidoz, hayatı tehdit eden ve serebral hasar gibi nörolojik hasara neden olabilmektedir. Tedavisi, laktik asit birikmesine yol açan primer hastalığa göre yapılmakta ve ayrıca i.v. bikarbonat çözeltisi uygulanarak kanın pH’sı düzeltilmektedir (Kayaalp, 2012).

2.7.2. Diyabetik Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar

DM’de kronik hiperglisemiye bağlı olarak özellikle DM’nin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde 6 önemli faktörün rol oynadığı belirtilmektedir. Bunlar;

1. Poliyol yolağı aracılığıyla aldoz redüktaz enziminin aktivitesinde artış ve bunun sonucu hücre içine alınan glukoz miktarının artması, hücre içine alınan glukozun sorbitole çevrilmesi sonucu sorbitol düzeylerinin ve sorbitol dehidrojenaz enzimlerinin

aktivitesinde artış sonucu indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)'ın tükenmesi ve oksidatif stresin kötüleşmesidir.

2. Heksozamin yolağının aktivasyonu sonucu aşırı üridin difosfat N-asetilglukozamin üretimi sonucu oksidatif stresin şiddetlenmesidir.

3. Diaçilgliserol üretiminin indüklenmesi sonucu Proteinkinaz C (PKC) yolağının aktivasyonu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik proteinlerin, metilglioksal gibi aterosjenik proteinlerin, dönüştürücü büyüme faktörü β 1, fibronektin, nükleer faktör Kappa B, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi çeşitli proteinlerin aşırı üretimine yol açmaktadır. Bununla birlikte PKC aktivasyonu; anormal damar geçirgenliği ve hipoksiyi iletir, proinflamatuar genleri indükler ve antiaterosklerotik elementlerin azalmasına ve insülin direncinde artışa neden olmaktadır.

4. İleri glikasyon son ürünlerinde artış ve buna bağlı olarak hücrelerin normal metabolik aktivitelerinde DNA gen ekspresyonlarında bozulma görülmektedir.

5. Reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretiminde artış sonucu DM'de azalmış olan koruyucu antioksidan sistem ile birlikte oksidatif strese artış meydana gelmektedir.

6. DM'de immün sistemin yetersizliği mevcuttur (Lotfy vd., 2017).

Diyabetik Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar temel olarak “diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar” ve “diyabetik makrovasküler komplikasyonlar” olarak iki ana gruba ayrılabilir:

1-Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati

2-Diyabetik Makrovasküler Komplikasyonlar: Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıklarıdır (Ersoy, 2008).

Bu komplikasyonların büyük bir bölümü gerçekte diyabetin gelişmesinin bir parçası sayılmakta ve her iki tip diyabette de (Tip 1 DM ve Tip 2 DM) ortaya çıkmaktadırlar. Ancak bazı komplikasyonlar bir tipte diğerine göre daha sık görülmektedir. Diyabetik nefropati, poliferatif retinopati, ağır otonomik nöropati ve subkapsüler katarakt gibi komplikasyonlar tip 1 diyabette daha sık görülmektedir. Tip 2 diyabetlilerde daha sık görülen komplikasyonlar ise; makrovasküler anjiyopati (makrovasküler vasküler komplikasyonlar) ve ona bağlı komplikasyonlar, gözde maküler ödem, senil kataraktın

hızlanması olarak sayılmaktadır (Kayaalp, 2012). Gliseminin sıkı bir şekilde kontrol altında tutulması, gerek Tip 1, gerekse Tip 2 DM hastalarında söz konusu komplikasyonların gelişme riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle komplikasyonların riskini azaltmak için tip 1 ve tip 2 DM hastalarında, mümkün olduğu kadar erken olarak, gliseminin sıkı kontrolü ve mümkün olduğunca normal düzeye düşürülmesi tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte hastada sıkı glisemi kontrolüne bağlı olarak oluşabilecek ve nöbet, koma ve ölümle sonuçlanabilen hipoglisemi riskine karşı çok dikkatli olunmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır (Kayaalp, 2012; Forbes ve Cooper, 2013; American Diabetes Association, 2022).

2.7.2.1. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.7.2.1.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati; dünyanın endüstriyelmiş bölgelerinde çalışma çağındaki nüfusun görme kaybının başlıca bir nedenidir. Diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) diyabetin görmeyi tehdit eden başlıca sonuçları olup, maküler bölge içinde retina mikrovasküler dejenerasyonunu tanımlayan iskemik makülopati de merkezi görme keskinliği kaybıyla sonuçlanabilir. Söz konusu komplikasyonlar uzun hastalık süresi ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkilidir. Diyabetik retinopatinin patofizyolojisinin temelinde, hiperglisemi sonucu poliyol ve heksamin yolaklarından artmış glukoz alımı, protein kinaz C aktivasyonu, plazma kallikrein-kinin yolağının aşırı aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinde artış ve sonucunda meydana gelen oksidatif stres yatmaktadır. Diyabetik retinopati başlangıçta asemptomatik seyreder, bu nedenle diyabet hastalarında düzenli göz muayeneleri, bu komplikasyonun takibi ve zamanında müdahalesi bakımından oldukça önemlidir (Lechner vd. 2017).

“Proliferatif diyabetik retinopati” ve “Nonproliferatif diyabetik retinopati” olmak üzere temel olarak iki alt gruba ayrılan diyabetik retinopatinin tanısında hekime yardımcı olan başlıca bulgular; retina lezyonları, kanama ve/veya mikroanevrizmalar, ven çapı anormallikleri, retina içi mikrovasküler anormallikler ve retinada yeniden

damarlanmalardır. Erken dönemlerinde genellikle belirti vermeyen ve görme keskinliğinde değişikliğe neden olmayan diyabetik retinopati, ilerleyen evrelerde maküler ödem, göz küresi içinde kanama ve maküler perfüzyon bozukluğu gibi nedenlerle görme keskinliğinde azalmaya neden olmaktadır (Şen, 2010).

2.7.2.1.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati Amerika Birleşik Devletleri'nde böbrek yetmezliğinin en önde gelen nedenidir. Diyabet durumunda 24 saatte 500 mg'dan yüksek proteinüri ile tespit edilmekte, ancak daha öncesinde proteinüri daha düşük olmakta veya "mikroalbuminüri" görülmektedir. Mikroalbuminüri 24 saatte 30-299 mg albumin atılımı ile tespit edilmektedir. Müdahale edilmezse mikroalbuminürisi olan diyabet hastalarında proteinüri ve belirgin diyabetik nefropati gelişmektedir. Bu ilerleme hem tip 1, hem de tip 2 diyabetin her ikisinde de meydana gelmektedir (Fowler, 2011). Diyabetik nefropati birincil olarak glomerüler fonksiyon kaybının sonucudur. Böbreklerdeki patolojik değişiklikler glomerül bazal membranının kalınlaşması, mikroanevrizma oluşması, mezanjiyal nodül oluşumu (Kimmelsteil-Wilson yapıları) ve afferent ve efferent arteriyolde de skleroz oluşumu ve diğer değişiklikleri kapsamaktadır. Hasarın altında yatan mekanizma, diyabetik retinopatideki mekanizmalarının bazılarını veya tümünü kapsamaktadır (McPhee vd., 2006).

Kronik böbrek hastalığı; diyabet hastalarının % 20-40'ında görülür ve tip 1 diyabet hastalarında tanı konulmasını takiben 10 yıl içinde, tip 2 diyabet hastalarında ise tanı konulduğu zaman görülebilir. Diyabetik böbrek hastalığı diyaliz veya böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilir. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı, tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini belirgin derecede arttırmaktadır (American Diabetes Association 11. Chronic Kidney Disease and Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022b). Diğer diyabet komplikasyonlarında olduğu gibi diyabetik nefropatide de başlangıç tedavisi "önleme"dir. Diyabetin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi diyabetik nefropati gelişimi ile de kan glukozu düzeylerinin kontrolü arasında güçlü bir bağ bulunmaktadır. Hastaların kan glukozu ve kan basıncı düzeyleri güvenli olan en uygun seviyeye

getirilerek diyabetik nefropati önlenmeli veya kontrol altında tutulmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ile tedavinin tip 1 diyabet hastalarında mikroalbüminüri gelişmesini engellediği gösterilmemiştir, ancak tip 2 diyabetlilerde nefropati ve kardiyovasküler olay gelişimi riskini azalttığı gösterilmiştir (Fowler, 2011).

2.7.2.1.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati (DN); DM'nin en sık görülen komplikasyonu olup, gelişmiş ülkelerde nöropatinin en yaygın nedenidir ve DM'nin hastaneye en sık yatışa neden olan komplikasyondur (Uzuner vd., 2020). DN; Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association (ADA) tarafından “diğer nedenleri egale ettikten sonra diyabeti olan kişilerde periferik sinir disfonksiyonunun belirtilerinin ve/veya işaretlerinin bulunması” olarak tanımlanmıştır. Diğer mikrovasküler komplikasyonlara benzer şekilde diyabetik nöropati gelişmesi riski de hipergliseminin düzeyi ve süresi ile yakın ilişkilidir, bazı bireylerde bu tip komplikasyonların gelişmesinde genetik yatkınlık bulunabilmektedir (Fowler, 2011).

Diyabetik nöropati; “Simetrik distal polinöropati”, “Otonom nöropati” ve “Mononöropati ve Mononöropati multipleks” olarak üç alt grupta incelenmektedir. Simetrik distal polinöropatide periferik sinirlerde demiyelinizasyon ve klinikte en çok alt ekstremitelerde simetrik sensör kaybı, parestezi ve uyuşukluk görülmektedir. Bu belirtiler distalden başlayıp proksimale doğru yayılım gösterir. Etkilenen periferik nöronlarda demiyelinizasyon, mikrovasküler lezyonlar ve bazal membranın kalınlaşması ile birlikte azalmış aksonal rejenerasyon kapasitesi ve sinir liflerinin kaybı görülmektedir. Otonom nöropati daha çok simetrik periferik nöropati ile birlikte bulunmakta ve en çok tip 1 DM’de oluşmaktadır. Kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerde daha çok görülmektedir. Otonom nöropatinin neden olduğu başlıca durumlar; taşikardi, ortostatik hipotansiyon, impotans, inkontinans, gecikmiş mide boşalması, kabızlık ve ishaldir. Otonom nöropati ayrıca hipoglisemiye, glukagon ve adrenalin yanıtlarında azalmaya da neden olmaktadır. Mononöropati ve mononöropati multipleks, simetrik distal nöropati ve otonom nöropatiye göre daha seyrek görülmektedir. Kranial veya periferik sinirlerde (mononöropati) ve multipl izole sinirlerde (mononöropati

multipleks) görülen ani, ağrılı motor kaybıdır. Vasküler tıkanma ve iskeminin bu asimetrik fokal nöropati oluşumunda ana rolü oynadığı belirtilmektedir (McPhee vd., 2006).

Periferik sinirlerin hiperglisemiye bağlı olarak nasıl hasar gördüğünün mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, diyabetik nöropatinin gelişimindeki başlıca patogenetik hipotezler arasında poliyol yolağının aktivasyonu, enzimatik olmayan glikolizasyonda yükselme, damar disfonksiyonu, yağ metabolizması hasarı, nörotrofizmde bozulma ve oksidatif stres yer almaktadır. Nöron ve aksonlar üzerinde etkili inflamatuvar mediyatörler, büyüme faktörleri ve/veya nörotrofinler yakın zamanlarda aydınlatılmış olup, DN'nin tanımlanması, nörofizyolojik ve kantitatif duysal testler ile desteklenen nörolojik muayene ve anemnezlerle etkili ve güvenli bir biçimde konulabilmektedir. DN'ye ait ek tedavilere daha rahat ulaşılabilmesinin (bunların arasında ada hücreleri veya tüm pankreasın transplantasyonu, aldoz redüktaz inhibitörleri gibi ek tedavi yöntemleri bulunmaktadır) hastaların tedaviden fayda sağlaması için ek araştırmaların ihtiyacını hızlandırdığı belirtilmektedir (Şen, 2010). Ağrılı DN'nin tedavisi zor olmakta ve bu rahatsızlık hastanın yaşam kalitesinde düşme, kötü uyku düzeni ve anksiyete ile ilişkili olabilmektedir. Ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisinde üç yaklaşım temel alınmakta olup, bunlar; “sıkı glisemi ve risk faktörü kontrolü”, “patogenetik mekanizmalar üzerine tedavi” ve “semptomatik ağrı tedavisi”dir. Tedavi rehberlerinde, amitriptilin ve duloksetin gibi antidepresanlar, pregabalin, gabapentin gibi γ -aminobütirik asit analogları ve opioidler ve kapsaisin gibi topikal ajanlar ağrılı DN'de ağrı kesici ilaçlar olarak önerilmektedir. Bunlar arasında ağrılı diyabetik nöropatide duloksetin ve pregabalin 2004 yılında, uzatılmış salımlı tapentadol 2012 yılında Birleşik Devletler İlaç ve Gıda Dairesi'nden (FDA) onay almıştır (Javed vd., 2015).

2.7.2.2. Diyabetik Makrovasküler Komplikasyonlar

4.7.2.2.1. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabet hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine pek çok etken neden olmaktadır. Bu nedenlerin başlıcaları arasında hiperglisemi, insülin direnci/hiperinsülinemi, dislipidemi, inflamasyon, reaktif oksijen radikalleri, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilite ve vasküler kalsifikasyon sayılabilir. İnsülin direnci yüksek olan kişilerde kardiyovasküler riskin arttığını gösteren kanıtlar gösterilmiştir ve HbA1c de % 1’lik bir yükselme bireyde kardiyovasküler hastalık gelişme riskini % 11-16 oranında arttırmaktadır. Bununla birlikte diyabete bağlı hiperglisemi, endotel fonksiyonunu bozarak, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalmaya, artmış oksidatif stres ve inflamasyonla endotel hücre lökosit adezyonunda artmaya neden olabilir. Diyabetle genellikle birlikte görülen “dislipidemi”, koagülasyon faktörlerinin yüksekliği ile “artmış hiperkoagülabilite” ve yüksek koroner kalsiyum skorları, ileri glikasyon ürünleri, proartrojenik yolak kaskatını başlatan O-bağlı N-asetilglukozamin (O-GlcNAc) ile modifikasyonu da kapsayan translasyon sonrası protein modifikasyonları, osteoprotegerin ve osteokalsinin bozulmuş regülasyonu, artmış TNF- α düzeyleri sonucu “artmış vasküler kalsifikasyon”un da aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Low Wang vd., 2016). “Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH)” olarak tanımlanan, aterosklerotik orijinli olarak değerlendirilen “koroner arter hastalığı”, “serebrovasküler hastalık” ve “periferik arter hastalıkları”, diyabet hastalarında morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenleridir ve bununla birlikte tedavi maliyetlerine en büyük katkı yapan hastalıklardır. Tip 2 diyabetle yaygın olarak eşzamanlı bulunan durumlar (örneğin hipertansiyon ve dislipidemi) ASKVH’ların açık risk faktörleri olmakla birlikte, diyabetin kendisi de kendi başına bağımsız bir risk faktörüdür. Çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altında tutulmasının diyabet hastalarında ASKVH’ların önlenmesi veya yavaşlatılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bunların arasında beslenme, fiziksel aktivitede artış, sigara içilmesinin bırakılması ve alkol tüketiminin sınırlandırılması gibi yaşam şekli modifikasyonları; örneğin karbonhidrat alımının azaltılması, düşük kalorili ve düşük yağ oranlı besinlerin,

bitkisel stenol/sterol tüketilmesi, doymuş/trans yağların ve tuz alımının azaltılması ve ideal vücut ağırlığına ulaşılması da tedavinin merkezinde yer alan önemli faktörlerdir. Diyabet Korunma Programında (Diabetes Prevention Program) da belirtildiği üzere kalori alımının azaltılması, kilo kaybına neden olur ve kan basıncı, lipid ve inflamasyon gibi kardiyometabolik belirteçlerde iyileşme sağlamaktadır. Sözkonusu yaşam şekli değişikliklerinin yapılmasının yanı sıra, hastanın kan basıncı ve kan lipid düzeyleri vb. gibi kardiyovasküler hastalık belirteçleri düzenli olarak ölçülmeli, takip edilmeli ve hastaya durumuna göre bireyselleştirilmiş olan ilaç tedavi rejimi uygulanmalıdır (American Diabetes Association, 2022a).

2.7.2.2.2. Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabetik serebrovasküler hastalıkların majör klinik belirtileri; asemptomatik serebral ateroskleroz, inme, serebral küçük damar hastalığı ve akut serebral damar hastalığı olup, bu hastalıklar özellikle tip 2 DM'li hastaları etkileyen önemli bir diyabet komplikasyonudur ve DM'li hastalarda başlıca ölüm nedenlerindendir. Bu hastalıkların temel patogenezi aterosklerozdur ve uzun süre kan glukozu düzeylerinin yüksek olması ve metabolik bozukluklar sonucu damar endotelinin uzun süre hasar görmesi ile oluşmaktadır. Hiperglisemi ve metabolik bozukluk, oksidatif stresin ve inflamatuvar yanıtın artmasına neden olmakta ve endotel hasarına katkıda bulunmaktadır (Zhou vd., 2014).

2.7.2.2.3. Diyabet ve Periferik Damar Hastalıkları

Periferik damar hastalıklarının (PDH) riski diyabet hastalarında yükselmiştir ve sıklıkla daha erken oluşmaktadır ve daha yaygın ve ciddidir. Diyabetik arteriyopatide endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücre disfonksiyonu, inflamasyon ve hiperkoagülabilité temel faktörler olup, PDH'nin varlığı, klodikasyon, iskemik ülser, gangren ve olası amputasyon riskinde artmanın yanı sıra, genelleştirilmiş ateroskleroz için de bir belirteçtir ve kardiyovasküler iskemik olaylar için güçlü bir ön göstergedir (Huysman ve Mathieu, 2009). DM; yaş, aktif sigara içme, hipertansiyon, dislipidemi, kronik böbrek hastalığı gibi periferik arter hastalığı için bir risk faktörüdür. Daha önce yapılan

çalışmalarla DM'nin özellikle kritik uzuv iskemisi olan hastalarda alt ekstremitte amputasyonu riskini arttırdığı ve diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek kardiyovasküler morbidite/mortalite oranlarına yol açtığının gösterildiği belirtilmiştir (Giannopoulos ve Armstrong, 2020).

2.7.3. Diyabet ve Merkezi Sinir Sistemi Hastalıkları

DM'li bireylerde depresyon, bipolar ve ilişkili bozukluklar, beslenme ve yeme bozuklukları, uyku bozuklukları, stres ilişkili bozukluklar ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar ve kognitif disfonksiyon gibi nörolojik hastalıklar sağlıklı bireylere göre daha sık görülmektedir. DM'de psikiyatrik hastalıkların temelinde diyabetin bireyin fiziksel, sosyal ve duygusal yaşamının tüm yönlerini etkileyebilen ve yaşam kalitesini düşüren bir rahatsızlık olması yatmakta olup, diyabet ve psikiyatrik hastalıkların gelişimi çift yönlü olarak birbirini etkileyebilmektedir. Diyabete psikiyatrik hastalıkların eşlik etmesi diyabetik özbakımda zorluklar, yaşam kalitesinde düşüş, işlevsel kayıplar, komplikasyonlar ve sağlık harcamaları ile ilişkilendirilmiştir. Bilişsel davranışçı terapi, motivasyonel görüşme ve müdahaleler gibi hasta merkezli yaklaşımların, stres yönetimi, başa çıkma becerileri eğitimi, aile terapisi ve işbirlikçi vaka yönetiminin bu rahatsızlıkların tedavisinde birincil bakımda yer alması gerektiği belirtilmektedir (Atabay, 2008).

DM'de her hastada bütün mekanizmalar bulunmamakla ve patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte kognitif disfonksiyonun olası temelinde ise; “hiperglisemi ile indüklenen hedef organ hasarı-mikrovasküler hastalık”, “makrovasküler hastalık-serebrovasküler olay”, “insülin direnci”, “hipoglisemi”, “apolipoprotein E tip 4 (Apoε4) allel yokluğu” ve “C-peptid yokluğu”nun neden olduğu patofizyolojik mekanizmaların olduğu ve kognitif disfonksiyonun hem Tip 1 DM, hem Tip 2 DM'de görüldüğü ve retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık gibi DM'ye bağlı çok sayıda komplikasyonlar arasında sayılması gerektiği belirtilmiştir (Elçioğlu, 2019).

2.8. Diabetes Mellitus'un Medikal Tedavisi

Tip 1 DM'de pankreasın β hücrelerinde oluşan otoimmün hasar nedeniyle insülin eksikliği ortaya çıkmakta ve bu nedenle tip 1 DM tedavisinin temeli "insülin replasman tedavisi"nde oluşmaktadır. Öte yandan tip 2 DM potansiyel olarak önlenabilir bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Kilo kaybı ve günlük enerji alımının artırılması insülin direncini azaltmakta ve glukoz toleransını artırmaktadır (Bastaki, 2005). Diyet ve fiziksel aktivitede artış gibi yaşam şekli değişikliklerinin tip 2 DM gelişimini ve ilerlemesini önlemede etkili olduğu belirtilmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi tip 2 DM hastalarının büyük bir bölümünü obez veya fazla kilolu bireyler oluşturmaktadır ve temelinde kilo verme olan fiziksel aktivite artışı ve düşük kalorili diyet (örneğin; düşük doymuş ve trans yağ oranlı ve düşük glisemik indeksli diyet gibi), sigara kullanımının bırakılması, alkol tüketiminin sınırlandırılması gibi yaşam şekli değişikliklerinin tip 2 DM ve özellikle kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesinde oldukça önemli faktörler olduğu belirtilmektedir. Yukarıda verilenlere ek olarak hasta eğitimi, hastaya rehberlik ve psikososyal desteğin de diyabetle mücadelede çok önemli faktörler olduğu belirtilmektedir (Bastaki, 2005; Chaudhury vd., 2017; Yan vd., 2019; Quattrocchi vd., 2020; American Diabetes Association, 2022d). Bununla birlikte ilaç kullanılmayan bu yaklaşımın sürekliliği olmadığı ve tedaviye bağlılığın bu yaklaşımın başarısında önemli payı olduğu unutulmamalıdır. Bu metotların takip edilmesiyle, diyabetin, geri döndürülebilir risk faktörlerinin ve diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişiminin önlenebileceği ve diyabet tedavi masraflarının azaltılarak, bireysel ve toplumsağlık yükünün hafifletilebileceği ve bireyin yaşam kalitesinin korunabileceği veya arttırılabileceği belirtilmiştir (Yan vd., 2019). DM tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıda verilmiştir.

2.8.1. Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar temel olarak "İnsülin ve İnsülin Analogları" ve "Oral Antidiyabetikler ve İnsülin-Dışı Diğer İlaçlar" olarak iki gruba ayrılmaktadır (Kayaalp, 2012). Patofizyolojisinde temel olarak insülin eksikliği olan tip 1 DM tedavisinde, insülin ve insülin analogları kullanılmaktadır (Bastaki, 2005; Deshmukh ve

Jain, 2015). Tip 2 DM tedavisinde ise öncelikle hasta için uygun olan antidiyabetik ilaç ile önce tek ilaçla tedavi planlanmakta (monoterapi), kan glukozu düzeyinin bu ilaçla tedavi ile yeterince düşürülememesi durumunda ise kombinasyon şeklinde antidiyabetik ilaç tedavisi uygulanmaktadır (Moon vd., 2017). Tip 2 DM'nin ilerleyen dönemlerinde pankreas β hücrelerinin periferdeki dokularda insülin direncini kırmak amacıyla aşırı insülin üretmesi ve salgılaması ve bu aşırı üretim ve salgılama sonrası ve glukoz ve lipid toksisitesi sonucu tükenen söz konusu hücrelerde insülin üretiminin ve dolayısıyla vücutta insülin düzeyinin azalması sonucu insülin veya insülin analogları ile tedaviye başlanabilmektedir (Morello, 2011; Kayaalp, 2012; Home vd. 2014; Demir, 2014; Deshmukh ve Jain, 2015).

2.8.1.1 İnsülin

İnsülin; polipeptid yapıda ve yaklaşık olarak 6000 dalton molekül ağırlığında, birbirine iki disülfür (S-S-) köprüsü ile bağlı sırasıyla 21 ve 30 amino asitten oluşan A ve B isimli iki amino asit zincirlerinden oluşan, pankreas langerhans adacıkları β hücrelerinden sentezlenip, salgılanan bir hormondur. İnsülin dolaylı olarak veya doğrudan vücudun bütün dokularını etkilemektedir. Besin olarak alınan amino asitler, lipidler ve glukoz gibi maddelerin hücre zarından hücre içine alınmasını ve depo edilmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda homeostaza katkısı bulunan “antikatabolik” ve “anabolik” bir hormondur. İnsülin hormonu, vücutta hücre dışında glukoz düzeyini baskılayan ve hipoglisemi yapabilen tek hormondur. Ancak İnsüline zıt yönde etki yapan ve plazma glukoz düzeyinin hipoglisemi oluşacak kadar düşmesini engelleyen çok fazla hormon bulunmaktadır. Bu hormonlar “zıt düzenleyici (counter regulatory)” olarak adlandırılmaktadır. Bu hormonlara önem sıralarına göre glukagon, adrenalin, kortizol ve büyüme hormonu örnek olarak verilebilir. Bu zıt-düzenleyicilerin fonksiyonel olarak etkileri çakışabilmektedir. Bir hormonun eksikliğinde diğer hormon onun glisemi üzerindeki etkinliğini üstlenebilmektedir (Kayaalp, 2012).

İnsülinin öncü yapısı olan preproinsülin pankreas β hücre ribozomlarında sentezlenmektedir. Preproinsülin endoplazmik retikuluma girerek mikrozomal enzimler tarafından parçalanmakta ve C peptid ile birleştirilmiş A ve B zincirlerini içeren

proinsülin meydana gelmektedir. Bu önhormon golgi cisimciğinde sekretuar veziküllere alınmakta ve burada biyolojik olarak inaktif C peptit ve iki peptit zincirli (A ve B zincir) insüline dönüştürülmektedir (McPhee vd., 2006). β hücrelerindeki veziküllerde insülin ve C peptidi (az miktarda proinsülinle birlikte) ekimolar miktarda bulunur ve salgılanır. β hücre stimülasyonu ile insülin salgılanması arasındaki kenetlenmeyi Ca^{+2} sağlamaktadır. Siklik AMP (sAMP)'nin ve fosfoinozotid hidrolizi sonucu hücrede oluşan inozitol trifosfat'ın (IP_3 'ün) da bu olaylara katkısı bulunmaktadır. Ca^{+2} hücre içinde kalmadülin ve kalmadüline-bağımlı protein kinaz aracılığı ile insülin veziküllerinin hücrenin içinden membranın iç yüzüne taşınmalarını ve ekzositoza uğramak üzere oraya yapışmalarını sağlamaktadır. β hücrelerinin doğal uyararı alınan besinler ve bunun içinde endüyarlı olduğu uyarıcı glukozdur (Kayaalp, 2012). Glukoz, glukoz transporter 2 (GLUT 2) aracılığıyla pankreasın β hücresine girmekte ve glukokinaz enzimi tarafından glukoz-6-fosfat'a dönüştürülmektedir. Bu aşama insülin salgılanmasının hız kısıtlayıcı basamağını oluşturmaktadır. Metabolize olan glukoz-6-fosfat hücre içi ATP/ADP oranını yükseltmekte ve sonuç olarak ATP'ye duyarlı K^{+} kanalları aktive olmaktadır. Bunun sonucunda depolarize olan β hücrelerinde voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları açılmakta, hücre içi Ca^{+2} seviyeleri artmakta ve ekzositoz ile insülin salgılanmaktadır (Demir, 2014).

İnsülin; glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezlenmesine ve/veya depolanmasına yönelik metabolik reaksiyonları stimüle eden, genelde anabolik bir hormondur. Doğrudan veya dolaylı olarak bütün organların çalışmasını etkilemektedir (Kayaalp, 2012). İnsülinin başlıca metabolik etkileri arasında; hedef hücrelere glukoz girişini ve glukozun vücutta enerji olarak kullanılmasının sağlanması, yağ hücrelerinde serbest yağ asidi oluşumunun (lipoliz) azaltılması, yağ ve karaciğer hücrelerinde trigliseritlerin sentezinin (lipojenez) arttırılması, amino asitlerin hücre içine girişinin arttırılarak protein sentezinin arttırılması, protein yıkımının inhibe edilmesi sayılabilir (Elçioğlu, 2019). İnsülinin bu fizyolojik etkileri hücre membranındaki insülin reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir. İnsülin reseptörü heterotetramerik bir proteindir. Reseptörün, iki transmembran (β), iki hücre dışı (α) olmak üzere alt birimleri bulunmaktadır. α alt birimleri insüline bağlanır. β alt birimleri tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve otofosforilasyonla bir aktivasyon döngüsü oluştururlar. İnsülin

reseptörü aktive olmakta ve bir takım sinyal düzenleyici proteinlerin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Bu fosforile olan proteinlere, tirozin kinaz insülin reseptörü substratı (IRS1-4 ve Gab1) proteinleri örnek olarak verilebilir. Bu sinyal düzenleyiciler yoluyla, hücre içine glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) aracılı glukoz alımı, antiapoptotik etki, protein sentezinin stimülasyonu gibi insülin fonksiyonları kontrol edilmektedir (Demir, 2014).

2.8.1.1.1. İnsülin Türleri, İnsülin Preparatları ve Uygulanmaları

İnsülin'in 1921 tarihindeki keşfine kadar DM için etkin bir tedavi yoktu (Dhatariya, 2019). İnsan insülini ilk olarak 1982'de İngiltere'de piyasaya çıkartılmıştır. İnsan insülini iki yöntemle elde edilmektedir. Bunlardan ilki domuz insülininde insandan farklı olan amino asit rezidüsü değiştirilmek (transpeptidasyon) suretiyle, ikinci yöntem ise DNA rekombinasyonu teknolojisi ile *E. coli* veya maya mantarlarının kültürlerinde A ve B zincirlerinin sentezlenip, daha sonra birleştirilmesi (rekombinant (biyosentetik) insan insülini) yoluyla (Kayaalp, 2012). Dünyada kullanılan bütün insülinlerin % 92-93'ü Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi firmaları tarafından üretildiği belirtilmiştir (Hogerzeil ve Recourt, 2019).

2.8.1.1.2. Regüler ve Modifiye Edilmiş İnsülin Preparatları ve Uygulamaları

İnsülin preparatları yukarıda verildiği biçimde modifiye edilmemiş kısa etkili insülinleri veya etki süresi daha uzun olan modifiye insülinleri içermektedir. Modifiye insülinler, modifiye edilmemiş insülinlerin yapısına başka bir madde katarak ve kristal büyüklüğünü değiştirerek hazırlanmaktadır. Lente insülinler, globin çinko insülin ve protamin çinko insülin bu grupta yer almaktadır. İnsülin maddesi elde edilirken, ilk olarak çinko klorür içeren bir ortamda çöktürülmektedir. Bu işlem sonucunda diğer adı kristal çinko insülin olan kristal regüler insülin elde edilmektedir. Kristaller genellikle heksamerler şeklindedir ve altı insülin molekülü içerirler. Her heksamerde iki çinko iyonu bulunmakta ve bunlar insülin molekülü ile serbest karboksil grubu ve iki imidazol grubundan biri ile bağlanarak koordinasyon kompleksi oluşturmaktadır. Modifiye insülinler “orta veya uzun etki süreli” türler olan, protamin çinko insülin ve lente

insülinlerdir. Çinko, bu kompleksin stabilitesini arttırmakta ve etki süresini daha da uzatmaktadır. İnsülin'in protamin veya globulin ile birleştirilmesi sonucu oluşan kompleksler, geniş bir pH aralığında suda çözünmeyerek, süspansiyon oluşturmaktadır. Süspansiyon şeklindeki bu preparatlar sadece cilt altına uygulanmaktadırlar (Kayaalp, 2012)

2.8.1.1.3. İnsülin Analogları

İnsan insülini molekülünde belirli aminoasitlerin yerine başkalarını yerleştirmek suretiyle yapılan yapı etki araştırmaları sonucunda elde edilmişlerdir. Bu insülinlerden insülin lispro, insülin aspart (bu iki insülin hem i.v. hem s.k. yolla uygulanabilir) ve insülin glulisin (sadece s.k. yolla uygulanır); “kısa etkili analoglar”, insülin glarjin ve insülin detemir “uzun etkili analoglar”dır (Kayaalp, 2012).

2.8.1.1.4. İnsülin Preparatlarının Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması

İnsülin preparatları etki sürelerine göre; kısa etkili, hızlı etkili, orta etkili, uzun etkili ve karışım insülinler olmak üzere beş ana gruba ayrılmaktadır (Sharma vd., 2019). İnsülin preparatlarının etki sürelerine göre ayrıldıkları gruplar arasında; etkinin başlama, devam ve üst sınıra ulaşma süresine farklılıklar bulunmaktadır. Bu süreler hastalar arasında ve ayrıca uygulanan dozun büyüklüğüne, enjeksiyon bölgesine, egzersiz derecesine ve bazen kanda dolaşan anti-insülin antikorların afinitesi ve diğer bazı bilinmeyen faktörlere göre farklılık gösterirler. İnsülin glarjin ve insülin detemir diğerlerine göre daha yeni ve uzun etkili insülinlerdir (Kayaalp, 2012). Bu insülinlerin dışında, yeni ve uzun etkili bir insülin olan “insülin degludek” de DM tedavisinde kullanılmaktadır. İnsülin degludek, düz farmakokinetik profile ve bir dozlama intervalinde (24 saat) glukoz düşürücü etkisinde düşük dalgalanmalara sebep olan uzun yarılanma ömrüne (> 25 saat) sahiptir ve etki süresi çok uzundur (> 42 saat) (Haahr ve Heise, 2014). Karışım insülinler ise, hızlı/orta etkili insülinlerle tedavide hastaya günlük doz uygulama sıklığını azaltarak uygulama kolaylığı sağlaması amacıyla tasarlanmışlardır. İnsanda doğal insülin salgılanmasını taklit etmek için ideal formül; hızlı etkili insülin ve bazal insülin analogu (orta etkili veya uzun etkili insülin) karışımıdır, bazal insülin ile

karışım, bu insülinler yakın zamana kadar başka insülinler ile karıştırılmadığından mümkün değildi, bu nedenle karışım insülinlerde bir parçası protamin olan ve bu şekilde orta etkili insüline dönüşen hızlı etkili insülinler bulunur. En sık kullanılan karışım insülinler; bifazik insan insülini (BHI; % 30 regüler insan insülini ve % 70 protamin regüler insan insülini), bifazik insülin aspart 30 (BIAsp 30; 70 normal/30 protaminlenmiş), bifazik insülin lispro (75 normal/25 protamin ve 50 normal/50 protamin)'dur (Sharma vd., 2019).

2.8.1.1.5. İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri

İnsülin tedavisinin başlıca yan etkileri; insülin tedavisinin en sık görülen yan etkisi olan “hipoglisemi”, alerjik reaksiyon ve uygulama yeri ile ilişkili reaksiyonlar, ödem, lipodistrofi, kilo alma (Sharma vd., 2019; Kayaalp, 2012), görme bozukluğu (presbiyopi), karsinogenez (yakın zamanda insülin glarjinle ilgili meme kanseri riskini arttırabileceğine dair iyi dizayn edilmemiş bazı yayınlar ortaya çıkmış olup, konu aydınlanana kadar özellikle meme kanseri olan kişilerde kullanılmamasının, diğer kişilerde ise çok yüksek dozlara çıkılmamasının (ör. günde 50 ünitenin üzeri) önerilebileceği belirtilmektedir), insülin direnci ve şafak fenomeni (insülin tedavisi altındaki tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde “sabah erken saatlerde ortaya çıkan geçici hiperglisemi durumu”dur. Şafak fenomeni, insüline karşı duyarlılığın sabah 5 ile 8 arasında dokularda azalmasına bağlı olarak gelişmekte ve bu durumda insülin dozunun arttırılması gerekmektedir (Kayaalp, 2012).

2.8.2. Oral Antidiyabetikler ve İnsülin-Dışı Diğer İlaçlar

1. Biguanidler

Metformin; T2DM hastalığının tedavisinde çoğunlukla tercih edilen, oral antidiyabetik ilaç denildiğinde ilk akla gelen, günümüzde kullanılan tek biguaniddir.

Metformin

Bir biguanid türevi olan metformin (Ben Sahravd., 2010), ortalama olarak % 40-60 arasında oral emilim düzeyine sahiptir ve doz arttıkça emilim düzeyi azalmaktadır (Scheen, 1996). Metformin oral olarak alınmakta ve hızlı bir şekilde ince bağırsaklardan emilmektedir. Ayrıca böbrekler tarafından metabolize olmadan atılmaktadır. Hastalar metformin tedavisi sırasında bazı yan etkilerle karşılaşmaktadır. Bu yan etkiler arasında ishal, bulantı, kusma ve mide rahatsızlığı gibi gastrointestinal sistem etkileri yer almaktadır (Marathe vd., 2000). Metformin diyabet hastalığının tedavisi dışında başka hastalıklar içinde yararlı etkilere sahiptir. Yararlı etkilere sahip olduğu bu hastalıklar arasında polikistik over sendromu, diyabetik komplikasyonlar, kardiyovasküler risk faktörleri ve kanser bulunmaktadır (Hundal ve Inzucchi, 2003). Ayrıca metforminin oksidatif stres ve DNA hasarı üzerinde de azaltıcı etkilerinin olduğu ifade edilmektedir (Kanigür-Sultuybek vd., 2007; Nafisa vd., 2018).

Metforminin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri

Metformin üzerine yapılan çalışmalarda hepatik glukoneogenezi azalttığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmalar hayvanlardan alınmış perfüze karaciğer ve hepatositlerde yapılmıştır. Metforminin, bir dizi substrattan glukoneogenezi azaltmak için doğrudan karaciğer üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu substratlar arasında alanin, piruvat, laktat, gliserol ve glutamin bulunmaktadır. Ayrıca, ortamda insülin olduğunda, metforminin tedavi edici konsantrasyonlarının glukoneogenezi baskıladığı bildirilmiştir. Böylece metforminin insülin ile sinerjik bir etki içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Bu etki, glukoz konsantrasyonları yüksek olduğunda artmaktadır. Bu durumda metformin, glukagonun glukoneojenik etkisini de bastırmaktadır (Yu vd., 1994; Rena vd., 2017; Lv ve Guo, 2020).

2. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler, pankreasta insülin salgısını artırarak kan şekerini düşürürler. Bu işlevini KATP kanallarını bloke etme yetenekleriyle gerçekleştirirler. Ayrıca karaciğerde

glukoneogenezi sınırlı tutarlar. Bunların yanı sıra, lipidlerin yağ asitlerine parçalanmasını ve karaciğerde insülin klerensini de azaltırlar (MacDonald, 1990). Birinci kuşak sülfonilürelerde etken maddeler klorpropamid ve tolbutamid; ikinci ve üçüncü kuşak sülfonilürelerde ise glipizid (glidiazinamid), glibenklamid (gliburid), gliklazid ve glimepiriddir (Chaudhury vd., 2017).

3. Meglitinidler

Mitiglinid, nateglinid ve repaglinid gibi türleri bulunan Meglitinidler T2DM tedavisi için 1997'de onaylanmıştır. Sülfonilüre olmayan sekretagoglar olarak geçmektedirler. Meglitinidler, sülfonilürelerle aynı mekanizmayı paylaşmakta, ayrıca pankreasın beta hücrelerindeki sülfonilüre reseptörüne de bağlanmaktadır. Ancak sülfonilürelerle kıyaslandığında reseptöre bağlanmaları daha zayıftır. Bu nedenle, kısa etkili insülin sekretagogları olarak kabul edilmekte ve uygulanmalarında esneklik görülmektedir (Chaudhury vd., 2017).

4. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar da biguanidlere benzer şekilde, insülinin etkisini iyileştirirler. Tiazolidindionlar çok çeşitli etken maddeler içermektedir. Ancak yan etkiler nedeniyle sadece pioglitazon ve rosiglitazon içeren türevleri kullanılmaktadır. Tiazolidindionlar, kas, yağ ve karaciğer gibi birçok dokuda glukoz alımını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca tiazolidindionlar PPAR'ın (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) agonistleridir. Etki mekanizmaları arasında beta hücre fonksiyonunun ve bütünlüğünün korunması, serbest yağ asidi birikiminin azalması, inflamatuvar sitokinlerin azalması ve adiponektin düzeylerinin yükselmesi yer almaktadır (Chaudhury vd., 2017).

5. SGLT-2 İnhibitörleri

Sodyum-glukoz kotransporter inhibitörleri, glukozürik ajanlar sınıfında yer almaktadır. Bu grupta empagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin ve dapagliflozin etken maddeleri yer almaktadır. SGLT-2 inhibitörleri, SGLT-2'yi inhibe etme yeteneği sayesinde

proksimal renal tübülde glukoz reabsorpsiyonunu bloke ederek insüliniden bağımsız bir şekilde glukoz seviyelerinde düşüş sağlarlar (Riser Taylor ve Harris, 2013).

6. Amilin Analogları

Amilin nöroendokrin bir hormondur. İnsülin ile birlikte pankreasda bulunan beta salgılanmaktadır. Amilin özellikle tokluk hiperglisemisine karşı etki göstermektedir. Bu grup içerisinde Pramlintid (Similin) etken maddesi içeren ilaçlar bulunmakta ve her iki DM hastalığında da kullanılmaktadır (Riser Taylor ve Harris, 2013).

7. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar barsaktan glukoz emilimini geciktirerek etkilerini göstermektedirler. Miglitol ve akarboz etken maddesi içeren ilaçlar bu gruba yer almaktadır. Alfa glukozidaz inhibitörleri, ince bağırsaktaki alfa glukozidaz enzimini geri dönüşümlü inhibe etmekte ve karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirmektedir. Bunun bir sonucu olarak da tokluk glukoz ve insülin düzeylerini düşürmektedirler (Çubuk ve İnce, 2015).

8. İncretin Mimetikleri

İncretinler insülin salgılatıcı ve çok kısa etkili, yarılanma ömürleri çok kısa (birkaç dakika olan) barsak hormonlarıdır (iki ana incretin; glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozu bağımlı insülinotropik peptid (GİP)'dir). İncretinler kan dolaşımı içine salgılandıktan kısa bir süre sonra dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından hızlı bir biçimde inaktivasyona uğrarlar. Bu özellikleri nedeniyle incretine bağlı olarak geliştirilen farmakolojik stratejide, birincisi incretin benzeri ama yarılanma ömrü daha uzun ilaçlar (GLP-1 agonistleri) ve ikincisi incretinlerin etki sürelerini uzatmak için onları hızla yıkan DPP-4 enzimini inhibe etmek (DPP-4 inhibitörleri) olmak üzere iki amaç hedeflenmiştir (Kayaalp, 2012; Okur vd., 2017). GLP-1 ve GİP pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını stimüle eder, GLP-1 ayrıca pankreas α hücrelerinden glukagon salgılanmasını azaltır. Bu etkiler birlikte; tip 2 DM'si olan

kişilerde glisemik kontrolün düzelmesine katkıda bulunur. DPP-4 inhibitörleri; inkretinlerin DPP-4 enzimi ile hızlı bir biçimde vücutta yıkılarak inaktive edilmelerini engellemek suretiyle inkretinlerin etkinliğini artırarak etkilerini gösterir. DPP-4 inhibitörlerine bağlı olarak fazla yan etki bildirimi yoktur ve düşük hipoglisemi riski gösterirler ve ağırlık üzerine belirgin bir etkileri yoktur. GLP-1 analogları HbA1c değerleri üzerine DPP-4 inhibitörlerine göre daha iyi düşme sağlar ve kilo kaybını stimüle ederler. Bununla birlikte endotel disfonksiyonlarını ve lipid profilini düzeltirler ve kan basıncını düşürücü etkileri de bulunmaktadır. İnkretin temelli tedavilerin; uyku, inflamasyon (reaktif protein düzeylerini düşürerek), merkezi sinir sistemi, karaciğer ve kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (Tan vd., 2019). Klinik çalışmalarla GLP-1 agonistlerinin tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler yararlar sağladığı ve kardiyovasküler olayları azalttığının gösterildiği belirtilmektedir (Yehya ve Sadhu, 2018).

GLP-1 Agonistleri: Eksenatid, Liraglutid

DPP-4 İnhibitörleri: Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin (Elçioğlu, 2019).

2.8.3. Diyabet Tedavisinde Tarçın Kullanımı

Tarçın (*Cinnamomum spp*)

Cinnamomum spp, Lauraceae familyasında bulunan bir bitkidir. Bu bitki çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. *Cinnamomum spp* cinsi; orta yada küçük boyutta ağaç şeklindedir. Kabukları kalın ve pürüzsüzdür ve hoş aromasıyla bilinmektedir. *Cinnamomum spp* cinsi 250'yi aşkın türe sahiptir. Bu türler daha çok, Batı Afrika, Hindistan, Çin ve Güney Asya ülkelerinin tropikal ve subtropikal bölgelerinde yetişmektedir (Syaida ve Yusof, 2012)

Tarçın yapısındaki sekonder metabolitler

Cinnamomum spp. cinsinde oldukça çok miktarda sekonder metabolit tipi bulunmaktadır. Bu metabolitler cinsin kendisi tarafından üretilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda flavanoidler, eugenoller, protoantosiyanidinler, sinnamaldehitler, terpenoidler ve alkaloidler tarçın türlerinde bulunan en yaygın sekonder metabolitlerdir. Bunlar arasında en yaygın bulunanı fenilpropanoid tipi olan sinnamaldehitdir. Sıklıkla gövde kabuğu yağı ve kök kabuğunda bulunmaktadır. *Cinnamomum zeylanicum* % 75 oranında sinnamaldehit içermektedir. Bu özelliği sayesinde oldukça güzel bir lezzet ve aromaya sahiptir.

Sinnamaldehytin kaynama derecesi 246 °C'dir. Oda sıcaklığında sarı renkli bir sıvıdır ve yağimsı şekilde bulunur. Çoğunlukla mum kokusu veya tatlandırma maddesi olarak kullanılmaktadır. Bunların dışında farklı biyolojik aktiviteleri de tespit edilmiştir. Özellikle antiviral, antioksidan, antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Bu etkileri dışında sinnamaldehitin kan şekeri üzerinede düşürücü etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Syaida ve Yusof, 2012).



Şekil 2.1. *Cinnamomum zeylanicum*

Ayrıca tarçın kabuğu trans-sinnamaldehyt olarak isimlendirilen farklı bir fonksiyonel grup içermektedir. Tarçın kabuğu esansiyel yağ içeriğinin yaklaşık % 60-90'nını oluşturmaktadır.

Sinnamaldehytin özellikle yağ bozuklukları, diyabet ve diyabetin tetiklediği hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir. Tarçının dolayısıyla trans-sinnamaldehytin

diyabetik hastalarda tedavi amaçlı kullanımı için bazı klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda tarçının Tip 2 diyabet hastalığı üzerindeki etkisi test edilmesi planlanmıştır. Çalışmalar sonucunda sinnamaldehitin obez fare modellerindeki insülin duyarlılığını artırdığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte sinnamaldehitin Alzheimer hastalığına da etki ettiği görülmüştür. Bu etkinin bir sonucu olarak sinnamaldehit β -amyloidoligomerizasyonunu azaltmış ve kültürel serebral granül hücrelerindeki glutamatla indüklenmesini engellemiştir. Yapılan farklı çalışmalar sonucunda, sinnamaldehitin yüksek etnofarmasötik özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca diyabet de dahil birçok biyolojik ve farmakolojik etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, sinnamaldehitin diyabet indüklemesindeki nörodavranış ve norökimyası henüz açıklanamamıştır (Jawale vd., 2016).

Tarçının Kan Şekeri Üzerine Etkisi

Tarçının yapısında bulunan metil hidroksi kalkon polimeri (MHKP) ile bağlantılı olarak kan glukoz düzeyini azalttığı saptanmıştır. Bu maddenin insüline benzeyen etkiler gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, MHKP'nin anti-bakteriyel, anti-fungal ve kolesterol miktarını düşürücü etkileri bulunmaktadır (Khan vd., 2003; Lopez vd., 2005).

Tarçın polifenollerinin insülin benzeri etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Sangal, 2011). Tarçının insülinin etkisini güçlendirmeye sebep olduğu ve insülin direncini azalttığı ifade edilmektedir (Khan vd., 1990). Tarçının yapısında bulunan etken maddelerin insülin reseptörlerinin uyarılmalarını arttırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (Anderson vd., 2004). Yapılan çalışmalarda, tarçının insülin direncini ayarladığı ve tirozin fosforilasyonunu arttırıp fosfataza bağlı insülin reseptör inaktivasyonunu azaltarak insülin sinyalizasyonunu düzelttiği saptanmıştır (Yeşilada, 2012).

Yapılan çalışmalarda, tarçının açlık kan şekerini % 18-30 oranlarında düşürebileceğinin görülmesiyle kullanımına olan ilgi artmıştır. Tip 2 diyabetli hastalar ile yapılmış plasebo kontrollü bir çalışmada, diyabetli bireylere 40 gün boyunca 1, 3 veya 6 gr tarçın tozu verilmiş, daha sonra 20 gün boyunca bireyler arınma dönemine alınmıştır. Analizler sonucunda 1, 3 veya 6 gr tarçın ile tedavi edilen diyabetik bireylerin ortalama açlık serum glukoz düzeylerinin % 18-29 oranında düştüğü fakat plasebo grubunda bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (Khan vd., 2003).

Tarçının anti-diyabetik etkisi araştırıldığı çalışmada tarçın ekstraktları farklı dozlarda (50, 100, 150 ve 200 mg/kg) 6 hafta boyunca farelere ağızdan verilmiştir. Kan glukozunun 200 mg/kg tarçın alan grupta kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde düştüğü görülmüştür (Kim vd., 2005).

Tarçının glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerini azalttığı belirlen (Güleşçi, 2006) ve açlık kan glukoz seviyelerinde azalma sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Mange vd., 2006). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda günde 6 gr tarçın tüketilmesi ile tokluk kan glukozunun azaldığı saptanmış (Hlebowicz vd., 2007) ve tarçının açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin (HbA1c) üzerine ve dolayısıyla tip 2 diyabette olumlu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Khadem vd., 2010). Kan şekerinin yanı sıra, tip 2 diyabetik hastaların günde 1, 3 veya 6 gr tarçın ihtiva edecek şekilde beslenmelerinin trigliserit ile total kolesterolün düşmesini sağladığı da ifade edilmiştir (Khan vd., 2003). Tarçın ile yapılan çok sayıda çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi yapıldığında elde edilen bulgular ışığında, kullanılacak tarçın tipinin belirlenmesi, kullanılan miktarı ve süresinin önemine vurgu yapılmıştır. Olumlu sonuç gözlenen çalışmaların tümü Çin tarçını ile ilgilidir. Kullanılan miktar ve sürenin önemli olduğu, asgari etki için günde en az 1-2 gram Çin tarçınının 1-2 ay kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Tarçının kan şekeri normal olan bireylerde kan şekeri üzerinde herhangi bir etkisinin görülmediği, sadece tip 2 diyabetikler ve prediyabetiklerde etkili olduğu saptanmıştır (Paul vd., 2011).

Yüksek miktarlarda Çin tarçını kullanıldığında, içinde bulunan kumarinlerin nasıl bir yan etki yapabileceği konusunda endişeler bulunmaktadır (Yeşilada, 2012). Her bitkisel ilaçta olduğu gibi tarçının da uygun saklama koşullarında saklanması, kontamine olmamasına dikkat edilmelidir (Gürson ve Özçelikay, 2005).

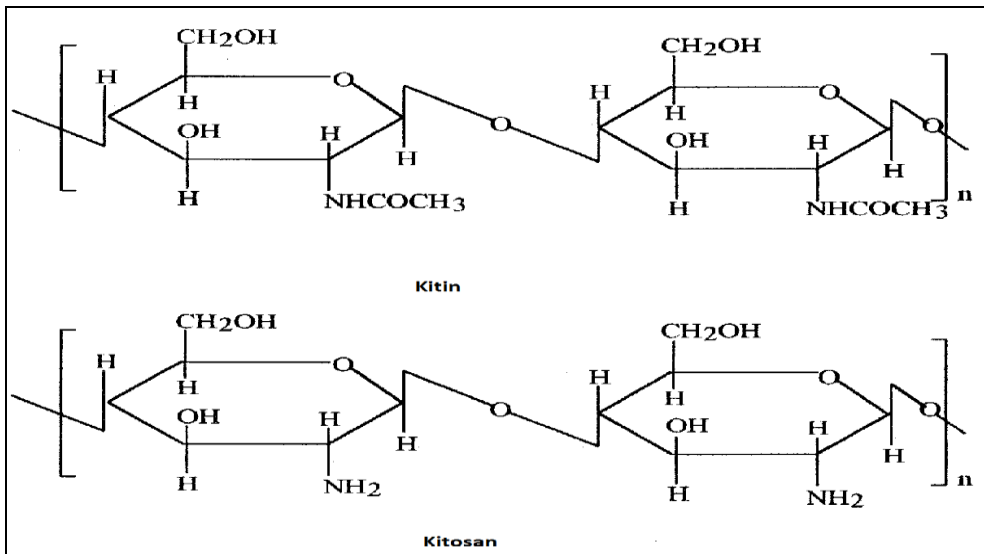
Tarçın kumarin içermesinden dolayı antikoagülan ve antiplatelet ilaçlarla etkileşebilmektedir (Aslan ve Orhan, 2010). Ayrıca gebelik sürecinde, emzirme döneminde ve küçük çocuklarda kullanılmasına dikkat edilmelidir (Stuart, 2005; Skidmore Roth, 2003). Yapılan çalışmalarda tarçın kullanımının genel olarak herhangi bir yan etkisi olmadığı ifade edilmektedir (Zahmatkesh vd., 2010; Naas ve Moher,

2009; Campbell vd., 2008; Dugoua vd., 2007). Özellikle diyabet ilacı kullanan hastalarda tarçının dozu mutlaka doktor tavsiyesiyle yapılmalıdır (Stuart, 2005).

2.9. Kitin ve Kitosan

Böcekler ve kabuklular gibi omurgasız hayvanlarda destek materyali olarak kullanılan Kitin, yaygın olarak bulunan doğal bir mukopolisakkarittir. Kitin, $\beta(1\rightarrow4)$ bağlarıyla bağlı 2-deoksi-D-glukopiranoz rezidularının homopolimerinden oluşmuştur (Kumar, 2000; Jayakumar vd., 2007). İlk olarak 1884 yılında tanımlanmıştır. Kitin, büyük oranda yaşayan canlı organizmalardan sentezlenmektedir. Dünya üzerinde selülozdan sonra en çok bulunan polimer olarak bilinmektedir. Kitin, mantarların, maya ve eklem bacaklıların, hücre duvarlarında yapısal bileşenler oluşturmaktadır. Bu yapısal bileşenler sıralı kristal mikrofibriller şeklindedir (Rinaudo, 2006).

Kitosan, bir biyopolimerdir. Molekül ağırlığı 100.000 ile 1,2 milyon Da arasında değişmektedir. % 70'den fazla bir oranda deasetilasyon derecesine sahiptir. Kitosan, organik ve mineral asitlerinin sulu çözeltilerinde çözünebilmektedir. Kitosanın antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin oldukça iyi olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipokolesterolemik ve antitümör özellikleride bulunmaktadır. Bunların yanısıra iyi bir çelatlama ajanı olarak da ifade edilmektedir (Kurt ve Zorba, 2005). Kitin ve kitosanın molekül yapıları Şekil 2.2.'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Kitin ve kitosanın molekül yapıları (Kumar, 2000).

Günümüz polimerlerinin çoğunluğu sentetik yapıdadır. Doğal polimerlere örnek olarak kitin, kitosan, selüloz verilmektedir. Sentetik polimerlerle doğal polimerler kıyaslandığında, sentetik polimerlerin biyouyumluluk ve biyoçözünürlükleri daha kısıtlı kalmaktadır. Bu nedenle de kitin ve kitosan gibi doğal polimerlerin fonksiyonel materyal olmaya daha elverişli olduğu bildirilmektedir. Çünkü bu doğal polimerlerin biyouyumluluk ve biyoçözünürlükleri mükemmeldir, toksik değildirler ve adsorbsiyon gibi kusursuz özellikleri bulunmaktadır (Kumar, 2000; Jayakumar vd., 2007). Kitosan organik asitlerde çözünmektedir. Kitin ve kitosan türevlerinin aktif olarak kullanıldığı bir çok alan bulunmaktadır. Kullanıldığı bu alanlar arasında kozmetik, gıda endüstrisi, ziraat, suların arıtılması ve biyomedikal alanlar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra özellikle kitosan doku mühendisliği alanında da kullanılmaktadır. Doku mühendisliği uygulamalarında yara iyileştirici, antibakteriyel ve immünolojik aktiviteler göstermektedir (Jayakumar vd., 2007).

Kitosan $pK=6,2-6,8$ olan polikatyonik bir bileşiktir. Bu özellik doğal olarak sadece kitosanda bulunmaktadır. Bununla birlikte kitosan yağ asitleri, proteinler, safra asitleri, fosfolipidler ve anyonik polisakkaritler gibi negatif yüklü maddelerle kolayca etkileşime girebilmektedir (Helander vd., 2001; No vd., 2002; Agulló vd., 2003; Joerger vd., 2009).

Kitin ve kitosanın molekül yapıları birbirine oldukça benzerdir. Ancak, kimyasal özellikleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Kitin, kimyasal olarak daha yüksek stabiliteye sahiptir. Bunun en önemli nedeni, yapısında bulunan molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları veya hidrofobik interaksiyonlardır. Ayrıca kitin, kitosandan daha fazla kristalizasyona sahiptir. Bu durumda, kitinin çeşitli uygulamalarda daha az reaktif olmasına neden olmaktadır. Kitin ve kitosan gibi katkı maddelerinin gıda uygulamalarında en önemli özelliklerinden biri de çözünürlükleridir. Kitosanın çözünürlük oranı daha yüksektir. Çünkü zincir boyunca çok sayıda katyonik kısmı vardır, bu durumda hem elektrostatik itme derecesini hem de polariteyi artırarak çözünürlük oranını artırmaktadır. Kitosanı kitinden ayıran en önemli farklardan birisi bu çözünürlük derecesidir. Kitinin ise çözünürlüğü sınırlıdır. Ayrıca çözücü konusunda da seçici davranmaktadır. Ancak kitosanın laktik asit, asetik asit ve formik asit gibi çok

sayıda sulu asit çözeltisinde çözünebilmesi, gıdalarda kitine kıyasla daha çok tercih edilmesini sağlamaktadır (Kurt ve Zorba, 2005).

Kitosan ve oligomerleri özellikle antioksidan, hücre yenileyici ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle de bu bileşikler ilaç ve gıda sanayinde sıklıkla kullanılmaktadır (Joerger vd., 2009). Ayrıca kitosan gıda uygulamalarında potansiyel bir doğal koruyucudur (Helander vd., 2001; Kanatt vd., 2004). Antimikrobiyal bir ajan olarak bakteriyosidal ve fungosidal etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerinde dolayı gıda proseslerinde oldukça sık kullanılmaktadır. Kullanım alanları arasında oksidasyonun önlenmesi, atık duruma gelen suyun içerisindeki materyalin geri kazanılması, reolojik ve emülsifikasyon özelliklerinin geliştirilmesi, enkapsülasyon ve enzim mobilizasyonunun geliştirilmesi, meyve sularının asiditesinin kontrolü ve durultulması gibi pek çok farklı alan bulunmaktadır (Shahidi vd., 1999; Rungsardthong vd., 2006). İnsan sağlığı açısından bakıldığında da oldukça yararlı etkilere sahiptir. Bu etkiler arasında toksik olmaması, doğal olması, serum kolesterol düzeyini azaltması ve tümör oluşumunu engellemesi yer almaktadır (Kurt ve Zorba, 2005).

Kitosanın kimyasal modifikasyonlarının farklı yönlerini vurgulayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kitosanın amino grupları oldukça işlevseldir. Bu işlevsellik kitosanın, aldehit ve ketonlarla reaksiyona girebilme, asetilasyon, doku değişimi, metallerle çelat oluşturma ve kuaternerleşme gibi reaksiyonlara girebilmesine imkan sağlamaktadır. Ayrıca sahip olduğu bazı özellikler sayesinde çok çeşitli ürünlerin geliştirilmesinde de önemli roller oynamaktadır. Kitosanın sahip olduğu bu önemli özellikler arasında, toksik ve alerjik olmayışı, antifungal, antiviral, antibakteriyel, antiülser ve antiasit özellikleri, biyoçözünürlük ve biyouyumluluk gibi etkenler önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte hidroksil gruplarının işlevselliği kitosanın, Oasetilasyon, polar atomlarla hidrojen bağı kurabilme, doku değişimi gibi çeşitli reaksiyonlara girebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca kitin zor ve çözünmezdir. Bu durum kitosanın daha da önem kazanmasına yol açmıştır. Ayrıca kitosan oldukça uyumlu bir molekül yapısına sahiptir. Bu özelliği sayesinde de kitosan üstün özellikli ve fonksiyonel bir molekül olarak kabul edilmektedir (Pillai vd., 2009).

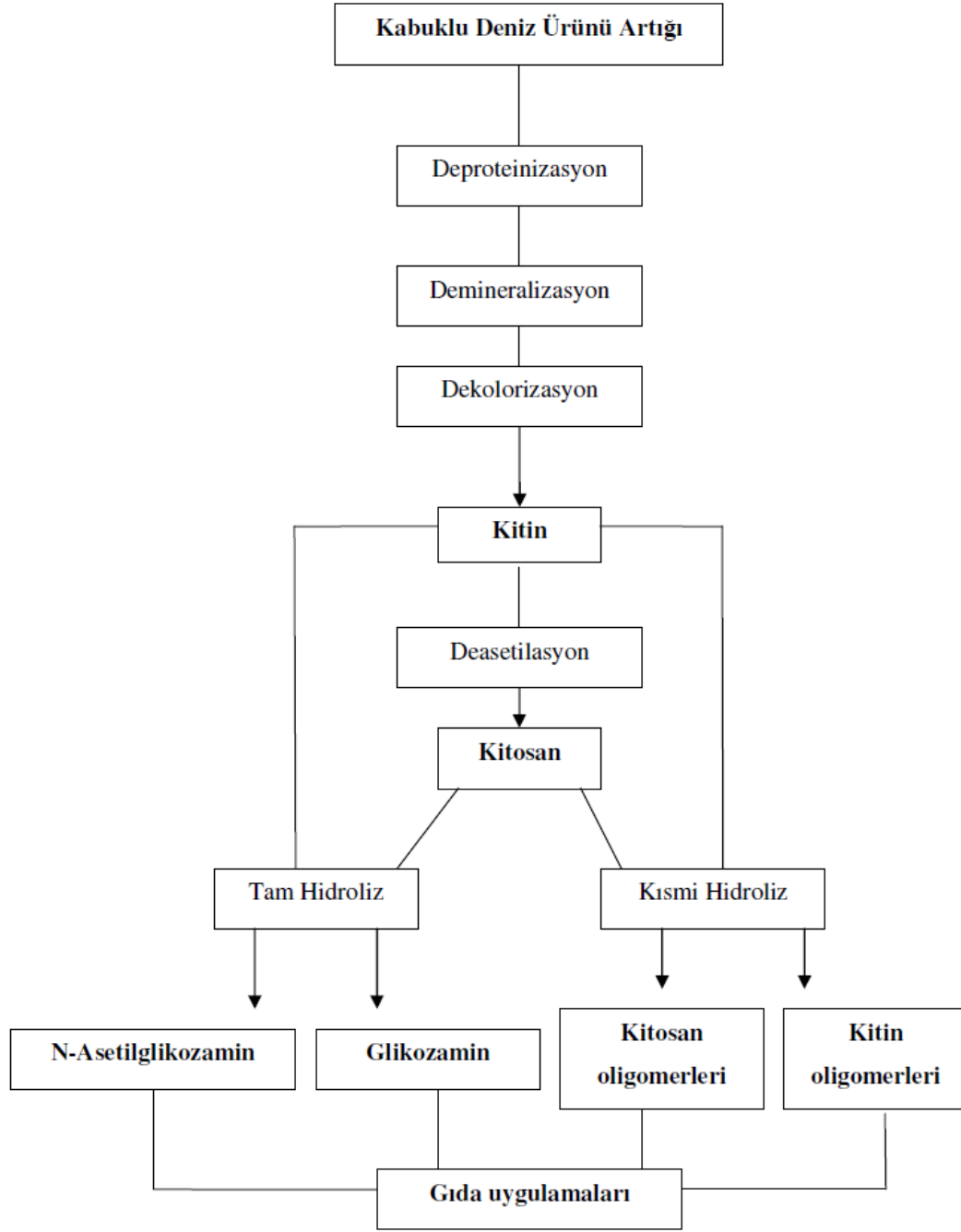
Kitin ve kitosanın, besinsel etki mekanizması diyet liflerine benzemektedir. Bu durumda bu iki yapının "diyet lif benzeri" olarak tanımlanmasına yol açmıştır, ancak kitin ve kitosan klasik liflerden farklılık göstermektedir (Kurt ve Zorba, 2005). Kitosan ilk olarak midede çözünmekte, intragastrik yağ damlacıkları ile emülsiyon oluşturmakta, pH 6,5-6,8'de ince bağırsakta çökmeye başlamakta ve bağırsaklarda jel oluşturmaktadır. Bu oluşan polisakkarit matriks içerisinde kolesterol ve lipitleri tutarak dışkıyla birlikte uzaklaşmasını sağlamaktadır (Shahidi vd., 1999). Ayrıca, kitosan plazma kolesterol seviyesinin düşürülmesinde de potansiyel bir rol oynamaktadır. Bu rol askorbik asitin, kitosanın bağırsaklarda jel oluşturma yeteneğini artırması nedeniyle oluşmaktadır. Kitosan gıdalarda kullanıldığında HDL-kolesterol seviyesini artırmakta, trigliserid ve plazma kolesterol seviyesini düşürmektedir. Ancak, kitosanın yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) ve bazı minerallerin bağırsaklarda emilimini azalttığı bildirilmektedir (Kurt ve Zorba, 2005). Daha öncede farklı çalışmalarda gösterildiği gibi kitin ve kitosan oligomerlerinin tümör oluşumunu engelleyebildiği de ifade edilmektedir (No vd., 2002).

Kitin ve kitosan eldesi

Doğada yıllık yaklaşık 10 milyar ton kitinin sentezlendiği tahmin edilmektedir. Kitinin ana kaynakları arasında ilk sırada (kurumaddede % olarak) karides, yengeç gibi kabuklular (% 58-85) gelmektedir. Kabukluları; % 20-60 oranıyla böcekler, % 3-26 oranıyla yumuşakçalar ve % 20-28 oranıyla da kafadan bacaklılar takip etmektedir. Kafadan bacaklı kitin kaynakları arasında halkalı solucanlar, mürekkep balıkları ve ahtapotlar yer almaktadır. Protozoolar ve selentereler de çok az miktarda (% 3-30) kitin içermektedir. Benzer şekilde denizyosunları da düşük miktarlarda kitin içermekte ve % 45 kitin içerikleriyle mantarlarda kaynaklar arasında yer almaktadır.

Kitin ve kitosanın kaynağını büyük ölçüde eklem bacaklıların kabuk artıkları oluşturmaktadır. Bu kabuk artıkları zengin kitin içeriklerine sahiptir. Kabuklu deniz ürünü artıklarından, kitin, kitosan ile bunların oligomerleri ve monomerlerinin hazırlanması Şekil 2.3'de gösterilmektedir. Eklem bacaklılardan kitinin izole edilmesi yöntemi üç basamaktan oluşmaktadır. Bu basamaklar deproteinizasyon,

demineralizasyon ve dekolorizasyon olarak adlandırılmaktadır. Bu işlemlerin arkasından ürünleri elde etmek için deasetilasyon işlemi yapılmaktadır. Deproteinizasyon aşamasında, proteinlerin uzaklaştırılması amacıyla, hafif NaOH veya KOH (% 1-10, w/v) bulunan bir ortamda 30 dakika ile 12 saat arasında bir sürede ve 30-100°C'de işlem yapılmalıdır. Karides ve yengeçlerden proteinleri uzaklaştırmak için en uygun metot 1:20 (w/v) alkali çözücüde, 90°C'de 1-2 saat % 1-2 KOH muamelesi olarak bildirilmektedir. Bu işlemin arkasından, seyreltik asitler yardımıyla kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve diğer mineraller ayrıştırılmaktadır. Son olarak, konsantre alkali çözücülerde (NaOH veya KOH) kitinin asetil grupları uzaklaştırılarak kitosan elde edilmektedir. Ancak işlemlerde kullanılan Sodyum Hidroksit (NaOH) miktarının fazla olması, hem çevresel hem de ekonomik açıdan kaygı yaratmaktadır. Bu durumun bir sonucu olarak da, alternatif yöntemlerin araştırılması ihtiyacı doğmuştur. Bu alternatif yöntemlerde kullanılan NaOH oranı yarı yarıya düşürülmektedir. İşlem basamaklarında kitin, 1:5 oranında (w/w) toz NaOH ile karıştırılmakta ve 180°C'de ekstrüzyonu yapılmaktadır. Böylece geleneksel yöntemle kıyaslandığında daha az NaOH kullanılarak, daha yüksek çözünürlük ve deasetilasyon derecesine sahip kitosan elde edilebilmektedir. Böcek ve mantarlardan da kitin ve kitosan elde edilebilmektedir. Ancak bu kaynak deniz kabuklularının gerisinde kalmaktadır. Ayrıca mantar ve böceklerde kitin ve kitosan elde etmek oldukça pahalı bir yöntemdir. Yinede bu kaynaklardan elde edilen kitosan yüksek kalitede olduğu için bazı özel biyouygulamalarda kullanılmaktadır (Baouche vd., 2014).



Şekil 2.3. Kabuklu deniz ürünü artıklarından kitin-kitosan oligomerleri ve monomerlerinin hazırlanması (Shahidi vd., 1999).

2.10. Diabetes Mellitus Hayvan Deneyi Modelleri

2.10.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Hayvan Deneyi Modelleri

Tip 1 DM'de en sık kullanılan hayvan deneyi modelleri “kimyasalla indüklenen”, “spontan”, “transgenik” ve “virüsle indüklenen” modeller olarak dört ana grupta toplanabilir. Transgenik modellerde Akita fareleri, HLA-A 02:01-transgenik NOD fareleri, knock-out/in homozigot/heterzigot modeller (IR, IRS, GK, PPAARg, GLUT4) kullanılmaktadır. Virüsle indüklenen modellerde ise Koksaki B virüsü, Encephalomyocarditis virüsü, Kilham rat virüsü vb. virüslerden yararlanılmaktadır (Yarat, 2021). En çok kullanılan spontan otoimmün deney hayvanları nonobez diyabetik (NOD) fare ve diyabete yatkın biyo-üretim (BB) sıçan, Komeda diyabete yatkın (KDP) sıçan, The Long Evans Tokushima Lean (LETL) sıçan ve LEW-iddm sıçandır (Kottaisamy vd., 2021). Spontan diyabetik hayvanlarda gelişen DM otoimmün şekilde olması nedeniyle insanlarda görülen Tip 1 DM'ye benzer özellikler sergilemesine rağmen hayvanların doğumlarından sonra diyabet çizelgesinin gelişmesi için zamana ihtiyaç duyulması, diğer otoimmün patolojilerin de eşlik edebilmesi ve pahalı olması gibi kısıtlılıklara sahiptir. Kimyasal maddelerle diyabetin indüklenmesi ise hem kısa süre almaktadır hem de maliyeti düşüktür (Demir, 2014). Bu amaçla deney hayvanlarında sıklıkla kullanılan kimyasal ajanlar; pankreas β hücreleri üzerinde harabiyete neden olan streptozotosin ve alloksandır (Yarat, 2021; Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Bu amaçla; alloksan erişkin fare ve sıçanlarda 40-65 mg/kg i.v. tek doz, streptozotosin erişkin sıçanlarda 35-80 mg/kg tek doz i.v., i.p. veya s.c. olarak uygulanmaktadır (Kurçer ve Karaoğlu, 2012).

2.10.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Hayvan Deneyi Modelleri

Tip 2 DM'de en sık kullanılan hayvan deneyi modelleri; “spontan”, “cerrahi yöntemle”, “diyetle”, “hormonlarla”, “anne karnında malnütrisyonla”, “transgenik” ve “kimyasalla” indüklenen modeller olmak üzere yedi ana grupta toplanabilir. Cerrahi yöntemlerde pankreatektomi, hipotalamik lezyon gibi yöntemler uygulanırken, hormonlarla indüklenen tip 2 DM'de glukagon ve glukokortikoidler gibi insülin karşıtı hormonların

yüksek dozları, hiperinsülinemiye uzun süreli maruziyet ve benzerleri gibi uygulamalar kullanılmaktadır. Bununla birlikte 47 sıçanlarda fetal ve neonatal periyotlarda protein malnütrisyonu “anne karnında malnütrisyon” yöntemiyle, “transgenik” modellerde ise hIAPP (human islet amyloid polypeptide (insan adacık amiloid polipeptidi)) fareleri, Akita fareleri, “spontan” modellerde ise ağır hiperglisemili (db/db fare, Rhesus maymunu, çöl kemirgenleri), orta derecede hiperglisemili (ob/ob fareler ve diğer obez fareler) deneysel olarak Tip 2 DM modeli çalışmak amacıyla kullanılmaktadır (Yarat, 2021). Yukarıda da belirtildiği gibi Tip 1 DM modeli olarak kullanılanlara benzer şekilde tip 2 DM için de spontan diyabetik hayvan soyları söz konusudur ve bu soylarda tip 2 DM fizyopatogenezinde rol oynayan periferik insülin direnci ve bozulmuş insülin salgılanması gözlemlendiği belirtilmektedir (Demir, 2014). Bununla birlikte yüksek kalorili veya yüksek yağlı diyet uygulanması ve/veya kimyasal ajanların uygulanması yoluyla tip 2 DM modeli oluşturulması son yıllarda en sık rastlanılan yöntemlerdendir (Srinivasan ve Ramarao, 2007; Premilovac vd., 2017; Balbaa vd., 2017; Stephen Irudayaraj vd., 2017). Bu yöntemde kullanılan diyet (gerek içeriği gerekse süresi bakımından) ve kimyasal ajan ve dozu, hayvan türüne, yaşına ve araştırmacıya göre değişmekte olup, tam olarak standardize tek bir yöntem bulunmamaktadır. (Kurçer ve Karaoğlu, 2012).

2.10.3. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturmak Amacıyla STZ Kullanımı ve Bu Kimyasal Ajanın Etki Mekanizması

Streptozotosin (STZ) ve alloksan deneysel diyabet modeli çalışmak amacıyla en yaygın kullanılan kimyasal ajanlardır. Bu ajanlar; pankreas bezi langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde harabiyet oluşturarak, hiperglisemik ve hipoinsülinemik duruma neden olurlar ve bu ajanların subkütan (s.c.), intraperitoneal (i.p.) veya intravenöz (i.v.) gibi parenteral yollarla verilmesi yoluyla diyabet oluşturulabilir (Yarat, 2021; Erbaş, 2015). Alloksan (2, 4, 5, 6-tetraoksiprimidin; 2, 4, 5, 6-pirimidintetron); ürik asit türevi antineoplastik bir ajandır. Toksik etkisi özellikle pankreas β hücrelerine özgüdür. Alloksan ve indirgenme ürünü olan diyalürik asit, hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi serbest radikallere dönüşür ve bu serbest radikaller pankreas β adacıklarında şiddetli kalsiyum yükselmesine neden olarak, adacık üzerinde toksisite

oluştururlar (Erbaş, 2015). Glukozla uyarılan insülin salgılanmasını inhibe eder; yüksek dozlarda ise β hücrelerinde nekroz yapar. Alloksan glukoz taşıma mekanizması ve glukoreseptörler üzerinden etkilidir ve bu etkileri beslenme ile alınan şekerlerin de bu glukoreseptörler için yarışması nedeniyle şekerler tarafından inhibe edilebilir (İrer ve Alper, 2004). Çünkü alloksan yapı bakımından glukozla benzer ve β hücre membranında bulunan glukoz transporter 2 molekülü (GLUT 2), glukoz gibi alloksanın da β hücrelerinin içine girmesini ve alloksanın diyabetojenik etkisinin temelini ve pankreas üzerine etkisinin hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Alloksan, β hücre fonksiyonu için gerekli olan protein kinaz, heksokinaz ve sülfidril enzimleri ile etkileşir; alloksanın yaptığı inhibisyona özellikle glukokinaz diğerlerinden daha duyarlıdır. Alloksanın primer hücre içi hedefi glukokinazın sülfidril grupları olabilir ve bu yolla β hücrelerinde toksisiteye neden olabilir. Alloksan ayrıca mitokondriyal taşıma sistemlerini inhibe ederek, hücre içi pH'nın yükselmesine ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Alloksan bununla birlikte yukarıda da belirtildiği gibi serbest radikal hasarı da oluşturur (İrer ve Alper, 2004). Özet olarak alloksan, diyabet oluşturan etkisini iki temel mekanizma ile meydana getirmektedir, bunlar; (1) alloksanın glukokinaz (heksokinaz IV) enzimini seçici olarak inhibe etmesiyle glukoz tarafından indüklenen insülin salgılanmasını durdurması ve diğeri (2) alloksanın β hücreleri üzerine seçici olarak nekroz yapmasıdır. Alloksanın diyabetojenik doz aralığı oldukça dardır ve çözeltisi fizyolojik pH'da stabil değildir, çözeltisi 4°C'nin altında saklanmalıdır (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Alloksan çok az yüksek bir dozda bile mortaliteye neden olabilmektedir. Bu mortalitenin nedeni alloksanın böbrek tübül hücreleri üzerine toksik etkisi ve buna bağlı olarak böbrek yetmezliğine neden olmasıdır (Erbaş, 2015). Alloksan genellikle insüline bağımlı tip 1 DM modeli oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Alloksan'a bağlı olarak ketozis ve mortalite riski daha yüksek olduğundan, pankreas rejenerasyonuna bağlı olarak hipergliseminin geri dönebilir olmasından ve streptozotosinin β hücreleri üzerine etkisinin daha spesifik olmasından dolayı tip 2 DM modeli oluşturmada streptozotosin alloksana tercih edilir (İrer ve Alper, 2004; Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Alloksanın diyabet oluşturmak için sıçanlarda intravenöz (i.v.) dozu 40-65 mg/kg'dır. İntraperitoneal (i.p.) veya subkütan (s.c.) etkin dozları daha yüksek tutulmalıdır (Erbaş, 2015; İrer ve Alper, 2004; Kurçer ve Karaoğlu, 2012). i.p. doz 150 mg/kg altında tutulduğunda diyabet

oluşturulamayabilir. Alloksanın fareler için dozu i.v. 100-200 mg/kg düzeyindedir (Erbaş, 2015).

Streptozotosin (2-Deoksi-2-[(metilnitrozoamino)karbonil]amino)Dglukopiranoz); 1950 yılında *Streptomyces sachromogenes* mantarından izole edilmiş, nitrozüre analoğu alkilleyici bir neoplastik ajandır. Yapıca glukoza oldukça benzemektedir ve glukoz taşıyıcısı 2 (GLUT-2) aracılığıyla pankreas β hücrelerine alınır, burada DNA'da alkillenme oluşturarak hücrelerde ölüme neden olur (Erbaş, 2015; Kurçer ve Karaoğlu, 2012).

Pankreas β hücresindeki DNA STZ'nin hedefidir. Hücre içinde STZ'nin nitrozüre gruplarının yapıdan ayrışması ile reaktif karbonyum iyonları meydana gelir ve bu yapılar DNA bazlarını alkilerler. Bu reaksiyonu takiben DNA'nın tamirinde işlevi olan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) hücre içindeki nikotinamid adenin dinukleotidi (NAD) kullanır ve NAD depolarını boşaltır ve ATP içeriğini azaltır. Hücrenin enerji depolarının bu şekilde tüketilmesi β hücrelerinde nekroza yol açar. Adacık hücrelerinin ekzojen NAD ve PARP inhibitörleri ile tedavi edilmesi STZ'nin diyabet oluşturucu etkilerine karşı koruyucu niteliktedir. STZ de alloksan gibi yükseltgen özelliğe sahiptir. Eritrositlerde ise süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ile β hücrelerinde glutatyon (GSH) düzeylerini düşürür. STZ pankreas dokusu gibi ve karaciğer ve böbreklere de hasar verir (İrer ve Alper, 2004; Kurçer ve Karaoğlu, 2012). STZ, gerek tip 1 gerekse tip 2 DM modelleri oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. İritasyon yaptığından uygulama esnasında damar dışına sızdırılmamalı ve -20°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. STZ nötral pH'da hızla dekompoze olduğundan, çözeltisi uygulamanın hemen öncesinde pH'sı 4 sitrat tamponu içinde çözülerek taze olarak hazırlanmalı ve 4°C'de ışıktan korunarak bekletilmeden kullanılmalıdır. Parenteral (i.v. veya i.p.) olarak sıçanlarda 50-100 mg/kg dozunda uygulanabilir. Yaşları büyüdükçe kemirgenlerdeki etkinliği azalmaktadır. Dozaj, çoklu ve düşük dozlar (5 mg/kg/gün) halinde birbirini takip eden 5-6 gün boyunca uygulanabilir (subdiyabetojenik doz). STZ ile tip 2 DM modeli oluşturulmasında temel olarak üç yöntem izlendiği söylenebilir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Bunlardan ilki yeni doğan özellikle doğumun ilk haftası ve özellikle 1. veya 2. günde yüksek doz STZ (100 mg/kg gibi) uygulanmasıdır (Öntürk ve

Özbek, 2007; Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Yetişkin hayvanlarda STZ uygulaması ile tip 2 DM oluşturulmasında ise başlıca iki temel yöntem belirtilmektedir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Bunlardan ilki deney hayvanına STZ (45-65 mg/kg gibi değişen dozlarda) ile birlikte koruyucu olarak NAD (110-230 mg/kg gibi değişen dozlarda) uygulanması ve deney hayvanında belirli bir süre yüksek kalorili/yüksek yağlı diyet uygulanmasını (2, 4, 6 veya 8 hafta gibi değişen sürelerde) takiben düşük doz STZ (25, 30, 35, 40 mg/kg gibi değişen dozlarda) uygulanmasıdır (İrer ve Alper, 2004; Kurçer ve Karaoğlu, 2012; Skovsø, 2014; Nayak vd., 2014; Garabadu ve Krishnamurthy, 2014).

Yukarıda da belirtildiği gibi gerek tip 1, gerekse tip 2 DM modeli oluşturmak amacıyla kullanılan ajanın uygulama sıklığı, uygulama şekli ve dozu ve uygulanan diyetlerin içeriği ve uygulama süresi gerek araştırmada kullanılan deney hayvanı, gerekse araştırmacıya göre değişmekte olup, standart tek bir uygulama metodu söz konusu değildir (Federiuk vd., 2004; Öntürk ve Özbek, 2007; Lucchesi vd., 2015; Nayak vd., 2014; Yu vd., 2016; Zhang vd., 2008; Zhang vd., 2003; Srinivasan vd., 2005; Matsui vd., 2017). STZ ve alloksan uygulaması arasında belirli bazı farklar şunlardır:

1. STZ'ye kıyasla, alloksan ile saptanan kan glukozu düzeyleri daha yüksektir.
2. Alloksana oranla STZ ile trifazik kan glukozu yanıtı genellikle bir saat daha geç ortaya çıkar. Kimyasal ajan uygulanmasına bağlı oluşturulan diyabet modellerinde kan glukozunda görülen söz konusu trifazik yanıt aşağıda verilmiştir.
3. Ketozis alloksan uygulanması ile daha sık görülür.
4. Diyabetojenik ajan uygulamasını takiben birkaç ay sonunda β hücrelerinin yenilenmesi veya adacık hücre adenomu gelişmesi sonucu kan glukozu düşmeye başlayabilir. STZ ile oluşturulan diyabette bu onkogenik etki (adenom riski) alloksana kıyasla daha fazladır (STZ ile adenom riski % 5-99 arasında değiştiği belirtilmektedir). Bu sebeple uzun süreli diyabet oluşturulması ve/veya kronik komplikasyonların incelenmesinde alloksan ile oluşturulan diyabet daha avantajlıdır.
5. STZ ile oluşturulan diyabette nöropati daha şiddetlidir. (İrer ve Alper, 2004).

Diyabetojenik ajan uygulanması sonrası kan glukozu düzeyinde üç fazlı yanıt oluşmaktadır.

1. Geçici hiperglisemi fazı: Karaciğerde glikojenin ani yıkılmasına bağlı olarak ilk 2 saatte oluşan kan glukozu yükselmesidir. Uygulamadan önce deney hayvanı 12-18 saat aç bırakılırsa bu durum azaltılabilir. Plazma insülin düzeyleri bu dönemde düşüktür.

2. Şiddetli hipoglisemi fazı: Diyabet oluşturan ilaç uygulamasından yaklaşık 6 saat sonra başlayan ve takip eden ilk 24 saat içindeki ölümlere neden olan bu hipoglisemidir. Bu nedenle diyabet indüksiyonundan sonraki ilk 24 saatlik dönemde deney hayvanına glukozlu sıvı (örneğin % 10 glukoz çözeltisi gibi) verilmesi önerilir. Pankreas β hücrelerinin ölmesini takiben kana yüksek düzeyde insülin geçmesine bağlıdır ve insülinin plazma düzeyleri oldukça artmıştır. Deney hayvanları aç ise bu etki daha da şiddetlidir, bu nedenle şiddetli hipoglisemiye bağlı ölümlere engel olabilmek için diyabet oluşturan ajanın tok karnına uygulanması da önerilmektedir.

3. Kalıcı hiperglisemi fazı: Bu faz diyabet oluşturan ajanın uygulanmasından 10-12 saat sonra görülen plazma insülin düzeylerinin düştüğü fazdır ve plazma insülin düzeyleri aylarca düşük düzeylerde seyrederek (İrer ve Alper, 2004).

Yukarıda verilen ve gerek alloxan gerekse STZ uygulamasını takiben görülen trifazik glukoz yanıtına ek olarak, “alloksan enjeksiyonun”dan 30 dakika sonra başlayan “Başlangıç Hipoglisemi” fazı adı verilen bir faz daha bulunmaktadır (literatürde bu nedenle alloxan uygulaması ile oluşturulan diyabet modelinde STZ ile oluşturulan diyabet modelinden farklı olarak “tetrafazik bir glukoz yanıtı” olduğu belirtilmektedir). Bu fazın, glukokinaz inhibisyonu ile ATP elde etmek için gerekli olan glukoz fosforilasyonunun bloke edilmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Glukokinaz STZ tarafından inhibe edilmediği için; STZ uygulamasında bu faz görülmez (Kurçer ve Karaoğlu, 2012).

2.10.4. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturmak Amacıyla Yüksek Yağlı Diyet veya Yüksek Şekerli Diyet ve STZ ile Diyabet Oluşturma

Tip 2 DM, yukarıda da belirtildiği gibi obezite, insülin direnci ve bu durumlarla birlikte pankreas β hücre kitlesi ve fonksiyonunda azalma ile güçlü bir biçimde ilişkilendirilmiştir. Bu hastalığın erken fazında hastalar sıklıkla insüline duyarlılığın

azaldığı bir obezite döneminden geçmektedirler. Periferik dokularda insüline duyarlılığın azalması ve pankreas β hücrelerinin bu durumu telafi etmek amacıyla aşırı bazal insülin salgılaması, hiperinsülinemi ve bunu takiben hastalığın ilerleyen dönemlerinde β hücrelerin yetersiz kaldığı ve vücutta insülin düzeyinin azaldığı tip 2 DM gelişir (American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022d; Demir, 2014). Tip 2 DM'yi taklit etmek amacıyla öncelikle vücutta hiperinsülinemi, dokularda insülin ve/veya glukoz direncini geliştirmek için yüksek yağlı diyet (high fat diet (HFD)) veya bazı durumlarda yüksek şeker içerikli diyetle tedavi ve bunu takiben pankreasın fonksiyonel β hücrelerinin kütlelerinde ve fonksiyonlarında ciddi azalmaya neden olan STZ uygulaması ile oluşturulan “Yüksek Yağlı Diyet ve STZ Kombinasyonu” metodu, güncel yayınlarda en sık kullanılan tip 2 DM metotları arasında olduğu 53 görülmektedir (Skovsø, 2014; Premilovac vd., 2017; Matsui vd., 2017; Srinivasan ve Ramarao, 2007; Srinivasan vd., 2005). Doymuş yağlardan ve basit şekerlerden (sükroz gibi) zengin diyetle besleme deney hayvanlarında insülin düzeylerini yükseltebilir, yağ dokusunda depolanmayı artırıp, insüline duyarlılığı azaltıp, glukoz toleransını bozabilir (İrer ve Alper, 2004). Yüksek yağlı diyetle beslenme insanlarda da benzer biçimde obeziteye, vücutta yağ dokusunun artmasına, hiperinsülinemiyi kapsayan dolaşım bozukluğuna, insülin direncine, dislipidemiye, inflamasyonlu ve disfonksiyonel yağ dokusuna, kaslarda ve karaciğerde ektopik yağ birikimine ve pankreas β hücrelerinde yetmezliğe neden olur. Prediyabetik bireylerdeki obezite, insülin direnci ve/veya glukoz intoleransı dönemi deney hayvanlarına uygulanan “Yüksek Yağlı Diyet” veya “Batı Tarzı Diyet” ile beslenme döneminde taklit edilir. Bu durum uygulamanın süresine bağlılık göstermekte olup, diyetin süresi çalışmaya göre değişmektedir (uzun süreli diyet ≥ 3 ay veya kısa süreli diyet (2-4 hafta gibi)) (Skovsø, 2014). Uygulanan diyetin süresi gibi diyetin içeriği ve STZ dozu da çalışmalar arasında farklılık göstermekte olup, “Yüksek Yağlı Diyet + STZ Metodu” için tek bir standart metot yoktur. Bu metotta STZ uygulanması ise (parenteral olarak 25, 30, 35, 40 mg/kg gibi değişen dozlarda) tip 2 DM'nin daha ileri dönemlerinde görülen pankreas β hücre harabiyetini oluşturmakta ve bu şekilde bu metot ile insandakine benzer bir tip 2 DM profili taklit edilmektedir (Skovsø, 2014; İrer ve Alper, 2004; Öntürk ve Özbek, 2007; Kurçer ve Karaoğlu, 2012).

2.10.5. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturmak Amacıyla Streptozotosin ve Nikotinamid (STZ+NA) Enjeksiyonu Uygulanması

Son yıllarda tip 2 DM modeli oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılan bir diğer metot da deney hayvanlarına streptozotosin ile birlikte nikotinamid enjeksiyonunun uygulanmasıdır. Bu amaçla; deney hayvanına 110-240 mg/kg gibi değişen bir doz aralığında nikotinamid (NA) (i.p. veya i.v. enjeksiyon yoluyla) uygulanmasını takiben 15 dakika gibi kısa bir süre sonra 45-100 mg/kg gibi değişen bir doz aralığında streptozotosin (STZ) (i.p. veya i.v. enjeksiyon yoluyla) uygulanır. Bu metotta uygulanan STZ ve NA dozları kullanılan deney hayvanı ve araştırmacıya göre değişmekte olup, tam olarak standardize tek bir yöntem bulunmamaktadır (Nayak vd., 2014; Yu vd., 2016; Garabadu ve Krishnamurthy, 2014; Çelikyurt vd., 2014). Bu metotta daha önce de belirtildiği gibi NA'nın STZ'nin diyabet oluşturucu etkinliğine karşı koruyucu etkisinden yararlanılmaktadır. STZ; nitrozoüre grubu taşıyan alkilleyici bir neoplastik ajandır ve hücre içinde STZ'nin nitrozoüre gruplarının yapıdan ayrışması ve reaktif karbonyum iyonlarının meydana gelmesini takiben, bu yapılar pankreas β hücrelerinin DNA bazlarını alkiler. Bu reaksiyonu takiben DNA'nın tamirinde işlevi olan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) hücre içindeki nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)'yi kullanır ve NAD depolarını boşaltır ve ATP içeriğini azaltır. Hücrenin enerji depolarının bu şekilde tüketilmesi β hücrelerinde nekroza yol açar. Adacık hücrelerinin ekzojen NAD ve PARP inhibitörleri ile tedavi edilmesi STZ'in diyabetojen etkilerine karşı koruyucu nitelikte olup, deney hayvanlarında tip 2 DM modeli oluşturmak amacıyla kullanılan bu metodun temelini oluşturur (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Yetişkin sıçanlarda STZ/NA ile indüklenen tip 2 DM modeli tıbbi bitkilerin olası antidiyabetik aktivitelerinin belirlenmesi için en uygun deneysel modellerden biri olarak tanımlanmış olup, yapılan bir çalışmada dişi erişkin Sprague Dawley sıçanlara 100 mg/kg NA i.p. enjeksiyonunu takiben 15 dakika sonra 55 mg/kg STZ i.p. enjeksiyonu ile tip 2 DM modeli oluşturulmuş (Çam, 2017).

Yapmış olduğumuz bu çalışma ile ratlarda deneysel olarak STZ kullanarak oluşturmaya çalıştığımız Tip 1 ve STZ+fruktoz kullanarak oluşturmaya çalıştığımız Tip 2 diyabet modeli, bu maddelerin hastalık kontrolü ile karşılaştırılarak hastalık oluşturmadaki

etkileri farklı kriterlerde belirlenmeye çalışılmış olup, oluşturduğumuz hastalık modellerinden sonra tedavi amaçlı olarak verdiğimiz kitosan ve tarçın ile alternatif tedavi ve destekleyici tedavi olarak kullanılabilirliklerinin tespit edilmesi, metformin ile de standart tedavinin etkinliği ve karşılaştırmalı olarak standart tedavinin getirebileceği yan etkileri de göz önüne alarak alternatif ve standart tedavi kullanım ve başarı düzeylerinin karşılaştırmasını biyokimyasal, genetik, ve histopatolojik düzeylerde yapılması amaçlanmıştır. Çalışmada diyabet modelleri oluşturulacak ve sonrasında uygulanan alternatif ve standart tedavilerle hasarın giderilebilme boyutu ortaya konmaya çalışılacaktır. Özellikle TAT uygulamalarının etkinliğinin diyabet ve bağlantılı rahatsızlıklardaki başarı düzeyinin, olası avantaj ve dezavantajlarının, standart tedavi ile karşılaştırmalı olarak ortaya konulması ve belirlenmeye çalışılması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Etik Kurul Onayı

Bu çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (AKUHADYЕК), AKUHADYЕК-233-20 referans numaralı etik kurul raporu alınarak uygulamalar gerçekleştirilmiştir.

3.2 Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılan ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş ve çalışma deney hayvanları merkezinde yürütölüp tamamlanmıştır.

Bu çalışmada 54 adet erkek rat kullanılmıştır. Ratların cinsi Sprague-Dawley cinsi olmakla birlikte ağırlıkları 280-380 g ve yaşları 3-3,5 aylıktır. Ratlar standart bir diyetle beslenmiş ve içme suları çalışmada belirtilen şekilde belli zamanlarda sınırlandırmalarla hazırlanmıştır. Tüm deney gruplarında çevresel şartlar kontrol altında tutulmuştur (12saat aydınlık/12saat karanlık siklusü, 25-28 °C ortam ısısı).

Ratlarda kontrol grubu ile birlikte 2 ayrı grup oluşturulmuştur. 1. grupta Streptozotosin ile tip 1 diyabet oluşturulması planlanmıştır. 2. grupta içme suyuna fruktoz eklenmesi ile yani şekerli beslenmeyle tip 2 diyabet oluşturulması, 3. grup ise hiçbir uygulama yapılmayacak sağlıklı ratlardan oluşturulmak üzere çalışma gerçekleştirilmiştir. 1. gruba tarçın (alternatif tedavi), kitosan (alternatif tedavi) ve metformin (standart kimyasal uygulama), 2. gruba tarçın (alternatif tedavi), kitosan (alternatif tedavi), metformin (standart kimyasal uygulama) uygulanarak tedavi grupları oluşturulmuş ve kontrol grupları ile karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışma prosedürüne göre 54 adet erkek rat aşağıda belirtildiği şekilde 3 ana grup ve daha sonra toplamda 9 grup olacak şekilde subgruplar oluşturularak sınıflandırılmıştır.

- Grup 1 Streptozotosin ile tip 1 diyabet oluşturulması (n=24): Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulan grup.

- Grup 2 Fruktoz ile tip 2 diyabet oluşturulması (n=24): Fruktoz verilerek deneysel tip 2 diyabet oluşturulan grup.
- Grup 3 Kontrol grubu (n=6): Kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmamış olup günlük yaşam şartları korunmuştur.
- Grup 1.1 tedavi amaçlı tarçın verilmesi (n=6): Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulup, tedavi olarak tarçın uygulanan grup.
- Grup 1.2 tedavi amaçlı kitosan verilmesi (n=6): Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulup, tedavi olarak kitosan uygulanan grup.
- Grup 1.3 tedavi amaçlı metformin verilmesi (n=6): Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulup, tedavi olarak metformin uygulanan grup.
- Grup 1.4 kontrol grubu (n=6): Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulan fakat hiçbir tedavi uygulanmayan grup
- Grup 2.1 tedavi amaçlı tarçın verilmesi (n=6): Fruktoz verilerek deneysel tip 2 diyabet oluşturulup, tedavi olarak tarçın uygulanan grup.
- Grup 2.2 tedavi amaçlı kitosan verilmesi (n=6): Fruktoz verilerek deneysel tip 2 diyabet oluşturulup, tedavi olarak kitosan uygulanan grup.
- Grup 2.3 tedavi amaçlı metformin verilmesi (n=6): Fruktoz verilerek deneysel tip 2 diyabet oluşturulup, tedavi olarak metformin uygulanan grup.
- Grup 2.4 kontrol grubu (n=6): Fruktoz verilerek deneysel tip 2 diyabet oluşturulan fakat hiçbir tedavi uygulanmayan grup (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Çalışmaya dahil edilen rat grupları

Deney ve kontrol grupları	Hayvan sayısı
Grup 1: Streptozotosin ile Tip 1 Diyabet oluşturulması	24
Grup 1.1: Tedavi amaçlı tarçın verilmesi	6
Grup 1.2: Tedavi amaçlı kitosan verilmesi	6
Grup 1.2: Tat tedavi amaçlı metformin verilmesi	6
Grup 1.4: Kontrol grubu (hastalık var tedavi yok)	6
Grup 2: Fruktoz ile Tip 2 Diyabet oluşturulması	24
Grup 2.1: Tedavi amaçlı tarçın verilmesi	6
Grup 2.2: Tedavi amaçlı kitosan verilmesi	6
Grup 2.3: Tedavi amaçlı metformin verilmesi	6
Grup 2.4: Kontrol grubu (hastalık var tedavi yok)	6
Grup 3: Kontrol Grubu (Hiçbir uygulama yok)	6

54 adet Sprague-Dawley cinsi erkek ratlardan; 24 adet Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulan grup; 24 adet fruktoz verilerek deneysel tip 2 diyabet oluşturulan grup ve 6 adet rat, hepsi erkek olmak üzere kontrol grubu olarak ayrılmış böylece 3 ana grup oluşturulmuştur.

Grup 3’de yer alan 6 adet kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmamış olup günlük yaşam şartları korunmuş, hiçbir hastalık veya tedavi uygulanmamıştır.

Grup 1’de yer alan 24 adet rat, hepsi erkek, bu ana grup içerisinde yer alan tüm ratlara 40 mg/kg rat olacak şekilde intraperitoneal olarak 4. hafta sonu 5 gün tekrarlanacak şekilde Tip 1 diyabet oluşturmaya yönelik olarak Streptozotosin (STZ) verildi.

Grup 1.1 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan gruba, tedavi etkeni olarak, tarçın (alternatif tedavi) 75 mg/gün/rat dozunda Oral (içme suyuna) uygulanarak 4. haftadan sonra 3 hafta boyunca verildi.

Grup 1.2 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan gruba, tedavi etkeni olarak, kitosan(alternatif tedavi) 75 mg/gün/rat dozunda Oral (içme suyuna) uygulanarak 4. haftadan sonra 3 hafta boyunca verildi.

Grup 1.3 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan gruba, tedavi etkeni olarak, metformin (standart tedavi) 75 mg/gün/rat dozunda Oral (içme suyuna) uygulanarak 4. haftadan sonra 3 hafta boyunca verildi.

Grup 1.4 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan grup sadece kontrol grubu olarak ayrılmış ve Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulmuş fakat hiçbir tedavi uygulanmamıştır.

Grup 2'te yer alan 24 adet rat, hepsi erkek, bu ana grup içerisinde yer alan tüm ratlara tip 2 diyabet oluşturmaya yönelik olarak Fruktöz 4 hafta boyunca oral yoldan içme suyuna eklenerek verilirken, sadece 1 kez STZ uygulanıp diyabet oluşturmaya çalışıldı.

Grup 2.1 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan gruba, tedavi etkeni olarak, Tarçın (alternatif tedavi) 75 mg/gün/rat dozunda Oral (içme suyuna) uygulanarak 4. haftadan sonra 3 hafta boyunca verildi.

Grup 2.2 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan gruba, tedavi etkeni olarak, kitosan(alternatif tedavi) 75 mg/gün/rat dozunda Oral (içme suyuna) uygulanarak 4. haftadan sonra 3 hafta boyunca verildi.

Grup 2.3 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan gruba, tedavi etkeni olarak, metformin (standart tedavi) 75 mg/gün/rat dozunda Oral (içme suyuna) uygulanarak 4. haftadan sonra 3 hafta boyunca verildi.

Grup 2.4 içerisinde yer alan 6 adet erkek rattan oluşan grup sadece kontrol grubu olarak ayrılmış ve Streptozotosin verilerek deneysel tip 1 diyabet oluşturulmuş fakat hiçbir tedavi uygulanmamıştır (Çizelge 3.2.).

Çizelge 3.2. Tip 1 ve Tip 2 diyabet oluşturmada ve bunların tedavisinde kullanılan kimyasallar, dozları, veriliş yolları ve veriliş süreleri.

	Ajan	Doz	Veriliş yolu	Veriliş sıklığı
Tip 2 Diyabet	Fruktoz (ADR-129146.1000)	% 25'lik	İçme suyuna	4 hafta boyunca sonra tek doz STZ
Tip 1 Diyabet	Streptozotosin (Santacruz-sc-200719A)	40 mg/kg	Intraperitoneal	4. haftadan sonra 5 gün tekrar
Tedaviye	Tarçın	75 mg/gün/rat	İçme suyuna	4. haftadan sonra 3 hafta boyunca
	Kitosan (Sigma-9012-76-4)	75 mg/gün/rat	İçme suyuna	4. haftadan sonra 3 hafta boyunca
	Metformin	75 mg/kg/rat	İçme suyuna	4. haftadan sonra 3 hafta boyunca

Bütün bu çalışma prosedürü uygulanırken haftada 2 defa olmak üzere kilo ölçümleri ve şeker ölçümleri yapılmış ve veriler elde edilmiştir.

Grup 1 olarak ayrılan ve deneysel olarak Streptozotosin ile tip 1 diyabet oluşturulan grupta yer alan ratlara, uygulama tamamlandıktan sonra, inhalasyon yoluyla anestezi uygulanmış, sonrasında ratlar sırtüstü yatırılarak operasyon masasına dört ekstremitelerinden tespit edilmiştir. Tespitleme işlemi tamamlandıktan sonra biyokimyasal analizler için kan alma işlemi intrakardiyak yöntemle yapılmıştır. Heparinli ve heparinsiz enjektörlere, 5ml kan alınarak tüplere konulmuştur. Patolojik incelemeler için pancreas, karaciğer, kalp ve böbrekten doku örnekleri alınıp, fiksasyon için % 10'luk formalin (% 40'lık formaldehit su çözeltisi) solüsyonuna konulmuştur. Ayrıca genetik analizler içinde pankreas ve karaciğerden doku örnekleri alınmıştır. Bu örnekler uygun büyüklükteki ependorflara alınmış, azot tankına konulmuş ve laboratuara götürülerek, analiz gününe kadar -80°C derecede saklanmıştır.

Grup 2 olarak ayrılan ve deneysel olarak fruktoz ile Tip 2 diyabet oluşturulan grupta yer alan ratlara, uygulanma tamamlandıktan sonra, inhalasyon yoluyla anestezi uygulanmış ve ratlar sırtüstü yatırılarak operasyon masasına dört ekstremitelerinden tespit edilmiştir.

Tespitleme işlemi tamamlandıktan sonra, biyokimyasal analizler için, 5 ml kan alınmıştır. Kan alma işlemi intrakardiyak yöntemle yapılmıştır. Heparinli ve heparinsiz enjektörlere alınan 5 ml kan uygun tüplere konulmuştur. Patolojik incelemeler için pancreas, karaciğer, kalp ve böbrekten doku örnekleri de alınarak, fiksasyon için % 10'luk formalin (% 40'luk formaldehit su çözeltisi) solüsyonuna konulmuştur. Ayrıca genetik analizler içinde pankreas ve karaciğerden doku örnekleri alınarak, uygun ependorflara konulmuştur. Sonrasında alınan doku örnekleri azot tankına konularak laboratuara götürülmüş ve analiz gününe kadar -80°C derecede saklanmıştır. Tüm bu işlemlerin tamamlanmasını takiben ratlar sakrifiye edilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analiz

Araştırmada, 54 hayvandan veri toplanmıştır. Toplanan verilerin analizinde Tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova), örnek sayısına göre Shapiro-Wilk testi, Varyansların homojenliği varsayımı testinde Welch ve Brown-Forsythe testleri, parametrik olmayan istatistiksel yöntem olarak Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır. Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 programı ile analiz edilmiştir ve sonuçlar ortalama± standart sapma olarak ifade edilmiştir, $p < 0.05$ değeri anlamlılık düzeyi istatistiksel olarak Mann-Whitney Testi kullanılarak belirlenmiştir.

3.4 Biyokimyasal Analizler

Çalışmada biyokimyasal olarak pankreas hasarını gösteren insülin ve C-peptid, karaciğer hasarını gösteren AST, ALT ve kanda şeker bozukluğuna işaret eden kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve glukoz parametrelerinin ölçümleri yapılmıştır. Kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve glukoz parametrelerinin ölçümleri Roche marka ticari kitler kullanılarak Roche Cobas C501 otoanalizöründe ve Roche integra 400 plus cihazında çalışılarak (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, İsviçre) belirlenmiştir. Bu işlemler için kullanılacak olan kan örnekleri, (SST) Separatör jel

içeren tüplere alınmıştır. Bu tüpler serum eldesinde (serumdan yapılan testlerde) kullanılmaktadır. Bu tüpler silikon ve mikronize silica parçacıkları ile kaplıdır. Bu özelliği pıhtılaşmayı hızlandırmaktadır. Tüpler ters çevrilerek karıştırıldığında, İç yüzey üzerinde bulunan beyaz filmdeki parçacıklar, pıhtılaşmayı etkinleştirmektedir. Serum tüplerinin duvarlarındaki silikon kaplama kırmızı hücrelerin tüp duvarlarına yapışmasını azaltmaktadır. Daha sonra alınan kan örnekleri 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilerek, serum kısımları alınmış ve analiz yapılincaya kadar -80 derecede saklanmıştır. Sonuçlar mg/dl olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme yapılırken normal referans aralık değeri 0-100 olarak kabul edilmiştir.

1-Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçülmesi

Serumda İnsülin ölçümü BT LAB marka Rat Insulin ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: E0707Ra) ile yapılmıştır (Bioassay Technology Laboratory, Birmingham, UK). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında yapılmıştır (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Ölçüm 450 nm’de yapılarak, elde edilen veriler 4 parametrelili lojistik regresyon analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar mIU/mL olarak verilmiştir.

2-Serum C Peptit Düzeylerinin Ölçümü

Serumda C-Peptit ölçümü BT LAB marka Rat C-Peptide ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: E0054Ra) ile yapılmıştır (Bioassay Technology Laboratory, Birmingham, UK). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında yapılmıştır (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Ölçüm 450 nm’de yapılarak, veriler 4 parametrelili lojistik regresyon analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar pg/mL olarak verilmiştir.

3.5 Patolojik İnceleme

Sıçanların sakrifiye edilmesinden sonra göğüs kafesi yanında batın bölgesi cerrahi yöntemlerle açılmış ve batın bölgesinden dokuları alınmıştır. Alınan organlar histopatolojik doku takibine hazır hale getirilmiştir. Bu amaçla dokular, 0,5-1 cm² kadar büyüklüklerde organların farklı bölgelerinden küçük doku örnekleri alındı doku takip kasetlerine aktarıldı. Hazırlanan bu örnekler fiksasyon için % 10'luk nötral tamponlu formalin içine konulmuştur. Kanla kirlenen tespit solüsyonu ertesi gün tazelendi. Fiksatif içinde 5 gün süreyle bekletilen doku örnekleri akar suda 1 gece bekletilmek suretiyle formaldehitten arındırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu basamaktan sonra 50, 70, 80, 96'lık ve absöüt alkol ile ksilol, ksilollü parafin ve 56-58 °C'de erimiş parafinde 2'şer saat tutulmuş ve sonra da parafinde bloklanmıştır. Her parafin bloktan mikrotom (Leica, RM 2245) ile 5 mikron kalınlığında kesilen örnekler su banyosu (Leica, HI 1210) aracılığıyla lamlara alınmıştır. On dakika etüvde kurutularak (Thermo, Heratorm) histopatolojik yöntemlerde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Alınan kesitler daha sonra boyanmak üzere gruplandırılmıştır. Histolojik doku takip metodu aşağıda özetlenmiştir.

Hematoksilen&Eozin (H&E) Boyama: Bu boyamada izlenecek metot aşağıda sıralanmıştır. Bu işlemde alınan doku örnekleri lam üstüne konulmuş deparafinizasyon uygulanmıştır. Deparafinizasyon için, parafin 2 saat boyunca 65°C'lik etüvde bekletilerek eritilmiştir. Sonrasında ksilende 3 kez ve toplamda 20 dakika bekletilmiştir. Örneklerin hidrasyonunu sağlamak amacıyla alkol kullanılmıştır. Bu işlemin birinci basamağında absöü alkolde 5 dk, ikinci aşamasında absöü alkolde 31 dakika bekletilmiştir. Sonraki aşamada örnekler % 96'lık alkolde, % 80'lik alkol ve % 70'lik alkolde 3 dakika bekletilerek, arkasından distile su ile 5 dakika yıkanmıştır. Bu işlemlerden sonra çekirdek boyaması yapılmıştır. Bunun için örnekler Harris Hematoksilen de 10 dakika bekletilmiştir. Boyanın fazlasını dokudan uzaklaştırmak amacıyla çeşme suyu altında bolca yıkama yapılmış ve arkasından eozin solüsyonuna aktarılmıştır. 5 dk eozin ile boyanan kesitler boyama sonrasında sırasıyla % 80, % 96 ve iki adet absöü alkolden geçirildikten sonra şeffaflaştırma amacıyla 3 adet ksilen solüsyonunda 5'er dakika tutulmuş ve entellan kapatılmıştır.

Boyamaları yapılan preparatlar, binokuler başlıklı ışık mikroskopunda (Nikon, Eclipse Ci, Tokyo, Japan) 20X100 mikrometre büyütme oranı ile incelenmiştir. Gerekli görülen preparatlardan mikroskopik resimler çekilmiştir. (Nikon DS Fİ3, microscopic digital camera systems, Tokyo, Japan).

3.6 Genetik Analizler

3.6.1 Dokudan RNA İzolasyonu

30 mg doku RNAase free ependorflara tartılmıştır. 300 µl Lysis Buffer Solüsyonu eklenmiş, preslenerek parçalanmış ve 10 sn. vortekslenmiştir. 600 µl Proteinaz K solüsyonu eklenmiş ve 24,5 °C’de 10 dk inkübe edilmiştir. 10 dk. 12.000 g’ de +4 ° C de santrifüj edilmiş ve yeni RNAase free tüplere aktarılmıştır. 450 µl ethanol (% 96-% 100) eklenmiş ve pipetlenmiştir. 700 µl solüsyondan alınarak filtreli coloumn tüplere aktarılmıştır. 1 dk. 12.000 g’de +4 °C’de santrifüj edilmiştir. Çıkan tüpün alt kısmı dökülüp, üst kısmına kalan solüsyon aktarılmıştır. 1 dk. 12.000 g’de +4 ° C’de santrifüj edilmiştir.

700 µl Wash Buffer 1 solüsyonu eklenmiştir. 1 dk. 12.000 g’de +4 ° C de santrifüj edilmiştir, alt kısmı dökülmüştür. 600 µl Wash Buffer 2 solüsyonu eklenmiştir. 1 dk. 12.000 g’de +4 ° C’de santrifüj edilmiştir, alt kısmı dökülmüştür. 250 µl Wash Buffer 2 solüsyonu eklenmiştir. 2 dk. 12.000 g’de +4 ° C2de santrifüj edilmiştir, alt kısımları yeni RNAase free ependorflarla değiştirilmiştir. 100 µl Nuclease-free water eklenmiştir, 2 dk. 12.000 g’de +4 ° C de santrifüj edilmiştir. Daha sonra tekrar 1 dk. 12.000 g’de +4 ° C’de santrifüj edilmiştir. İzole edilen RNA ‘lar -80 ° C’de saklanmıştır. Bu çalışmanın tüm aşamaları buz üzerinde yapılmıştır.

Lysis Buffer Solüsyonu: 1200 µl Lysis Buffer Solüsyonu: 25µl Mercaptoethanol

Proteinaz K solüsyonu: 10 µl Proteinaz K: 590 µl Water

Wash Buffer 1 solüsyonu: 8 µl Wash Buffer 1: 2µl ethanol

Wash Buffer 2 solüsyonu: 4600µl Wash Buffer 2: 7800 µl ethanol

3.6.2. cDNA Sentezi

Elde edilen RNA'ların ölçümleri nanodrop cihazı kullanılarak yapılmıştır. Cihazda ölçülen değerlerin ng/μl cinsinden olması endeniyle reaksiyon 20 ng'dan kurulmuştur. Gerekli hesaplamalar yapılmıştır.

Her bir örnek için;

Hesaplama

1μl (cihazda ölçülen değer) ng

X1000 ng

X= 1000/ (cihazda ölçülen değer) μl şeklinde yapılmıştır.

cDNA Standart Reaksiyon (1 örnek için)

10X RT Buffer-----	2 μl
25X dNTP Mix (100 mM) -----	0,8μl
10X RT Random Primers-----	2 μl
MultiScribe™ Reverse Transcriptase-----	1 μl
Nuclease-free H2O-----	4,2 μl

Reaksiyon kaç örnek ise yukarıdaki birim değer o sayıyla çarpılacak şekilde hesaplanmıştır. Örnekler 1.5 mL' lik ependorf tüplere konulmuş, hazırlanan mix eşit bir şekilde kuyucuklara dağıtılmıştır.

1 örnek başına Master Mix karışımı totalde 10 μl olarak planlanmıştır. Bu nedenle her bir örneğe RNA eklenip, ardından total hacim su ile 20 μl'ye yükseltilmiştir. Data sheete göre sıcaklık ve süre değerleri cihaza girilmiştir.

Çizelge 3.3. cDNA sentezi sıcaklık değerleri.

	Aşama 1	Aşama 2	Aşama 3	Aşama 4
Sıcaklık	25°C	37°C	85°C	4°C
Zaman	5 dakika	120 dakika	10 dakika	∞

Primerlerin sulandırılması işlemide yine firmanın önerileri doğrultusunda 100 µM olacak şekilde sulandırılmıştır. Hazırlanan stok primerler PCR’da kullanmak amacıyla 10 µM’ olacak şekilde seyreltilmiştir.

3.6.3 Real Time PCR Analizleri

PCR reaksiyon ortamı hazırlanması amacıyla, her bir kuyu için 10 µl SYBR green master mix (Promega), 2 µl Primer karışımı (Forward ve Reverse, 10 pmol), 2µl cDNA ve 6 µl DNA içermeyen distile su alınarak karışım hazırlanmıştır. Real-time mikropate üzerindeki kuyucuklara önce 2 µl cDNA örnekleri dağıtılmış, arkasından hazırlanan bu karışımdan eklenmiştir. Ardından hazır hale getirilen PCR mikropate film ile kaplanmış ve 5 dk süre ile 1500 rpm’de santrifüj edilmiştir. Light cycler Roche 480 cihazında aşağıdaki reaksiyon basamakları izlenerek real-time PCR işlemi gerçekleştirilmiştir. Kullanılan RT-QPCR Protokolü (β-actin, GLUT 2 ve INS 1 genleri için) için;

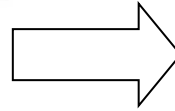
Reaksiyon basamakları ise şöyledir;

Pre-inkübasyon: 95°C 5 dakika

Amplifikasyon: 95°C 15 saniye

Bağlanma: 60 °C 30 saniye uygulanmıştır

Uzama: 72°C 30 saniye



40 döngü şeklinde

3.6.4. Araştırılan Genler ve Primerler

Beta Aktin Geni (ACTB)

Beta Aktin geni, yaygın olarak kullanılan bir housekeeping gen olarak kabul edilmektedir. Yüksek oranda korunmuş bir hücre iskeleti yapısal proteindir. Bu özellikleri sayesinde uzun süredir referans gen olarak kullanılmaktadır. Özellikle, hücre göçü ve hücre büyümesi ile ilgili çalışmalarda uygun bir referans gen olduğu ifade edilmektedir. Aynı zamanda hücrelerde ve dokularda endojen bir temizlik geni olduğu da bilinmektedir (Gu vd., 2021).

Beta Aktin ökaryotik hücrelerde en çok bulunan protein olarak bilinmektedir. Yapısı yüksek derecede korunmuştur. Hücre yapılanması, sinir hücrelerinin farklılaşması gibi oldukça önemli hücresel mekanizmalara katıldığı bilinmektedir. Beta Aktin geni tüm hücre tipleri ve dokularda benzer seviyelerde ifade olmaktadır. Bu özelliği sayesinde, genetik araştırmalara dayalı çalışmalarda (house-keeping) kontrol geni olarak tercih edilmektedir.

ACTB, 6 ekson içermekte ve 7. Kromozomun P kolunda yer almaktadır. Bu gen beta proteinini kodlamakta, genetik ve biyoteknoloji çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Akgül, 2018).

GLUT 2:

GLUT 2, pankreas β hücrelerinde ve hepatositlerde ana glukoz taşıyıcısı olarak bilinmektedir. Hepatositlerdeki beta hücrelerinden insülin salgılanmasında ve glukoz metabolizmasında önemli roller oynamaktadır. GLUT 2, karaciğerde, pankreas beta hücrelerinde ve az miktarda böbrek bazo lateral ve ince bağırsak epitelyum hücrelerinde bulunmaktadır. Hızlı alım, glukoz salınımı gibi mekanizmalarda görev almaktadır. Memeli hücrelerinde iki tür glukoz taşıyıcısı bulunmaktadır. Bu taşıyıcılar kolaylaştırılmış glukoz transporter ve sodyum-glukoz kotransporter olarak adlandırılmaktadır. Kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcıları bütün hücrelerin yüzeyinde bulunmakta, glukozun hücre içerisine geçişini sağlamaktadır. Bu işlevi gradient konsantrasyonu yönünde kolaylaştırılmış difüzyon ile yapmaktadır. Kolaylaştırılmış difüzyon sistemi pasif bir transport sistemidir. Glukoz için taşıyıcı protein (GLUT)'ler aracılığı ile olması endeniyle enerji gerektirmez. Glukoz için taşıyıcı proteinler plazma membranına yerleşmiş durumdadırlar. Hücre membranında, membranı on iki defa geçen bir zincir oluştururlar. Glukozu bağlayarak, iki lipid tabakası arasından geçirirler ve hücre içerisine girmesini sağlarlar.

GLUT 2, pankreatik β -hücrelerinde, bağırsak ve böbrek epitel hücreleri ve hepatositlerde yüksek oranlarda ifade olmaktadır. GLUT'lar, tüm fizyolojik veya diyabetle ilişkili glisemik seviyelerde hücre dışı boşluk ve hücre sitozol arasındaki

glukozun hızlı dengelenmesini sağlar. Fruktoz metabolizması her üç besinsel monosakkarit de karaciğere GLUT 2 taşıyıcısı aracılığıyla taşınmaktadır.

INS 1:

Fareler 2 alelik olmayan insülin genini eksprese eder. İnsülin 2 geni (INS 2), insan insülin geninin fare homologudur ve kromozom 7 üzerinde yer alır. İnsülin 1 geni (INS 1), RNA aracılı bir gen duplikasyon olayının sonucudur. INS 1, INS 2'de bulunan ikinci introndan yoksun olan daha basit bir gen yapısına sahiptir ve fare kromozomu 19 üzerinde bulunur. INS 1 spesifik olarak pankreas β hücrelerinde eksprese edilirken INS 2 ağırlıklı olarak β hücrelerinde eksprese edilir ve eser miktarda ekspresyon timus ve beyin gibi diğer dokularda da görülür. Tip 1 DM ile insülin geninde lokalize bir polimorfik bölge arasındaki ilişki ilk olarak 1984'de saptanmıştır.

Çizelge 3.4. Çalışmaya dahil edilen gen bölgelerine ait primer dizileri

Gen	İleri (Forward) 5'→3'	Geri (Revers) 5'→3'	Tm (°C)	Baz uzunluğu (bp)	NCBI
β -actin	ACAACCTTCTTGACAGCTCCT	CTGACCCATACCCACCATCA	60	200	NC 0051 11.4
Glut 2	GTGTGAGGATGAGCTGCCTAAA	TTCGAGTTAAGAGGGAGCGC	60	70	NM_ 0128 79
Ins 1	CCATCAGCAAGCAGGTCAT	TGTGTAGAAGAAACCACGTTCC	60	181	NM_ 0191 29

3.6.5 Data Analizleri

Analiz Light Cycler 480 cihazının 465-510 kanalı kullanılarak yapılmıştır. Rölatif kantitasyon analizi ile elde edilen değerler (Target gene/referans gen) kullanılarak, hedef genlerin mRNA ekspresyon düzeylerinin değişim oranları $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu ile hesaplanarak grafik oluşturulmuştur (Pfaffl, 2001). Hesaplamada $\Delta\Delta Ct = (Ct \text{ hedef gen} - Ct \text{ App}) - (Ct \text{ hedef gen} - Ct \text{ App})$ denek grubu-Ct hedef gen-Ct App) kontrol grubu formülünden yararlanılmıştır.

4-BULGULAR ve SONUÇLAR

Çizelge 4.1. Gruplara göre ayrılan ratların kilo ölçümleri

Grup	Rat	0.hafta (Pzt.)	0.hafta (Perş.)	1.hafta (Pzt.)	1.hafta (Perş.)	2.hafta (Pzt.)	2.hafta (Perş.)	3.hafta (Pzt.)	3.hafta (Perş.)
		KİLO -1	KİLO -2	KİLO -3	KİLO -4	KİLO -5	KİLO -6	KİLO -7	KİLO -8
Tip-1- Grup1.1- Tarçın	1	213	214	215	222	225	231	230	230
	2	321	323	320	306	311	321	328	314
	3	238	241	244	242	248	247	247	249
	4	257	260	264	261	266	268	268	265
	5	263	273	278	276	268	278	274	288
	6	224	285	287	288	295	304	300	300
Tip-1- Grup1.2- Kitosan	1	253	256	266	263	262	265	262	266
	2	225	233	230	238	236	238	236	238
	3	336	338	345	342	353	361	357	373
	4	244	248	248	246	254	270	374	370
	5	246	244	251	252	253	259	255	258
	6	226	230	239	231	230	249	240	248
Tip-1- Grup1.3- Metformin	1	245	248	247	233	242	244	252	251
	2	314	333	331	331	327	344	348	356
	3	369	367	379	371	381	385	385	378
	4	239	239	247	246	247	249	256	246
	5	211	213	219	212	221	221	223	229
	6	235	237	239	223	255	248	248	254
Tip-1- Grup1.4- Kontrol	1	276	259	277	263	265	284	268	281
	2	292	304	312	329	339	355	354	362
	3	300	300	310	305	302	309	320	306
	4	350	367	365	356	358	369	375	379
	5	267	283	268	289	276	288	277	283
	6	311	316	321	324	329	335	338	338
Tip-2- Grup2.1- Tarçın	1	266	276	277	278	281	288	295	293
	2	306	306	306	312	312	314	373	376
	3	281	282	285	285	286	287	284	280
	4	273	284	291	288	299	300	299	307
	5	263	270	277	282	282	290	284	288
	6	266	275	299	304	308	311	315	314

Çizelge 4.1. Devam

Tip-2- Grup2.2- Kitosan	1	236	240	241	245	248	246	253	247
	2	306	309	315	310	316	321	316	320
	3	304	307	312	315	311	346	319	314
	4	253	268	312	272	271	283	282	277
	5	261	267	270	280	277	276	355	348
	6	234	236	239	240	232	241	241	248
Tip-2- Grup2.3- Metformin	1	226	228	236	233	231	236	235	239
	2	321	328	330	331	331	333	337	335
	3	345	365	372	374	372	377	372	371
	4	384	391	401	405	412	417	430	434
	5	212	224	228	215	219	231	231	232
	6	305	311	321	320	309	321	325	319
Tip-2- Grup2.4- Kontrol	1	274	279	284	289	293	298	317	319
	2	285	294	301	306	311	316	320	323
	3	257	261	264	268	271	274	279	285
	4	273	275	279	283	287	291	295	297
	5	299	305	311	315	319	324	331	335
	6	278	282	286	288	291	295	299	303
Grup3-Kontrol	1	279	282	287	292	288	296	295	294
	2	295	298	306	298	310	309	309	310
	3	279	282	285	289	291	294	295	298
	4	271	274	277	274	282	280	281	283
	5	263	266	268	265	271	271	274	277
	6	247	252	256	254	256	257	257	258

Çizelge 4.2. Zamana bağlı olarak kilo modellerinin incelenmesi

Zaman	R²	F	P- değeri	ANOVA Tip p-değeri	ANOVA Tip:Etki p-değeri	Shapiro-Wilk Normallik Testi p-değeri
1	0.1584	1.059	0.4000	0.649	0.292	0.03521
2	0.1545	1.028	0.4294	0.641	0.313	0.07
3	0.1557	1.037	0.4231	0.475	0.360	0.3266
4	0.1783	1.220	0.3094	0.381	0.277	0.2326
5	0.1536	1.021	0.4345	0.522	0.355	0.1301
6	0.1581	1.057	0.4098	0.540	0.324	0.135
7	0.1179	0.7522	0.6457	0.423	0.643	0.4272
8	0.1264	0.8136	0.5944	0.458	0.561	0.2997

Bu verilere göre, değerlerin yakınlığı ve değişimlerinin azlığı göz önünde bulundurulduğunda, zamanın modellerin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı kanaati ortaya çıkmış olup, ne tipin, ne de uygulanan etkinin kilo üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. İstatistiki olarak önemli olmamakla beraber kilo olarak ortalamada tip 1 kontrol en fazla çıkmış olup, en fazla düşüş de tedavilerden metforminde elde edilmiştir. Tip 2 de ise en fazla kilo kontrollerle kıyasladığımızda metformin grubunda elde edilmiştir. Tip 1 de hastalık kontrolünde genel kontrole kıyasla kiloda artış gözlenirken tedavilerle kilo kaybı ortaya çıkmış olup; tip 2 de ise tedavilerde kilo ya aynı kalmış yada daha da artmış kontrole ve genel kontrole kıyasla.

Çizelge 4.3. Gruplara göre ayrılmış ratlarda şeker ölçümleri

Grup	Rat	1. hafta	1. hafta	2. hafta	2. hafta	3. hafta	3. hafta
		ŞÖ-1*	ŞÖ-2	ŞÖ-3	ŞÖ-4	ŞÖ-5	ŞÖ-6
Tip-1-Grup1.1-Tarçın	1	350	375	391	464	426	375
	2	395	435	475	457	460	418
	3	127	202	272	192	242	351
	4	148	292	360	328	316	330
	5	294	343	328	307	245	294
	6	256	301	396	331	359	268
Tip-1-Grup1.2-Kitosan	1	285	307	311	247	253	316
	2	315	455	451	427	466	412
	3	92	157	167	157	165	207
	4	277	371	422	326	529	254
	5	90	95	99	110	122	352
	6	337	400	350	375	413	479
Tip-1-Grup1.3-Metformin	1	350	395	390	332	361	360
	2	289	307	388	257	367	341
	3	101	98	129	112	114	124
	4	81	87	97	101	111	102
	5	287	324	302	274	274	462
	6	287	385	358	309	413	418
Tip-1-Grup1.4-Kontrol	1	325	342	329	390	345	371
	2	417	431	411	385	372	258
	3	216	351	146	231	296	254
	4	323	369	270	262	257	275
	5	385	416	307	558	363	411
	6	241	252	258	265	280	317
Tip-2-Grup2.1-Tarçın	1	300	290	310	242	284	140
	2	93	115	108	129	151	146
	3	80	103	102	100	268	443
	4	120	112	210	141	165	154
	5	349	338	423	263	151	243
	6	160	58	155	122	143	132

*ŞÖ: Şeker ölçümü

Çizelge 4.3. Devam

Tip-2-Grup2.2- Kitosan	1	92	95	97	94	299	268
	2	102	112	107	117	127	118
	3	160	170	161	205	285	255
	4	333	363	373	331	296	207
	5	277	305	288	411	299	147
	6	407	387	320	306	388	266
Tip-2-Grup2.3- Metformin	1	265	284	252	257	275	324
	2	361	463	188	235	238	384
	3	104	159	127	111	115	134
	4	245	239	324	297	153	179
	5	247	246	268	183	201	203
	6	300	305	324	275	229	298
Tip-2-Grup2.4- Kontrol	1	285	305	311	325	388	203
	2	332	204	258	324	383	420
	3	244	250	269	281	285	290
	4	260	124	125	171	166	195
	5	100	111	114	201	229	248
	6	175	194	201	221	225	235
Grup3-Kontrol	1	97	101	104	115	118	185
	2	91	89	84	97	75	88
	3	81	78	77	98	90	85
	4	84	75	78	91	88	84
	5	68	77	95	118	108	101
	6	62	85	74	114	95	85

Çizelge 4.4. Zamana bağlı olarak şeker modellerinin incelenmesi

Zaman	R ²	F	p-değeri	ANOVA Tip p- değeri	ANOVA Tip:Etki p-değeri	Shapiro-Wilk Normallik Testi p-değeri
1	0.3166	2.606	0.0196	0.001	0.596	0.03244
2	0.4185	4.048	0.0011	3.24e-05	0.423	0.5698
3	0.3908	3.609	0.00256	4.32e-05	0.737	0.5554
4	0.4172	4.027	0.001128	0.000112	0.16055	0.7023
5	0.4300	4.243	0.000744	2.18e-05	0.393	0.7231
6	0.4177	4.034	0.001113	1.08e-05	0.867	0.7038

Yapılan analiz ve elde edilen verilere dayandırılarak, zamanın modellerin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır. Kilodan farklı olarak, şeker için bütün modeller anlamlı gözükmemektedir. Genel kontrole göre hem tip 1 hemde tip 2 hastalık kontrollerini karşılaştırdığımızda istatistiki olarak önemli farklılık bulunmuş olup, özellikle STZ kullanılarak oluşturulan Tip 1 de şeker ölçüm verilerinde çok ciddi düzeyde artış gözlenmiştir. STZ + fruktoz verilerek oluşturulan Tip 2 deneysel diyabet modelinde genel kontrole göre yine verilerde artış gözlenmekle beraber Tip 1 deki kadar yüksek düzeyde artış gözlenmemiştir. Fruktoz+STZ kullanımı ile oluşturulmaya çalışılan tip 2 diyabet modelinde hem şeker verilerinde hemde kilo artışında gözlenen değerler tek başına STZ kullanımı ile oluşturulmaya çalışılan Tip 1 diyabet modeline kıyasla beklentinin altında daha düşük çıkmıştır. Tedavi modellerinden sadece Tip 1 deki metformin (aynı kilo ölçülerindeki gibi) istatistiki olarak önemli sayılabilecek düzeyde verileri düşürmüş olmakla beraber yinede genel kontrol seviyesine indirememiştir.

4.1. Biyokimyasal Verilerin İncelenmesi

4.1.1. Tip 1 Diyabet İçin Elde Edilen Sonuçlar

4.1.1.1. Glukoz Analizi

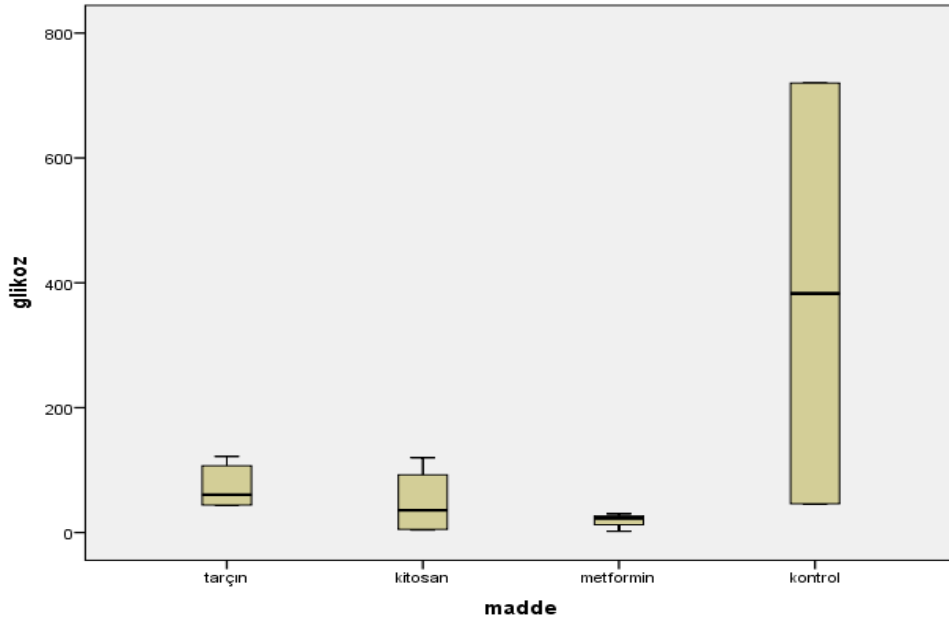
Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.5. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki glukoz miktarına etkilerine ait normal dağılım testi

	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukoz	tarçın	,233	6	,200*	,844	6	,141
	kitosan	,280	4	.	,874	4	,314
	metformin	,292	3	.	,923	3	,463
	kontrol	,260	2	.			

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.1. Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri

Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri normal dağılım göstermiştir ($p>0.05$). Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkisi bakımından fark olmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.1).

4.1.1.2. Trigliserit Analizi

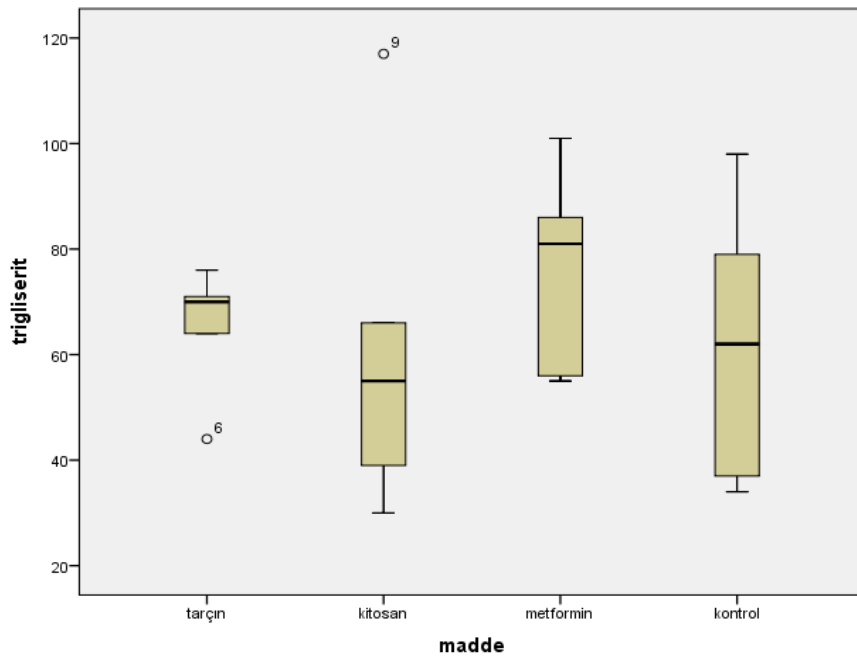
Verilen maddelerin kandaki trigliserit miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50’den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.6. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki trigliserit miktarına etkileri

	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trigliserit	tarçın	,310	6	,074	,788	6	,046
	kitosan	,261	6	,200*	,874	6	,243
	metformin	,207	6	,200*	,910	6	,436
	kontrol	,180	6	,200*	,946	6	,709

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.2. Verilen maddelerin kandaki trigliserit miktarına etkileri

Test sonuçları incelendiğinde verilen maddelerin kandaki gliserit miktarı bakımından aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır.

4.1.1.3. HDL Analizi

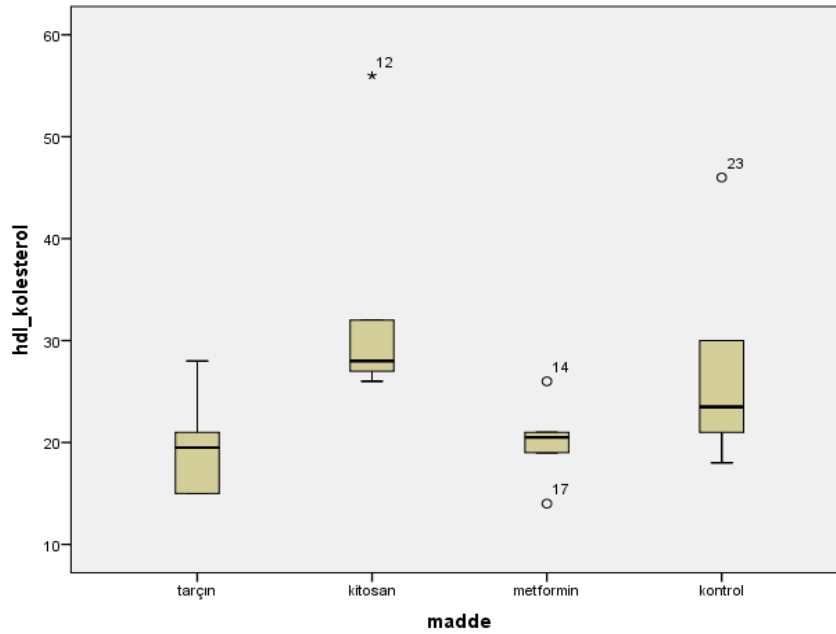
Verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.7. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki HDL kolesterol miktarı etkileri

	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hdl_kolesterol	tarçın	,226	6	,200*	,890	6	,320
	kitosan	,362	6	,014	,644	6	,002
	metformin	,248	6	,200*	,935	6	,620
	kontrol	,245	6	,200*	,838	6	,125

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.3. Verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarına etkileri

Test sonuçları incelendiğinde verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarı bakımından en az biri istatistiksel olarak % 5 anlamlılık düzeyinde farklıdır.

Verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarı bakımından en az biri farklı olduğu için maddeler % 5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak Mann-Whitney Testi kullanılarak araştırılmıştır.

Tarçın – Kitosan Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.8. Tarçın ve kitosan kandaki HDL kolesterol miktarına etkisi

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
hdl_kolesterol	tarçın	6	4,00	24,00
	kitosan	6	9,00	54,00
	Total	12		

Test İstatistikleri ^a	
	hdl_kolesterol
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	24,000
Z	-2,428
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,015 ^b

a. Değişken grup: madde

b. Eşitlik için düzeltilmedi.

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p < 0.05$) kandaki HDL kolesterol miktarı bakımından tarçın ve kitosan maddeleri verildiğinde aralarında farklılık göstermektedir.

Sonuçlar % 5 anlamlılık düzeyinde ($p > 0.05$) kandaki HDL kolesterol miktarı bakımından tarçın ve metformin maddeleri verildiğinde ise aralarında farklılık göstermemektedir.

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p > 0.05$) kandaki HDL kolesterol miktarı bakımından tarçın verildiğinde ve kontrol grubu incelendiğinde aralarında farklılık göstermemektedir.

Kitosan – Metformin Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.9. Kitosan ve metformin kandaki HDL kolesterol miktarına etkisi

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
hdl_kolesterol	kitosan	6	9,42	56,50
	metformin	6	3,58	21,50
	Total	12		

Test İstatistikleri ^a	
	hdl kolesterol
Mann-Whitney U	,500
Wilcoxon W	21,500
Z	-2,817
Asymp. Sig. (2-tailed)	,005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Değişken grup: madde

b. Eşitlik için düzeltilmedi.

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p < 0.05$) kandaki HDL kolesterol miktarı bakımından kitosan ve metformin maddeleri verildiğinde aralarında farklılık görülmektedir.

Genel olarak incelendiğinde metforminin tarçın ve kitosana karşı kandaki HDL kolesterol miktarını düşürücü olarak etkilediği gözlemlenmiştir. Bu açıdan metformin kolesterolü düşürerek olumsuz bir etki yaratması bakımından dikkate değer bulunmuştur. HDL değerinin düşük olması kalp damar hastalıklarına yakalanma riskinin arttığını göstermektedir. Eğer yeterli düzeyde HDL olmazsa kolesterol kandan temizlenmez bu da damarlarda plak oluşumuna; damar sertliği ve damar daralmasına neden olur. Standart tedavinin getirdiği yan etkileride göz önüne alırsak tarçın ve kitosanın alternatif tedavi olarak bu noktada başarısı daha dikkat çekmektedir. Kendi aralarında karşılaştırma yaparsak değeri daha yüksek tutması bakımından kitosan tarçına göre daha etkili bulunmuştur.

4.1.1.4. LDL Analizi

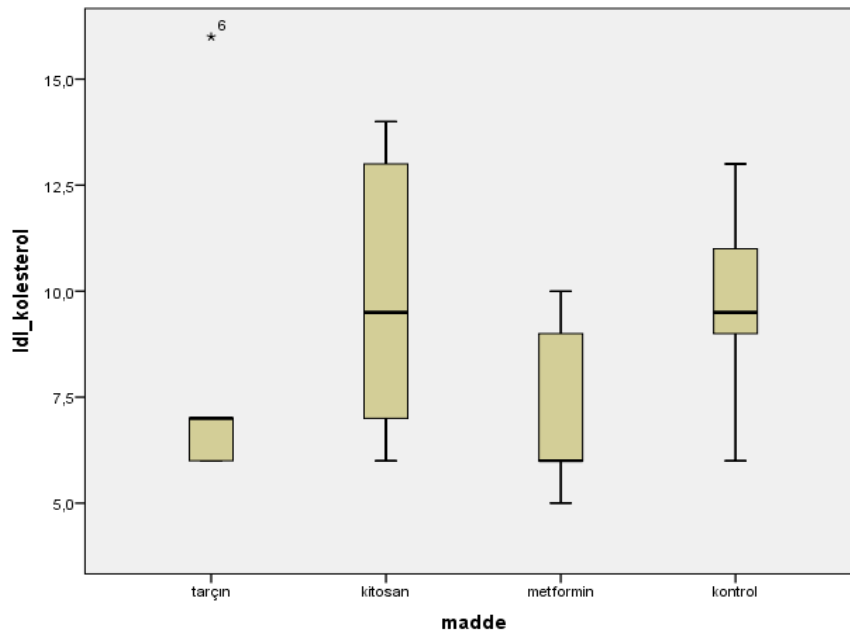
Verilen maddelerin kandaki LDL kolesterol miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50’den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.10. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki LDL kolesterol miktarı etkisi

	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ldl_kolesterol	tarçın	,452	6	,000	,602	6	,000
	kitosan	,210	6	,200*	,917	6	,487
	metformin	,358	6	,016	,823	6	,094
	kontrol	,221	6	,200*	,971	6	,896

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.4. Verilen maddelerin kandaki LDL kolesterol miktarına etkileri

Test sonuçları incelendiğinde verilen maddelerin kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından aralarında istatistiksel olarak % 5 anlamlılık düzeyinde bir fark bulunmamaktadır. ($p>0.05$)

4.1.1.5. İnsülin Analizi

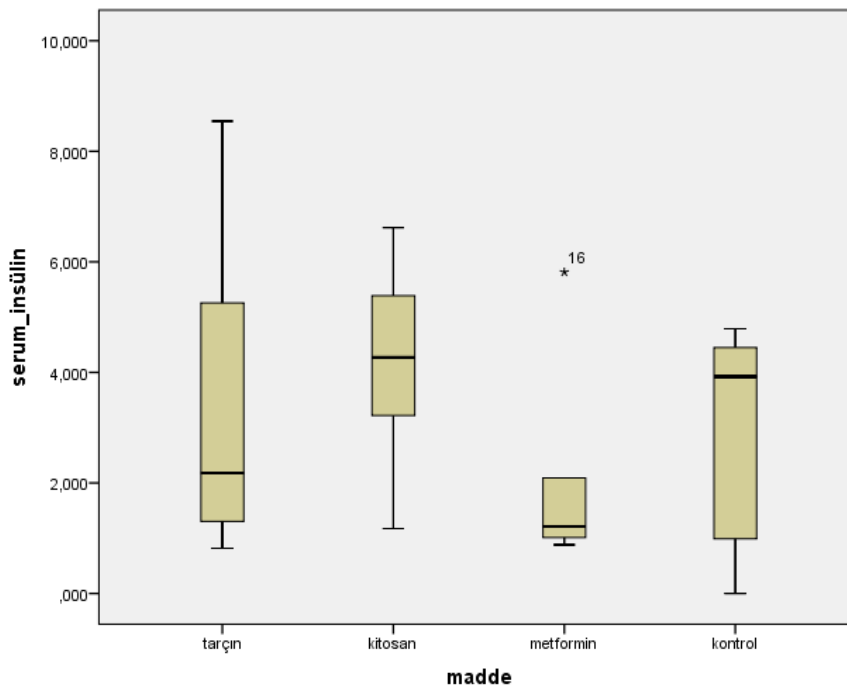
Verilen maddelerin kandaki serum insülin düzeyine etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.11. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki insülin miktarı etkilerine ait veriler

	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
serum_insülin	tarçın	,261	6	,200*	,855	6	,173
	kitosan	,144	6	,200*	,982	6	,963
	metformin	,327	6	,043	,672	6	,003
	kontrol	,292	5	,190	,847	5	,186

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.5. Verilen maddelerin kandaki insülin miktarına etkileri

Test sonuçları incelendiğinde verilen maddelerin kandaki serum insülin düzeyleri bakımından aralarında % 5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır. ($p>0.05$)

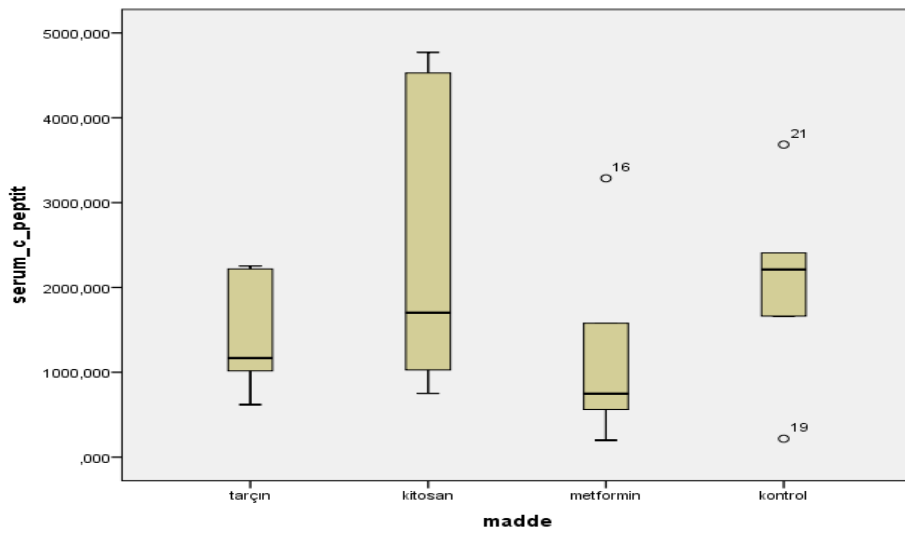
4.1.1.5. Serum C Peptit Analizi

Verilen maddelerin kandaki serum C peptit düzeyine etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.12. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki serum C peptit miktarı etkilerine ait veriler

	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
serum_c_peptit	tarçın	,302	6	,091	,853	6	,166
	kitosan	,262	6	,200*	,821	6	,091
	metformin	,273	6	,182	,829	6	,105
	kontrol	,184	5	,200*	,974	5	,903

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.



Grafik 4.6. Verilen maddelerin kandaki serum C peptit miktarına etkileri

Verilen maddelerin kandaki serum C peptit düzeyine etkileri normal dağılım göstermiştir. ($p>0.05$) Verilen maddelerin istatistiksel olarak % 5 anlamlılık düzeyinde kandaki serum-c-peptit üzerinde etki bakımından fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.1.2. Tip 2 Diyabet İçin Elde Edilen Sonuçlar

4.1.2.1. Glukoz Analizi

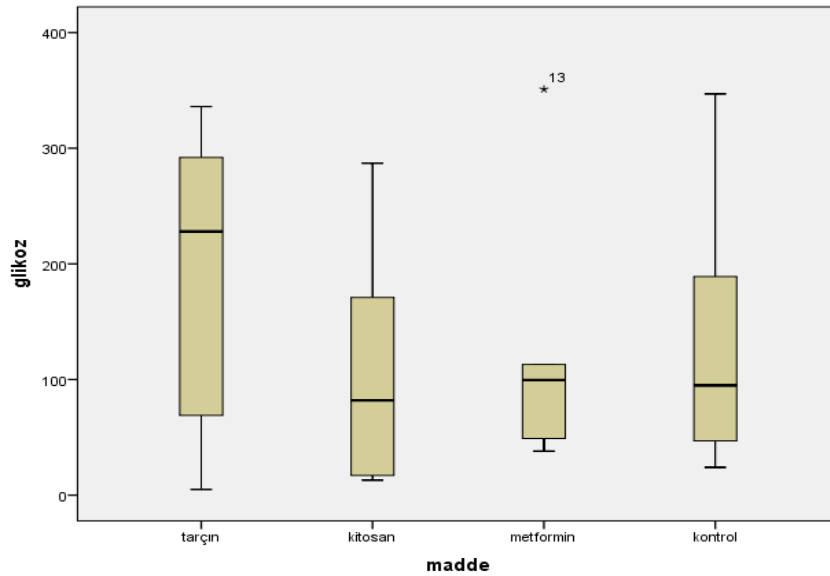
Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.13. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki glukoz miktarı etkilerine ait veriler

Normallik Testleri							
	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukoz	1	,234	6	,200*	,921	6	,511
	2	,245	6	,200*	,888	6	,308
	3	,375	6	,008	,741	6	,016
	4	,243	6	,200*	,871	6	,230

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.7. Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri

Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri normal dağılım göstermemektedir. ($p < 0.05$) Test sonuçları incelendiğinde verilen maddelerin kandaki glukoz miktarı bakımından aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

4.1.2.2. Trigliserit Analizi

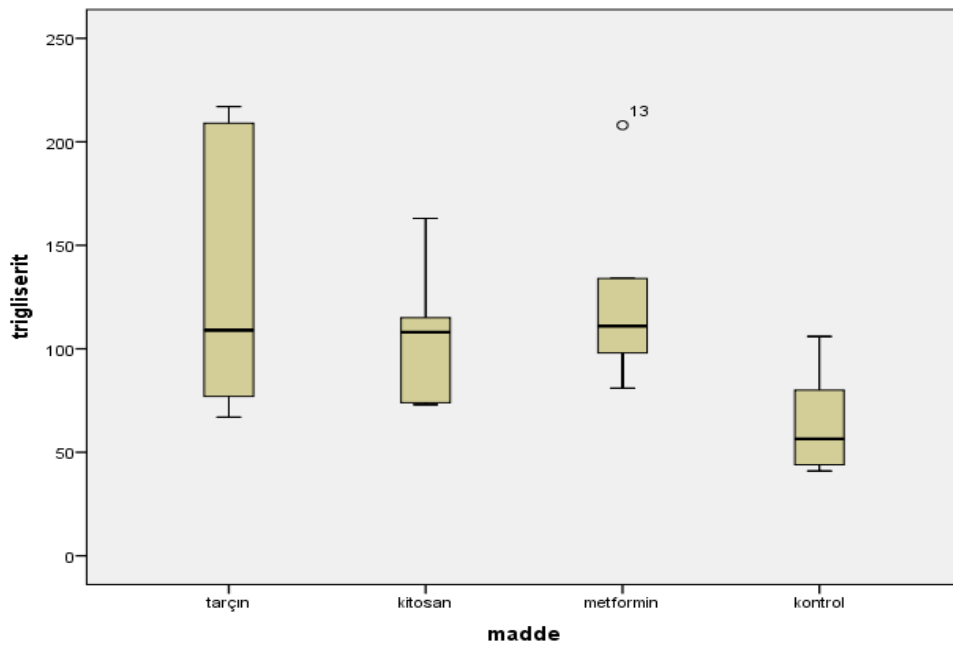
Verilen maddelerin kandaki trigliserit miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.14. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki trigliserit miktarı etkilerine ait veriler

Normallik Testleri							
	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trigliserit	1	,229	6	,200*	,846	6	,145
	2	,236	6	,200*	,896	6	,353
	3	,244	6	,200*	,856	6	,176
	4	,248	6	,200*	,885	6	,295

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.8. Verilen maddelerin kandaki trigliserit miktarına etkileri

Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri normal dağılım göstermektedir. ($p>0.05$) Verilen maddelerin kandaki trigliserit miktarı üzerinde aralarında etki bakımından fark bulunmamaktadır.

4.1.2.3. HDL Analizi

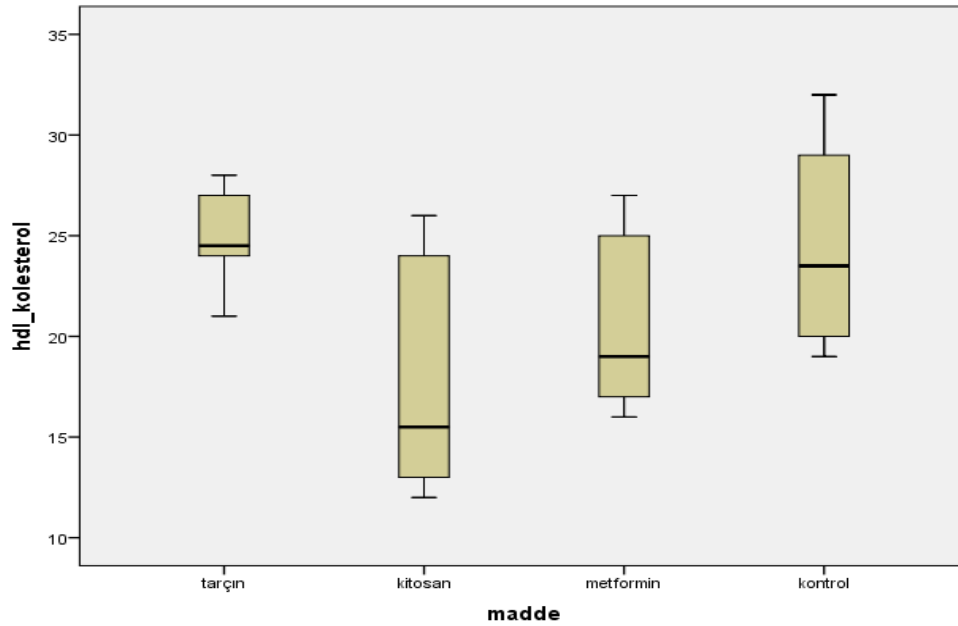
Verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50’den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.15. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki HDL miktarı etkilerine ait veriler

Normallik Testleri							
	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hdl_kolesterol	tarçın	,202	6	,200*	,957	6	,794
	kitosan	,231	6	,200*	,861	6	,191
	metformin	,211	6	,200*	,888	6	,309
	kontrol	,206	6	,200*	,930	6	,579

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.9. Verilen maddelerin kandaki HDL miktarına etkileri

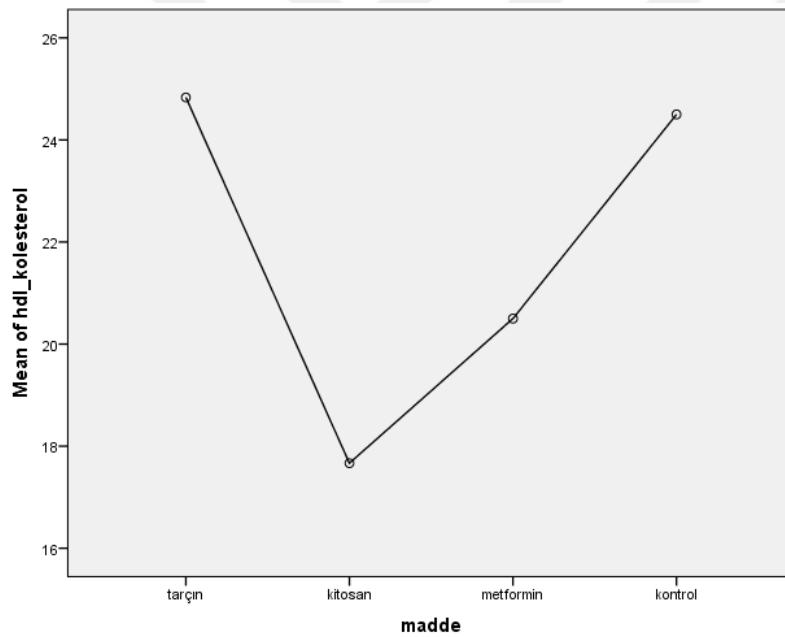
Verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarına etkileri normal dağılım göstermektedir ($p>0.05$).

Varyansların homojenliği varsayımı sağlandığı için ANOVA (tek yönlü varyans analizi) yapılmıştır.

Çizelge 4.16. HDL miktarının ANOVA test sonuçlarına ait veriler

ANOVA

hdl_kolesterol	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Gruplar arası	211,458	3	70,486	3,210	,045
Gruplar	439,167	20	21,958		
Total	650,625	23			



Grafik 4.10. HDL miktarının ANOVA test sonuçları

ANOVA sonuçları incelendiğinde verilen maddelerin HDL kolesterol miktarı bakımından en az biri istatistiksel olarak farklıdır. ($p<0.05$)

Verilen maddelerin kandaki HDL kolesterol miktarları bakımından en az biri farklı olduğu için LSD (Least Significat Difference) ve Student-Newman-Keuls (SNK) çoklu karşılaştırma testleri yapılmıştır.

Çizelge 4.17. Kandaki HDL miktarlarına ait verilerin Least Significat Difference testi ile karşılaştırılması

Çoklu Karşılaştırmalar

Bağımlı Değişken: hdl kolesterol

	(I) madde	(J) madde	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95 % Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
LSD	tarçın	kitosan	7,167*	2,705	,015	1,52	12,81
		metformin	4,333	2,705	,125	-1,31	9,98
		kontrol	,333	2,705	,903	-5,31	5,98
	kitosan	tarçın	-7,167*	2,705	,015	-12,81	-1,52
		metformin	-2,833	2,705	,307	-8,48	2,81
		kontrol	-6,833*	2,705	,020	-12,48	-1,19
	metformin	tarçın	-4,333	2,705	,125	-9,98	1,31
		kitosan	2,833	2,705	,307	-2,81	8,48
		kontrol	-4,000	2,705	,155	-9,64	1,64
	kontrol	tarçın	-,333	2,705	,903	-5,98	5,31
		kitosan	6,833*	2,705	,020	1,19	12,48
		metformin	4,000	2,705	,155	-1,64	9,64

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Çizelge 4.18. Kandaki HDL miktarlarına ait verilerin Student-Newman-Keuls testi ile karşılaştırılması

hdl kolesterol

	madde	N	Subset for alpha = 0.05
			1
Student-Newman-Keuls ^a	kitosan	6	17,67
	metformin	6	20,50
	kontrol	6	24,50
	tarçın	6	24,83
	Sig.		,068

Homojen alt kümelerdeki gruplara yönelik ortalamalar görüntülenir.

a. Harmonik Ortalama Örnek Boyutunu Kullanır = 6,000.

Genel olarak incelendiğinde metforminin tarçın ve kitosana karşı kandaki HDL kolesterol miktarını düşürücü olarak etkilediği gözlemlenmiştir. Bu açıdan metformin kolesterolü düşürerek olumsuz bir etki yaratması bakımından dikkate değer bulunmuştur. HDL değerinin düşük olması kalp damar hastalıklarına yakalanma riskinin arttığını göstermektedir. Vücutta yeterli düzeyde HDL olmadığında kolesterolün kandan temizlenemediği bu durumunda, damarlarda plak oluşumuna; damar sertliği ve damar daralmasına neden olduğu saptanmıştır. Standart tedavinin getirdiği yan etkilerde göz önüne alındığında tarçın ve kitosanın alternatif tedavi olarak bu noktada başarısı daha da dikkat çekmektedir. Kendi aralarında karşılaştırma yapılırsa değeri daha yüksek tutması bakımından kitosan tarçına göre daha etkili bulunmuştur.

4.1.2.3. LDL Analizi

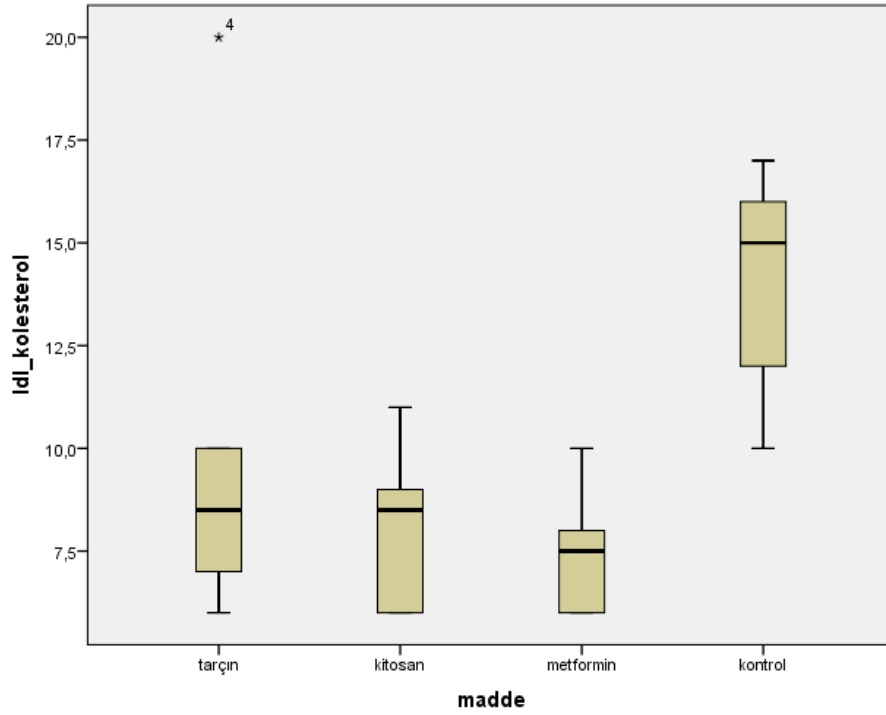
Verilen maddelerin kandaki LDL kolesterol miktarına etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.19. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki LDL miktarı etkilerine ait veriler

	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ldl_kolesterol	1	,333	6	,036	,759	6	,024
	2	,201	6	,200*	,912	6	,452
	3	,204	6	,200*	,902	6	,389
	4	,291	6	,124	,908	6	,423

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.11. Verilen maddelerin kandaki LDL miktarına etkileri

Test sonuçları incelendiğinde verilen maddelerin kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından en az biri istatistiksel olarak farklıdır. ($p < 0.05$)

Verilen maddelerin kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından en az biri farklı olduğu için maddeler % 5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak Mann-Whitney Testi kullanılarak araştırılmıştır.

Tarçın – Kitosan Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.20. Tarçın ve kitosan verilerinin karşılaştırılması

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
ldl_kolesterol	tarçın	6	6,92	41,50
	kitosan	6	6,08	36,50
	Total	12		

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p > 0.05$) kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından tarçın ve kitosan maddeleri verildiğinde aralarında farklılık göstermemektedir.

Tarçın – Metformin Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.21. Tarçın ve metformin verilerinin karşılaştırılması

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
ldl_kolesterol	tarçın	6	7,50	45,00
	metformin	6	5,50	33,00
	Total	12		

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p>0.05$) kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından tarçın ve metformin maddeleri verildiğinde aralarında farklılık göstermemektedir.

Tarçın – Kontrol Grubu Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.22. Tarçın ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
ldl_kolesterol	tarçın	6	4,58	27,50
	kontrol	6	8,42	50,50
	Total	12		

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p<0.05$) kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından tarçın verildiğinde ve kontrol grubu incelendiğinde aralarında farklılık göstermektedir.

Kitosan – Metformin Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.23. Kitosan ve metformin verilerinin karşılaştırılması

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
ldl_kolesterol	kitosan	6	7,17	43,00
	metformin	6	5,83	35,00
	Total	12		

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p>0.05$) kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından kitosan ve metformin maddeleri verildiğinde aralarında farklılık göstermemektedir.

Kitosan – Kontrol Grubu Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.24. Kitosan ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
ldl_kolesterol	kitosan	6	3,67	22,00
	kontrol	6	9,33	56,00
	Total	12		

Test İstatistikleri ^a	
	ldl kolesterol
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	22,000
Z	-2,737
Asymp. Sig. (2-tailed)	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,004 ^b

a. Değişken grup: madde

b. Eşitlik için düzeltilmedi.

Test istatistik sonuçları incelendiğinde % 5 anlamlılık düzeyinde ($p<0.05$) kandaki LDL kolesterol miktarı bakımından kitosan ve kontrol grubu incelendiğinde aralarında farklılık göstermektedir.

Metformin – Kontrol Grubu Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çizelge 4.25. Metformin ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması

Sıralar				
	madde	N	Sıra Ort.	Sıra Top.
ldl_kolesterol	metformin	6	3,58	21,50
	kontrol	6	9,42	56,50
	Total	12		

Test İstatistikleri ^a	
	ldl kolesterol
Mann-Whitney U	,500
Wilcoxon W	21,500
Z	-2,822
Asymp. Sig. (2-tailed)	,005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Değişken grup: madde

b. Eşitlik için düzeltilmedi.

Genel olarak incelendiğinde metformin maddesi kandaki LDL kolesterol miktarını düşük olarak etkilediği gözlemlenmiştir. Metforminin 1. sırada yarattığı LDL kolesterol seviyesini indirme etkisini takiben 2. sırada kitosan ve son sırada tarçın gelmektedir. LDL halk arasında kötü kolesterol olarak bilinir. Yükselen LDL kolesterol yapısı itibariyle damar çeperlerinde birikebilir özelliktedir. O nedenle bunun düşük olması istenen özellik olarak karşımıza çıktığı için bunu düşüren etken maddeler olarak metformin (standart tedavi) ve ardından kitosan (alternatif tedavi) tarçından bu noktada daha başarılı bulunmuştur.

4.1.2.4. Serum İnsülin Analizi

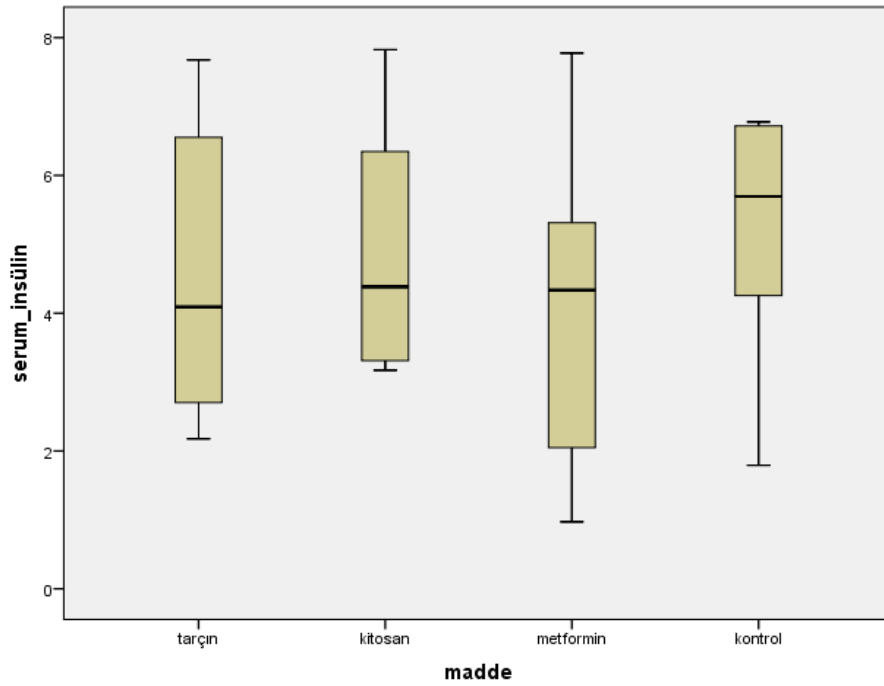
Verilen maddelerin kandaki serum-insülin düzeyine etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.26. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki insülin miktarı etkilerine ait veriler

Normallik Testleri							
	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
serum_insülin	1	,229	6	,200*	,917	6	,482
	2	,286	6	,137	,863	6	,201
	3	,147	6	,200*	,978	6	,940
	4	,265	6	,200*	,849	6	,156

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.12. Verilen maddelerin kandaki insülin miktarına etkileri

Verilen maddelerin kandaki serum insülin düzeyine etkileri normal dağılım göstermektedir. ($p>0.05$). Verilen maddelerin kandaki serum insülin düzeyi üzerinde aralarında etki bakımından fark bulunmamaktadır. ($p>0.05$)

4.1.2.5. Serum C Peptit Analizi

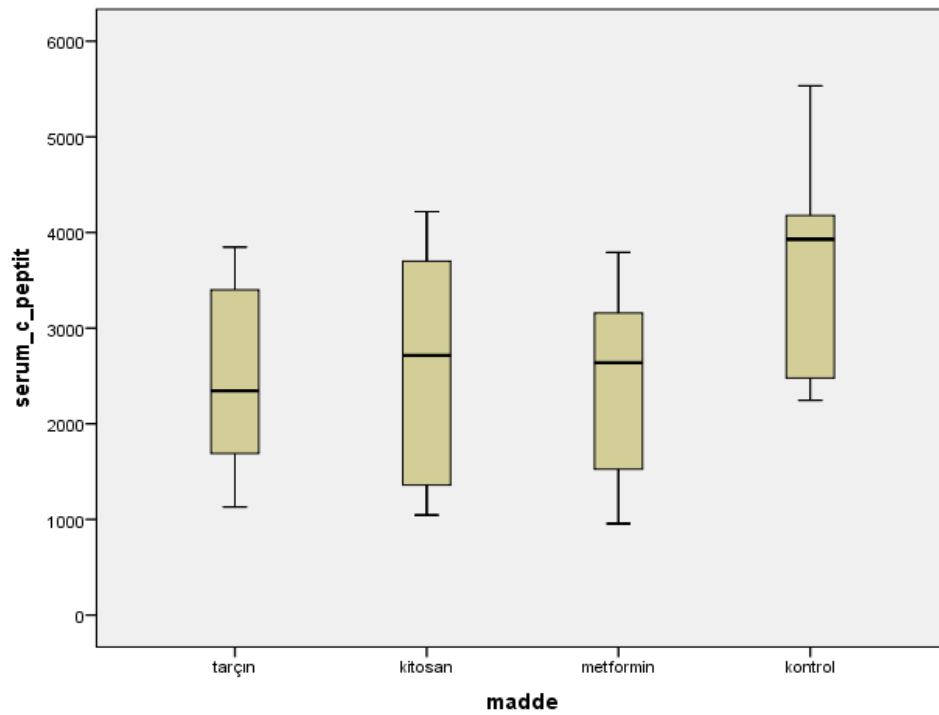
Verilen maddelerin kandaki serum C peptit düzeyine etkilerinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir.Örnekleme sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.27. Kitosan, tarçın ve metforminin kandaki serum C peptit miktarı etkilerine ait veriler

Normallik Testleri							
	madde	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
serum_c_peptit	1	,235	6	,200*	,928	6	,567
	2	,221	6	,200*	,908	6	,423
	3	,233	6	,200*	,944	6	,692
	4	,202	6	,200*	,930	6	,580

*. Bu gerçek anlamlılığın alt sınırıdır.

a. Lilliefors Önem Düzeltmesi



Grafik 4.13. Verilen maddelerin kandaki serum C peptit miktarına etkileri

Verilen maddelerin kandaki serum C peptit düzeyine etkileri normal dağılım göstermektedir ($p>0.05$). % 5 anlamlılık düzeyinde verilen maddelerin kandaki serum C peptit düzeyi üzerinde aralarında etki bakımından fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

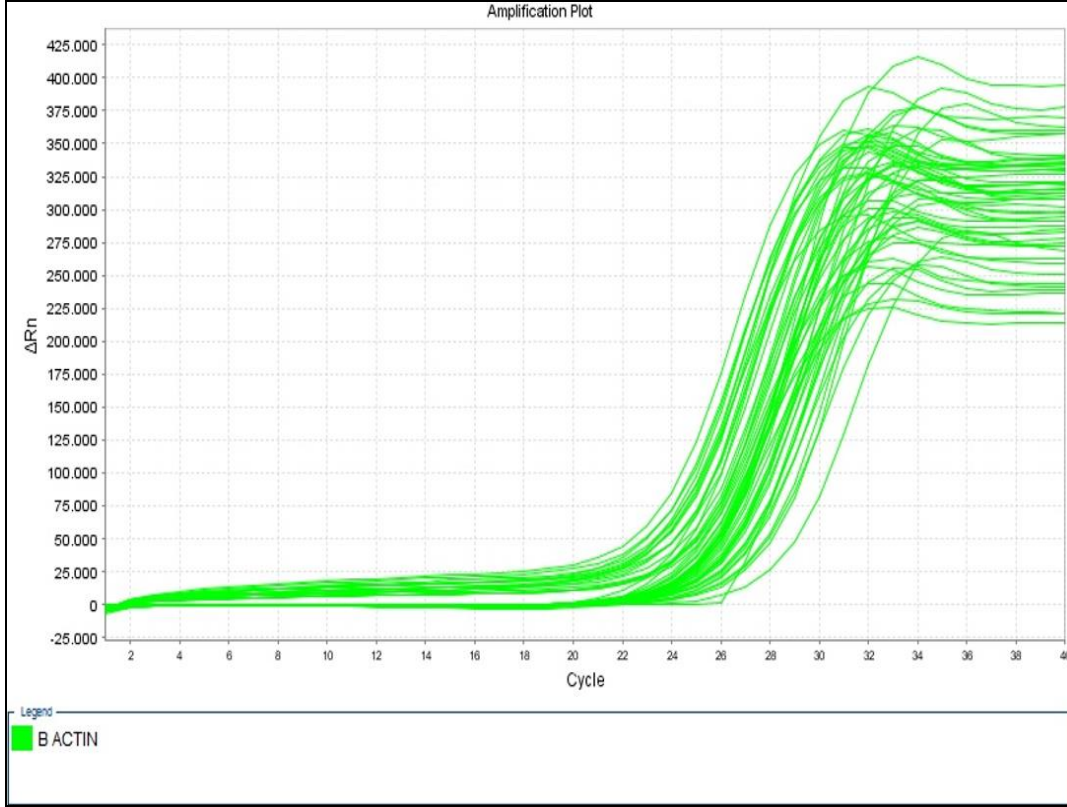
Genel olarak tüm biyokimyasal verileri değerlendirdiğimizde; glukoz, trigliserit, serum insulin ve serum C peptit değerleri açısından kullanılan etken maddeler arasında önemli farklılıklar elde edilmemiştir.

Tip 1 diyabette HDL kolestol ve Tip 2 diyabette hem HDL hemde LDL kolesterol açısından kontrole kıyasla hastalık etkenlerinde elde edilen bozulmaların tedavide kullanılan etken maddeler açısından istatistiki olarak önemli düzeyde farklı etkileri olduğu görülmektedir. HDL dokulardaki kolestrolü toplayarak dışarı atılmasını sağladığı için iyi kolestrol olarak bilinmektedir. Yalnızca vücutta bulunur, besinler içerisinde bulunmaz. HDL kolesterol açısından ki iyi kolesterol olarak seviyesinin daha yüksek olması iyiye işaret ettiğinden, metformin standart tedavi olarak ve tarçın alternatif tedavi kaynağı olarak dikkate değer ölçüde kontrole yakın verilerle HDL değerini aşağı indirmemesi sebebi ile dikkate değer bulunmuştur. Bu noktada kitosan en olumsuz etkiyi hasarı daha da artırarak göstermiştir.

LDL kolesterol olarak ise ki kötü kolesterol olması sebebi ile bunun düşük olması istenen özellik olarak karşımıza çıktığı için bunu düşüren etken maddeler olarak metformin (standart tedavi) ve ardından kitosan gelmekte olup (alternatif tedavi), tarçından bu noktada daha başarılı olarak elde edilmiştir. Bu noktada ise tarçın en az başarılı olarak bulunmuştur.

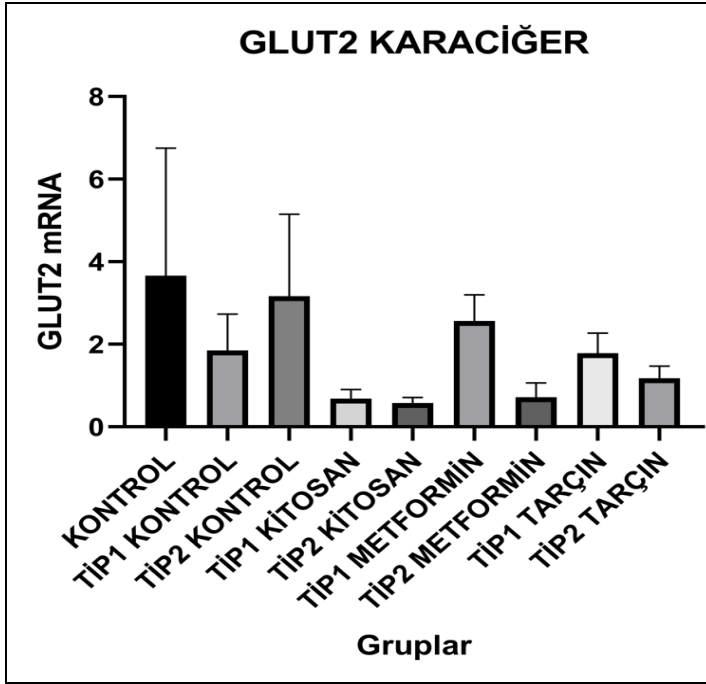
4.2. Genetik Analizler

4.2.1. Beta Actin Amplifikasyon Analizi



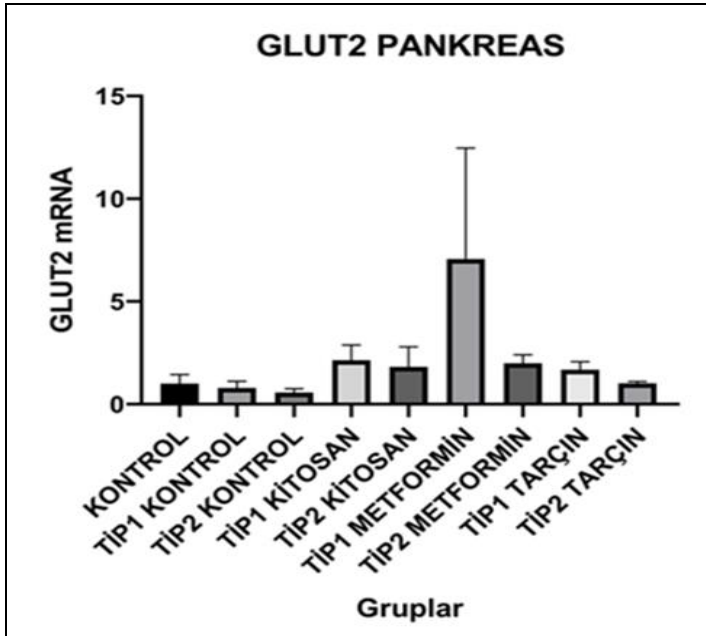
Grafik 4.14. Beta aktin geni (54 örnek) Amplifikasyonu

GLUT 2 Karaciğer için Elde Edilen Sonuçlar



Grafik 4.15. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1 ve Tip 2 diyabette karaciğere ait GLUT 2 gen ekspresyon verileri

4.2.3. GLUT 2 Pankreas için Elde Edilen Sonuçlar



Grafik 4.16. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1 ve Tip 2 diyabette pankreasa ait GLUT 2 gen ekspresyon verileri

GLUT 2 geni için gen ekspresyon düzeyini kullanılan etken maddeler bazında değerlendirdiğimizde, pankreas için kontrol ile kıyasladığımızda hem tip 1 hem tip 2 hastalık kontrol gruplarında ekspresyon azalmıştır. Diyabetin gen ekspresyon düzeyini baskılayacağı benzer çalışmalar tarafından da ifade edilmekte olup bu açıdan beklenen sonuç alınmıştır.

Tedavi grupları içinse tip 1 de metformin 1. sırada gen ekspresyonu artırırken, kitosan 2. sırada ve tarçın hemen altında gelerek 3. sırada olmak üzere ama hepsi de genel kontrolün üzerinde gen ekspresyonunu artırmak sureti ile oluşan hasarın gen bazında düzeltilmesinde başarılı bulunmuştur.

Tip 2 içinse tedavide etken madde olarak kitosan ve metformin aynı seviyede ekspresyonu artırırken, tarçın bunların arkasından gelmekte olup genel kontrol seviyesine yani hiç hastalığın olmadığı seviyeye çıkartmıştır.

Tip 1 ve tip 2 arasında ise karşılaştırma yaparsak tedavilerin etkinliği ve başarısı tip 1 de daha fazla olarak elde edilmiştir.

Karaciğer için baktığımızda ise; yine hem tip 1 hem tip 2 hastalık kontrol gruplarında ekspresyon düzeyi genel kontrole kıyasla baskılanmış. Ama bu baskılanma pankreas kadar yüksek düzeyde elde edilmemiştir.

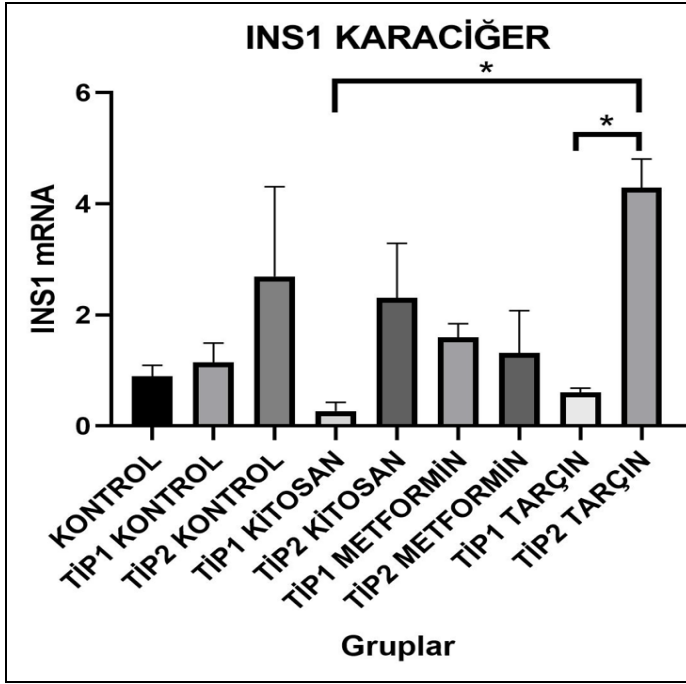
Tedavi grupları içinse tip 1 de metformin 1. sırada gen ekspresyonu artırırken, tarçın 2. sırada ve hemen altında kitosan gelerek 3. sırada olmak üzere ama hepsi de gen ekspresyonunu artırmakta ancak pankreastan farklı olarak bu gen ekspresyon düzeyinde tedavi gruplarındaki artışlar genel kontrole seviyesine çıkarmamıştır. Yani oluşan hasarların 3 tedavi etken maddesince de giderilmesi istenen boyuta ulaşamamıştır.

Tip 2 içinse tedavide etken madde olarak tarçın 1. sırada ekspresyon düzeyini artırırken, arkasından gelen kitosan ve metformin aynı seviyede ekspresyonu artırmış olup, bunların da etkileri genel kontrol seviyesine çıkarmamıştır. Yani oluşan hasarların 3 tedavi etken maddesince de giderilmesi aynen tip 1 de olduğu gibi istenen boyuta ulaşamamıştır.

Tip 1 ve tip 2 arasında ise karşılaştırma yaparsak tedavilerin etkinliği ve başarısı tip 1 de daha fazla olarak elde edilmiştir.

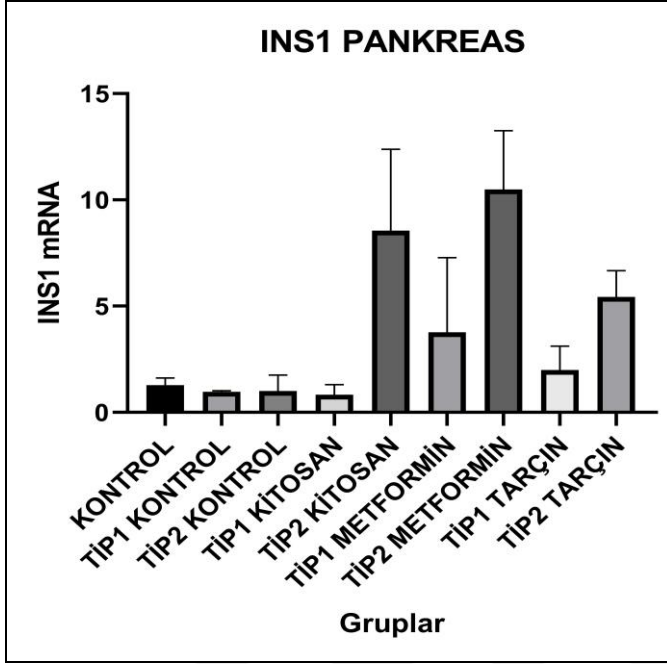
GLUT 2 pankreas β hücrelerinde ve hepatositlerde ana glukoz taşıyıcısıdır. Hepatositlerdeki beta hücrelerinden insülin salgılanmasında ve glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Buna göre karaciğer ve pankreas arası karşılaştırmada etken maddelerin yarattığı değişimler hem bozulma hemde tedavi bazında tip 1 de metformin hariç pankreasta daha az düzeylerde olmuştur. Karaciğerdeki etkiler tüm etkenler bazında daha dramatik olarak gerçekleşmiştir.

4.2.4. INS 1 Karaciğer için Elde Edilen Sonuçlar



Grafik 4.17. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1 ve Tip 2 diyabette karaciğere ait INS 1 gen ekspresyon verileri

4.2.5. INS 1 Pankreas için Elde Edilen Sonuçlar



Grafik 4.18. Kitosan, tarçın ve metforminin Tip 1ve Tip 2 diyabette pankreasa ait INS 1 gen ekspresyon verileri

INS 1 pankreas için; kontrole göre tip 1 ve tip 2 de kullanılan STZ ve STZ+fruktoz etken maddeleri gen ekspresyonu baskılanmıştır. Yani kontrole kıyasla insulin üretimi azalarak diyabet oluşumu gözlenmiştir.

Tedaviler bazında tip 1 de metformin 1. sırada, ardından tarçın ve en son olarak kitosan gelmek üzere gen ekspresyonunu kitosan hariç kontrolün üzerine tekrar çıkartarak hasar giderilmiş. Burada sadece kitosanın tedavi etkinliği hem genel kontrol hemde tip 1 hastalık kontrolünün altında kalarak hemen hiçbir düzeyde tedavi sağlamadığı görülmüştür.

Tip 2 de ise metformin 1.sırada, kitosan 2. sırada ve en son tarçın 3. sırada gelmekte olup, hepsinin tedavideki başarı düzeyi gen ekspresyonunu genel kontrole göre oldukça yüksek düzeyde artış sağlayarak, tedavi de maksimum düzeyde başarı sağladıkları söylenebilir.

INS 1 karaciğer içinse; burada genel kontrole kıyasla gen ekspresyonu hem tip 1 hem de tip 2 hastalık kontrollerinde daha fazla artış gözlenmiş. Diyabet oluşumu durumunda

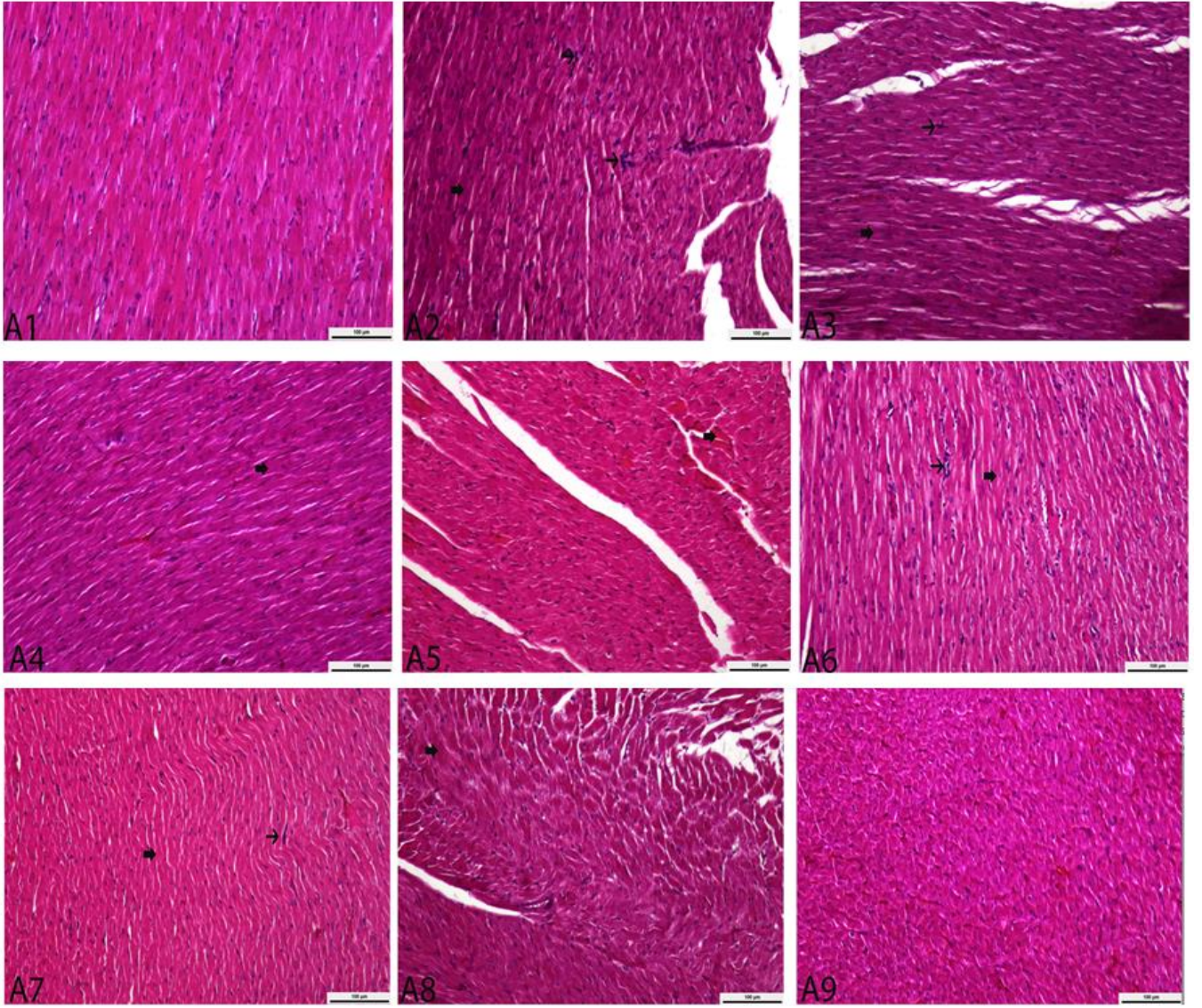
gözlenmesi beklenen gen ekspresyonu baskılanmadığı gibi daha da artmış. Tedavilerde ise tip 1 kitosan ve tarçın hariç olmak üzere diğerlerinin hepsi gen ekspresyon düzeyini genel kontrolün üzerine çıkartarak oluşan hasarların tedavisinde etkin olarak bulunmuşlardır. Sadece kitosan ve tarçın tip 1 de tedavide genel kontrolün altında elde edilmiştir.

4.3. Patolojik Analizler

Çalışmamıza ait veriler A-B-C-D olarak ve 1-9 arasında numaralandırılmış gruplara göre soldan sağa doğru sıralanmıştır. Verilen şekillerde A'lar kalp, B'ler karaciğer, C'ler böbrek ve D'ler pankreas verileridir. Bunun yanında 1'ler kontrol grubu, 2'ler STZ, 3'ler STZ ve kitosan, 4'ler STZ ve metformin, 5'ler STZ ve tarçın, 6'lar fruktoz, 7'ler fruktoz ve kitosan, 8'ler fruktoz ve metformin ve 9'lar fruktoz ve tarçına ait verilerdir.

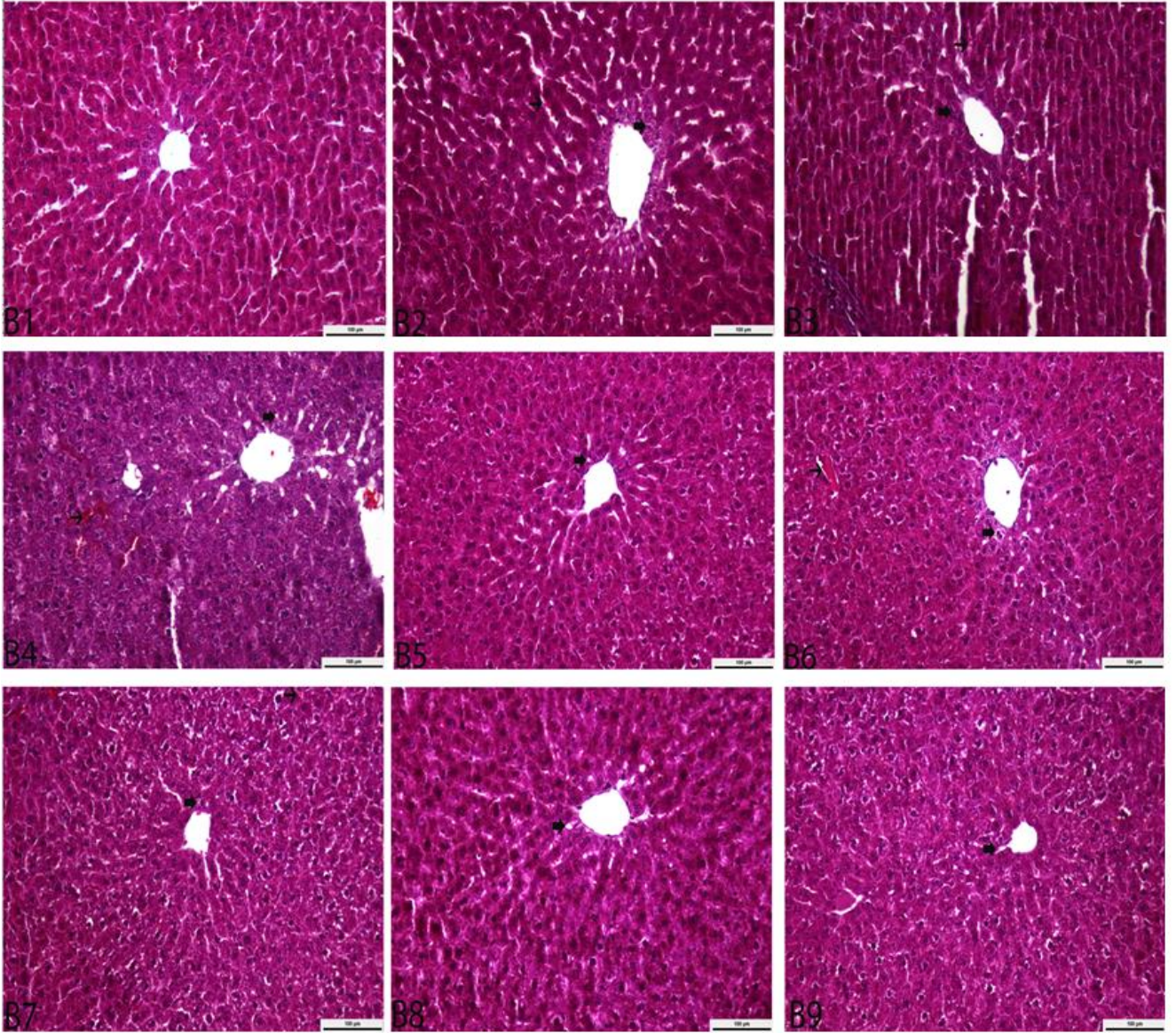
Dokulara göre hasar çeşitleri ise aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

- Kalpte;Hyalin dejenerasyonu ve MNH infiltrasyon alanları.
- Karaciğerde; Hepatositlerde pericentral bölgelerde vakuoler dejenerasyon alanlar ve Sinuzoidal dilatasyon ve hiperemi
- Böbrekte; Glomerulus bowman boş genişleme ve glomerulus kapillar yumağında vakuolizasyon oluşumları.
- Pankreasta; Langerhans adacıklarında karyoliz ve vakuolizasyon oluşumları ile ekzokrin hücrelerde dejeneratif değişiklikler şeklindedir.



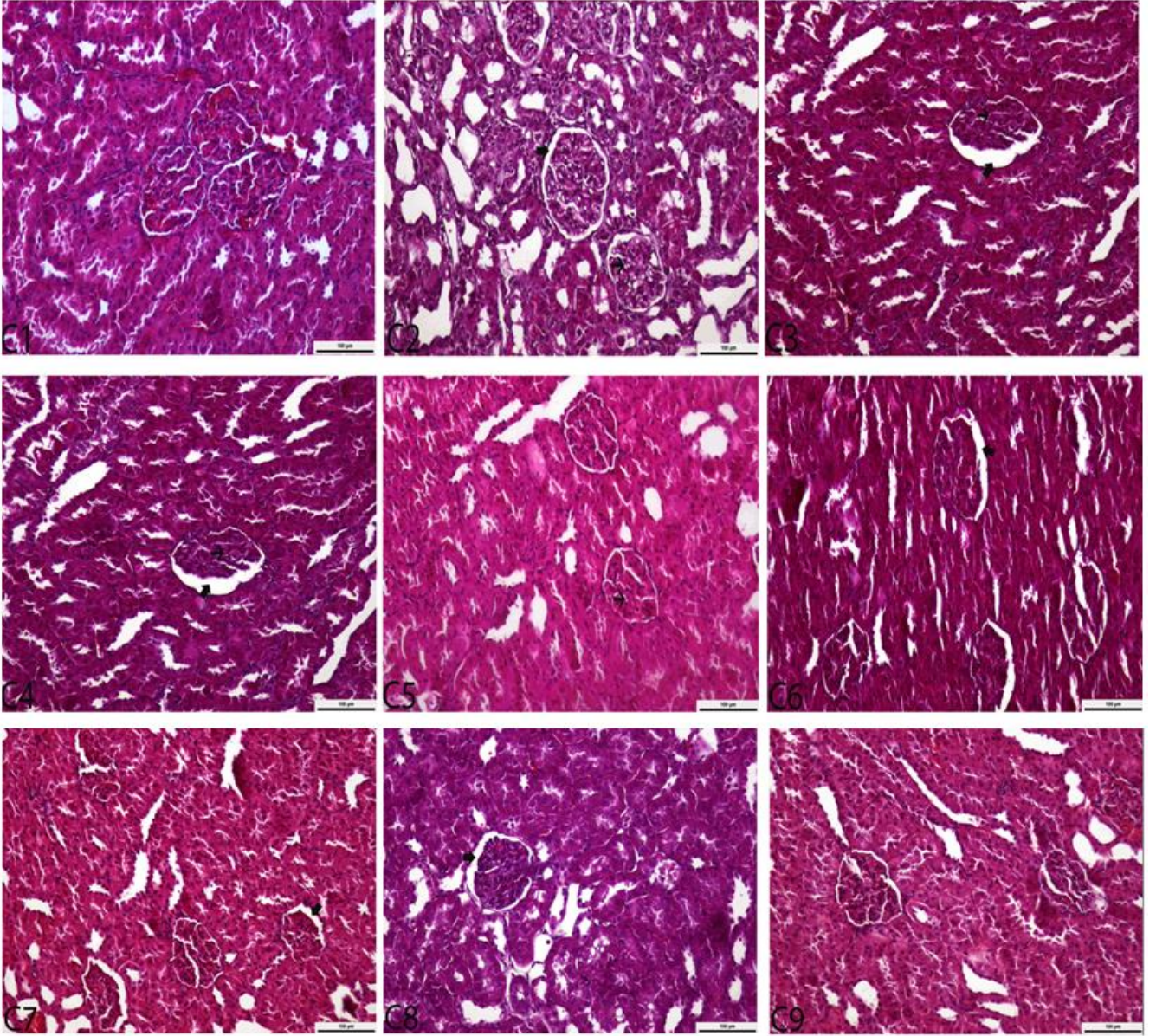
1:kontrol grubu, 2:STZ, 3: STZ ve kitosan, 4:STZ ve metformin, 5:STZ ve tarçın, 6: fruktoz, 7:fruktoz ve kitosan, 8:fruktoz ve metformin ve 9:fruktoz ve tarçın

Şekil 4.1. Kalpte Hyalin dejenerasyon MNH infiltrasyon alanları



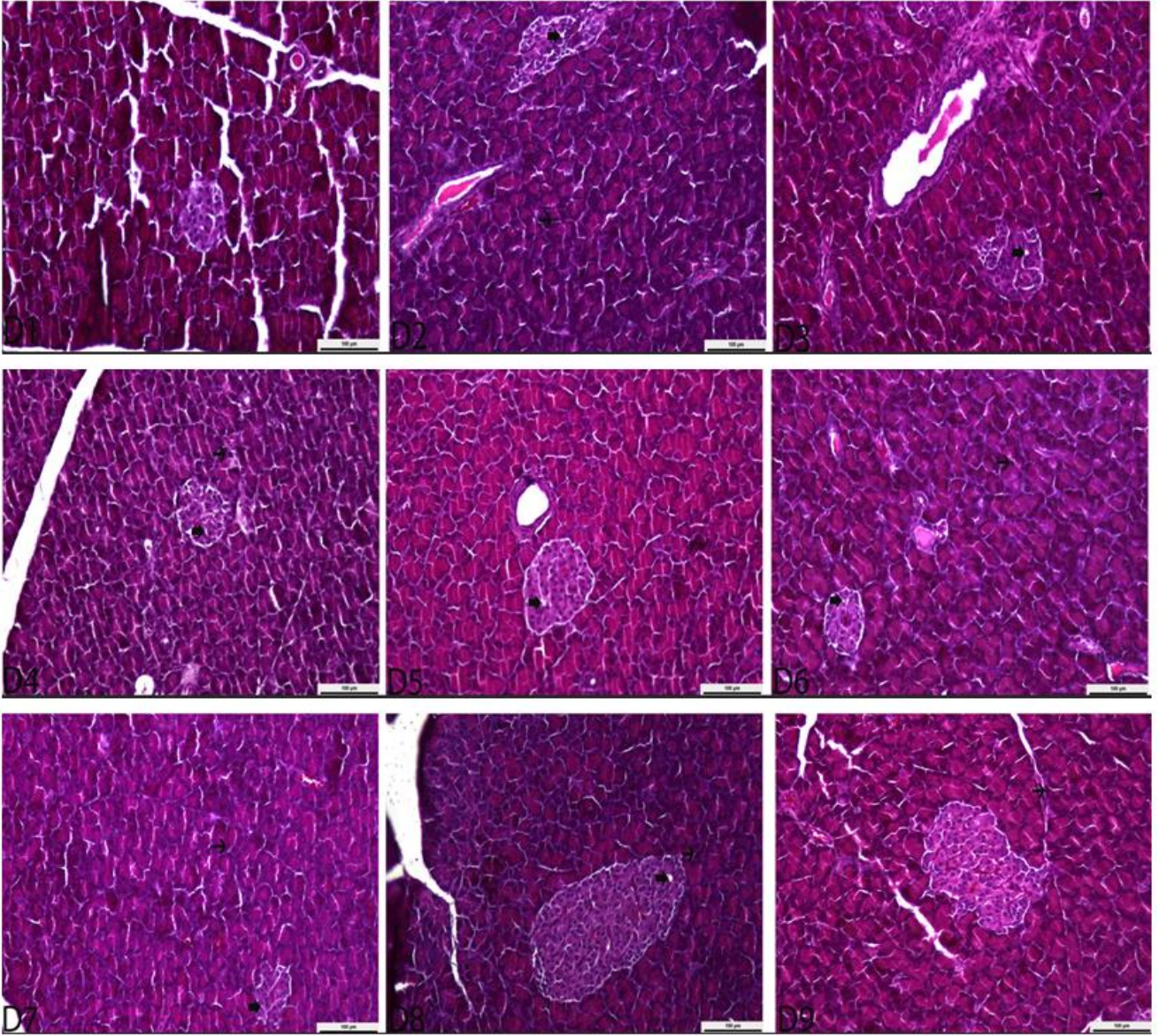
1:kontrol grubu, 2:STZ, 3: STZ ve kitosan, 4:STZ ve metformin, 5:STZ ve tarçın, 6: fruktoz, 7:fruktoz ve kitosan, 8:fruktoz ve metformin ve 9:fruktoz ve tarçın

Şekil 4.2. Karaciğer dokularında hepatositlerde pericentral bölgelerde vakuoler dejenerasyon alanlar ve sinuzoidal dilatasyon ve hiperemi



1:kontrol grubu, 2:STZ, 3: STZ ve kitosan, 4:STZ ve metformin, 5:STZ ve tarçın, 6: fruktoz, 7:fruktoz ve kitosan, 8:fruktoz ve metformin ve 9:fruktoz ve tarçın

Şekil 4.3. Böbrek dokularında glomerulus bowman boş genişleme ve glomerulus kapillar yumağında vakuolizasyon oluşumları



1:kontrol grubu, 2:STZ, 3: STZ ve kitosan, 4:STZ ve metformin, 5:STZ ve tarçın, 6: fruktoz, 7:fruktoz ve kitosan, 8:fruktoz ve metformin ve 9:fruktoz ve tarçın

Şekil 4.4. Pankreas dokularında langerhans adacıklarında karyoliz ve vakuolizasyon oluşumları ile ekzokrin hücrelerinde dejeneratif değişiklikler

Patolojik verilere ait skorum ise aşağıdaki gibi yapılmıştır;

- 0. Yok
- 1. Hafif Şiddetli
- 2. Orta Şiddetli
- 3. Şiddetli
- 4. Çok Şiddetli

Patolojik Skorlama

Çizelge 4.28. STZ ve fruktoz ile oluşturulmuş diyabet modellerinde farklı dokulardaki hasar boyutlarına ait veriler

GRUPLAR	Kalp	Kalp	Karaciğer	Karaciğer	Böbrek	Böbrek	Pankreas	Pankreas
	Hyalin dejenerasyonu	MNH infiltrasyon alanları	Hepatositlerde pericentral bölgelerde vakuoler dejenerasyon alanları	Sinuzoidal dilatasyon ve hiperemi	Glomerulus bowman boş genişleme	Glomerulus kapillar yumağında vakuolizasyon oluşumları	Langerhans adacıklarında karyoliz veya kuolizasyon oluşumları	Ekzokrin hücrelerde dejeneratif değişiklikler
KONTROL 1	0	0	0	0	0	0	0	0
KONTROL 2	0	0	0	0	0	0	0	0
KONTROL 3	0	0	0	0	0	0	0	0
KONTROL 4	0	0	0	0	0	0	0	0
KONTROL 5	0	0	0	0	0	0	0	0
KONTROL 6	0	0	0	0	0	0	0	0
STZ 1	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ 2	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ 3	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ 4	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ 5	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ 6	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ+ Taçın 1	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Taçın 2	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Taçın 3	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ+ Taçın 4	3	3	3	3	3	3	3	3
STZ+ Taçın 5	2	2	2	2	2	2	2	2

Çizelge 4.32. Devam

STZ+ Tarçın 6	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Kitosan 1	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Kitosan 2	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Kitosan 3	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Kitosan 4	1	1	1	1	1	1	1	1
STZ+ Kitosan 5	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Kitosan 6	2	2	2	2	2	2	2	2
STZ+ Metformin 1	1	1	1	1	1	1	1	1
STZ+ Metformin 2	1	1	1	1	1	2	1	1
STZ+ Metformin 3	1	2	1	2	2	1	1	2
STZ+ Metformin 4	1	2	2	2	2	2	1	2
STZ+ Metformin 5	1	2	2	1	1	1	1	1
STZ+ Metformin 6	1	1	1	1	1	1	1	1
Fruktoz 1	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz 2	3	3	3	3	3	3	3	3
Fruktoz 3	3	3	3	3	3	3	3	3
Fruktoz 4	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz 5	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz 6	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz+ Tarçın 1	3	3	3	3	3	3	3	3
Fruktoz+ Tarçın 2	3	3	3	3	3	3	3	3
Fruktoz+ Tarçın 3	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz+ Tarçın 4	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz+ Tarçın 5	1	1	1	1	1	1	1	1

Çizelge 4.32. Devam

Fruktoz+ Tarçın 6	1	1	1	1	1	1	1	1
Fruktoz+ Kitosan 1	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz+ Kitosan 2	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz+ Kitosan 3	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz+ Kitosan 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Fruktoz+ Kitosan 5	2	2	2	2	2	2	2	2
Fruktoz+ Kitosan 6	3	3	3	3	3	3	3	3
Fruktoz+ Metformin 1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fruktoz+ Metformin 2	2	2	2	2	2	2	2	1
Fruktoz+ Metformin 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Fruktoz+ Metformin 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Fruktoz+ Metformin 5	1	1	1	1	1	1	1	1
Fruktoz + Metformin 6	1	1	1	1	1	1	1	1

Farklı dokulardaki hasar boyutu ve tedavilerin iyileştirici etkileri göz önüne alındığında resimlerde hasar ve tedavi ile hasarın tamirine yönelik gözlenen oluşumlar oklarla belirtilmiş olup (Şekil 4.1-4.4); tip 1 için kontrole (skor 0) kıyasla STZ kullanımında ki hasarlar tüm organlarda en kötü 3 derecesi boyutunda görülmektedir. Tedaviler göz önüne alındığında; tüm farklı dokular için tarçın kullanımında hasar derecesi 3 ve 2 olarak bir düşme eğilimi ile görülmektedir. Kitosan kullanımında bu düşme 2 ve 1 seviyelerine gerilemiş olurken; metformin kullanımında bu düşme eğilimi 1 ve 2 seviyeleri ile ağırlıklı olarak 1 seviyesinde olmak üzere özellikle kalp ve pankreasta iyileştirme etkisini iyice göstermiştir.

Tip 2 için ise; diyabet oluşturmak üzere fruktoz+STZ kullanımında hasar dereceleri tüm dokular için 2 ve 3 olmak üzere ağırlıklı 3 derecesinde elde edilmiş. Tedavi olarak tarçın kullanıldığında bu dereceler 3- 2 ve 1 düzeylerinde gerilemeye neden olacak şekilde veriler elde edilmiş. Kitosan kullanıldığında skorlar 2 ve 1 olarak elde edilirken sadece 1

örnekte 3 derecesi kalmış. Buna göre oluşan hasara karşı kitosanın iyileştirici etkisinin tarçına kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Metformin kullanımında ise hasar dereceleri 1 ve 2 olarak azalmış olup ağırlıklı olarak 1 düzeyine indirilerek kontrole yaklaştırmıştır.

Bu açıdan bakılınca tek başına STZ kullanılarak tip 1 diyabet oluşumundaki hasarın fruktoz+STZ kullanımı ile tip2 diyabet oluşumuna kıyasla daha fazla zarar verdiği görülmektedir. Tedavi bakımından ise her iki tiptede hasarın iyileştirilmesinde metformin 1. sırada standart tedavi olarak gelirken, kitosanın tarçına kıyasla alternatif tedavi olasılığı olarak daha başarılı bir şekilde 2. sırada geldiği anlaşılmaktadır.

Tüm bu veriler ve bulgular neticesinde; tip 1 de gözlenen hasarlar hem kilo artışı, hem şeker verilerinde yükselme, hem de patoloji k hasarlar boyutunda tip 2'ye kıyasla daha fazla olup, genetik olarak hem tip 1 hemde tip 2 de istenen diyabet oluşumları gözlenmiş olup, HDL ve LDL kolesterol seviyelerinde gözlenen değişimler açısından ise HDL'yi (iyi kolesterol) yüksek tutması açısından tarçın, LDL'yi (kötü kolesterol) düşük tutulması açısından ise metformin ve kitosan daha başarılı bulunmuştur.

Genetik olarak gen bazında ekspresyon seviyesinde incelediğimizde INS 1 geni için karaciğer dokusu hariç tüm analizlerde etken madde kullanımı ile gen ekspresyonu baskılanarak diyabet oluşumunun deneysel olarak sağlandığı gözlenmiştir. Tedaviler açısından ise gen bazında GLUT 2 geni için; oluşan hasarların tamirinde tip 1 deki hasar tamirleri tip 2'ye kıyasla daha etkili olarak bulunmuş olup, özellikle diyabetin etkisinin daha fazla görüldüğü pankreas dokusundaki etkiler karaciğer dokusuna kıyasla daha net ve başarılı bulunmuştur. Bu noktada metformin ve kitosan hemen hemen aynı seviye olmak üzere daha fazla başarıyı sağlarken, tarçının başarısı diğerlerinden sonra gelmek üzere elde edilmiştir. INS 1 geni içinse kullanılan etken maddelerle pankreasta istenen diyabet oluşumu sağlanmış ve tedavide metforminle beraber tarçın kitosanın önüne geçerek daha başarılı bulunmuştur. Ancak bu gen için karaciğer dokusunda istenen diyabet oluşumu gözlenmemiş olup, gen ekspresyonu daha da artmıştır. Tedavilerde ise tip 2 de tüm maddeler tip 1 de ise metforminin istenen ekspresyonda artış sağladığı görülmektedir. Karaciğer dokusunda etken maddelerle hem tip 1 olarak hem de tip 2 olarak diyabet oluşumunun sağlanamaması değerlendirildiğinde INS 1 geninin bu

dokudaki aktivite ve çalışmasının pankreastan daha farklı boyut ve düzeyde olabileceği düşüncesi ile daha detaylı araştırılmasının yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bu sonuçlar çerçevesinde etken maddelerle tip 1 diyabet oluşumu daha net gözlenirken, özellikle pankreas dokusundaki oluşumlar karaciğere kıyasla daha belirgin elde edilmiş ve tedavilerde metformin dikkati çekerken alternatif tedavi etkenleri olarak tarçın ve kitosan farklı analizlerde metforminle kafa kafaya başarılı bulunmuşlardır.



5. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM), bozulmuş karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile ilişkili kronik hiperglisemi ile birlikte insülin sekresyonunun yokluğu veya metabolik etkilerine karşı duyarlılığın azalması ile karakterize metabolik bir hastalıktır, bununla birlikte hem ülkemizde hem dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Toplumlarda görülen yanlış ve düzensiz beslenme, yetersiz uyku, yoğun stres faktörlerine maruz kalınan durumlar, metabolizmayı etkileyen ve endokrin sistemde bozulmalara yol açan tüm faktörlere, bu faktörlerin insan sağlığı üzerindeki etkilerine bakıldığında, yapılan araştırma sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda, 2050 yılına kadar 1.31 milyardan (1.22-1.39) fazla kişinin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir (Ong vd., 2023).

Diyabet aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme olasılığını artıran önemli bir kardiyometabolik risk faktörüdür (Leon ve Maddox, 2015). Diyabetli kişiler kalp hastalığı, felç, yüksek tansiyon ve en önemlisi myokard enfarktüsü olmak üzere diğer kardiyovasküler problemler açısından daha yüksek risk altındadırlar. Tüm bu faktörler dikkate alındığında ise ancak etkili bir diyabet yönetiminin, KVH gelişme riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceği bilinmektedir (Bruemmer ve Nissen, 2020).

Öte yandan diyabet insanların sosyo-ekonomik durumu üzerinde de çok fazla baskı oluşturur ve dünyada sağlık sistemleri üzerinde büyük bir finansal etkiye sahiptir (Seuring vd., 2015). Diyabet yönetimi bu etkileri önemli ölçüde önleyebilir veya azaltabilir. Yayınlanmış raporlara göre, hemogloblin A1C'de (HbA1c) % 1'lik bir azalma, diyabetik komplikasyon riskinde % 21'lik bir azalma ile ilişkilidir (Tang vd., 2016). Dolayısıyla kan şekerini düşürecek yöntemleri araştırmak oldukça fayda sağlayacaktır. T2DM için başlıca tedaviler arasında kilo kaybı, diğer antropometrik ölçümlerde (bel çevresi gibi) iyileşmeler ve diyet değişiklikleri ve ilaç tedavisi ile birlikte metabolizmadaki değişiklikler yer almaktadır (Association, 2018).

Glisemik düzey kontrolü, diyabet hastaları için süreklilik içeren bir zorluk teşkil eder. Bugüne kadar, kan şekerini değiştirmek için uygulanan etkin stratejiler arasında; farmakolojik tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet düzenlemeleri yer almıştır.

Diyabet tedavisinde doğal takviyelerin kullanımına odaklanan çok sayıda araştırmaya rağmen, Amerikan Diyabet Derneği (ADA), etkinlik gösteren uygulamalar ile ilgili, klinik kanıtların yetersiz olması ve standart formülasyonlardan yoksun olmaları nedeniyle kullanımlarını henüz önermemektedir (Bantle vd., 2008). Ancak bunun aksini düşünen birçok çalışma da mevcuttur. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ekonomik olarak daha kolay elde edilebilir olmaları, hasta ve yakınlarının kendilerine daha kolay ulaşabilmesi, daha güvenilir olduğunun düşünülmesi ve benzeri nedenlerle eğilimin hızla arttığı, etkinliğinin de birçok önemli araştırmaya konu olduğu etkin bir tedavi seçeneğidir.

Diyabet tedavisi ile ilgili yapılan çalışma ve araştırmalara bakıldığında, birçoğunda uygulanan alternatif tedavi yöntemleri ve bu yöntemler içerisinde en etkin ve yoğun miktarda kullanılan bitkisel ekstraktlar dikkat çekmektedir. Bu çalışmalarda yer alan alternatif tedavi yöntemi olan bitkisel tedavilerden biri olan tarçın (*Cinnamomum cassia* Presl), Lauraceae familyasına ait tropik yaprak dökmeyen ağaçlardan elde edilir. Uzun zamandır baharat olarak ve geleneksel tedavi seçeneklerinden en dikkat çekici türünden olan, bitkisel tedavi yöntemi olarak da ilaçlarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; mevcut kanıtlar tarçının diyabet yönetimi üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermektedir (Bento-Bernardes vd., 2017).

Tarçının; insülin reseptör sinyali yoluyla insülin duyarlılığını arttırması, karbonhidratı sindiren enzimlerin aktivitesini inhibe etmesi, glukoz taşınmasını inhibe etmesi, mide boşalmasını geciktirmesi ve glukoz emilimini bloke etmesi dahil olmak üzere, diyabet ile ilgili iyileştirici etkilerinin olduğu birçok mekanizma bildirilmiştir (Hayward vd., 2019).

Yaşamsal fonksiyonlarımızın sürdürülmesinde önemli bir yeri olan karaciğer glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynar. Liu Y ve ark.'ları yaptıkları çalışmada; tarçının, diyabet oluşturulmuş farelerin karaciğer dokusundaki oksidatif stresi azaltarak karaciğer fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (Liu vd., 2023). Karaciğer fonksiyonunun onarılması, karaciğer glukoz metabolizması sinyal yollarında yer alan genlerin ve proteinlerin düzenlenmesini daha da iyileştirebilir ve glukoz metabolizması bozukluklarını belirli bir oranda hafifletebildiği de belirtilmiştir (Tian vd., 2022).

Diyet liflerinin diyabet ve ateroskleroz hastalarının plazma lipitleri üzerinde faydalı etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Kitosan, kitinin deasetilasyonu ile üretilen bir diyet lifidir. Kimyasal yapısı selüloza benzer, $\beta(1\rightarrow4)$ glikosidik bağla bağlanır ve memeli sindirim enzimleri tarafından sindirilmez (Gallaher vd., 2000).

Kitosan genellikle dışkıda yağ atılımının artmasına bağlı olarak plazma kolesterol düşürücü etkileriyle bilinir (Liu vd., 2008). Daha önce yapılmış çalışmalar kitosanın ayrıca karaciğer glukoneogenezinde bir azalma ve iskelet kası glukoz alımı ve kullanımında bir artış ile birlikte, ayrıca yapılan bir streptozotosin (STZ) kaynaklı diyabetik sıçan araştırma modelinde bağırsak disakkaridaz aktivitesinde azalma yoluyla plazma glukoz konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (Yao vd., 2008). Ek olarak kitosanın, yüksek yağlı diyetle veya kolesterolden zengin diyetle beslenen hayvan modellerinde plazma TNF- α 'yı ve yağ ağırlığını azalttığı da gösterilmiştir (Neyrinck vd., 2009).

Ancak obeziteye bağlı tip 2 diyabette kitosan'ın hipolipidemik ve hipoglisemik etkilerine ilişkin çok az bilgi bulunmaktadır. Guo ve ark.'ları, diyabet ve obezite/aşırı kilolu hastalarının kan şekeri düzeyinin, en az 13 hafta boyunca kitosan takviyesi ile iyileştirilebileceğini bildirmiştir (Guo vd., 2020). Bununla birlikte yapılan bir diğer çalışmada ise, 7 haftalık kitosanla beslenmenin kan şekeri seviyesini etkilemediğini ancak HOMA-IR indeksini azalttığı ortaya konulmuştur (Chang vd., 2012). Bu bulgular, kitosanın tip 2 diyabette kan şekeri ve kolesterol konsantrasyonları üzerindeki etkilerinin hala açıklığa kavuşturulmadığını göstermektedir. Öte yandan kitosan'ın uzun süreli veya kısa süreli kullanımda glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkinliği ise hala kesin değildir.

Tip 1 diyabetin genel olarak, insülin üreten pankreatik β hücrelerinin, doğrudan immün aracılı olmasa da immün yıkım ile tetiklendiği düşünülmektedir (Todd, 2010). Bu nedenle otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir ve en sık çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Kan glukozunun izlenmesi ve eksojen insülin uygulaması yoluyla hastalığın yönetimi zorlu ve maliyetlidir; bu çalışmalar da, kan glukozunu düzenlemeye yönelik titiz çabalara paralel olarak, sistemik komorbiditelerle ilişkili hiper ve hipoglisemik olaylarla sonuçlanabilir (Ben Nasr vd., 2015).

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve beta hücrelerinin ihtiyaç olan insülini yeterli düzeyde telafi edememesi ile ilişkilidir ve bu da göreceli olarak insülin eksikliğine yol açar (Solomon vd., 2008). Bu nedenle, her iki endokrin bozukluk türü de farklı vücut sistemlerini ilgilendiren oldukça karmaşık hastalıkları temsil eder. Bu temelde, hastalığın hangi yönlerinin çalışıldığına bağlı olarak diyabet araştırmaları için hayvan modelleri dikkatle seçilmelidir. Ayrıca hayvan modelleri, sendromun genetik ve fonksiyonel karakterizasyonunun kombinasyonuna izin verdiği için diyabet patogenezinin anlaşılmasında hayati bir rol oynamaktadır (Arndt vd., 2013).

Tip 1 diyabette insülin üretiminde eksiklik, beta hücrelerinin kimyasal olarak yok edilmesinden, kendiliğinden otoimmün diyabet geliştiren kemirgenlerin üremesine kadar çeşitli farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabeti incelemek için kullanılan hayvanlar, T1DM'ye giden sınırlı sayıda yol ile yüksek oranda akraba olduklarından, insan T1DM'si ile ilgisi sorgulanmıştır.

Tip 2 diyabette, diyabetin patofizyolojisini ve komplikasyonlarını anlamak için çok sayıda hayvan modeli geliştirilmiştir. Bu hayvan modelleri insülin direnci modellerini ve/veya beta hücre yetmezliği modellerini içermeye eğilimindedir. Öte yandan, çeşitli T2DM hayvan modelleri obezdir ve obezitenin T2DM gelişimiyle yakından bağlantılı olduğu insan durumunu yansıtır. Bu modellerin çoğu, obezite, glukoz intoleransı ve/veya yüksek kan şekeri düzeylerine yol açan insülin direnci ile ilişkili tek bir gende veya birden fazla gende anormalliklere sahiptir. Diyabetik komplikasyonların büyümesi ve ilerlemesi obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Calcutt vd., 2009).

5.1. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Üzerine Yapılan Çalışmalar

DeneySEL diyabet modelinin uygulandığı çalışmalarda çoğunlukla sıçan ve fare gibi deney hayvanları tercih edilmektedir. Bu hayvanlarda kimyasal ajanlar ile diyabet oluşturmak amacıyla STZ ve Alloksan kullanılmaktadır. Bu iki kimyasal ajan arasında STZ daha çok tercih edilmektedir. Bunun nedeni Alloksan ile oluşturulan diyabet modelinde ketozis insidansının ve mortalite oranının yüksek olmasıdır. STZ uygulamasında tercih edilen uygun doz aralığı yetişkin sıçanlarda tek doz 40-60 mg/kg

şeklindedir. Bu doz dışında daha geniş bir aralıktaki dozlar da (35-80 mg/kg) kullanılabilir (Erbaş, 2015). Bu çalışmada diyabet modeli oluşturmak için sıçanlara STZ intraperitoneal yol ile 40 mg/kg dozunda uygulanmıştır ve kullanılan deneysel diyabet modeli bizim çalışmamız ile uyum göstermektedir.

5.1.1 Streptozotosin (STZ) Kullanılarak Yapılan Hastalık Modeli Çalışmaları

Streptozotosin pankreas beta hücrelerinde glukokinaz aktivitesini bozmaktadır. Bunu glukoz taşınması ve glukoz oksidasyonuna zarar vererek yapmaktadır. Ayrıca insülin sentez ve sekresyonunu da azaltarak kronik bir hiperglisemiye neden olmaktadır (Islam ve Wilson, 2012). Diyabetik ratlarda STZ nedeniyle gelişen hiperglisemi oksidatif DNA hasarından kaynaklanmaktadır. Bu oksidatif DNA hasarı beta hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROT) artmasına bağlı olarak gelişmektedir. Bu durumun sonucunda pankreatik beta hücrelerinde işlev bozukluğu ve insülin seviyelerinde azalma meydana gelmektedir (Song vd., 2007). Aşırı ROT üretimi tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Diyabet hastalığında gelişen komplikasyonların çoğu, diyabet sırasında üretilen serbest radikallerden kaynaklanmaktadır (Ahmed vd., 2015).

STZ'ye bağlı olarak gelişen diyabet, kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumun doku proteini ve kas kaybı aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (Balamurugan ve Ignacimuthu, 2011). Diyabetik ratlarda görülen bu kilo kaybının nedeninin hipoinsülinemi olabileceği tahmin edilmektedir. Çünkü insülin, protein sentezini artırmak için amino asitlerin iskelet kasına geçişini uyarmaktadır (Long vd., 2011). Bu nedenle; diyabette, insülin seviyesi azaldığında kilo kazanımında da azalma ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca sağlıklı ratlarla diyabetik ratlar kıyaslandığında kilo kazanımının daha az olması başka bir nedene daha bağlanabilir. Bu neden karaciğer hasarıdır. Karaciğerin bir çok işlevi bulunmaktadır. Kilo kazanımı ile ilgil olan işlevleri arasında vücuda alınan besin maddelerinin vücut tarafından kullanılabilir hale getirilmesi, glikojen depolanması ve protein sentezi gibi işlevler bulunmaktadır. Böyle önemli işlevlere sahip olan karaciğer, özellikle diyabetik durumlardan ciddi şekilde etkilenmektedir (Sundaram vd., 2014). Diyabette, hiperglisemi nedeniyle hücrelerde ROT düzeyleri yükselmekte, bu da karaciğerde oksidatif stres artışına, dolayısıyla karaciğer hasarına neden olmaktadır (Prasath ve Subramanian, 2013). Yükselen ROT

üretimi, Nrf2 ve NF- κ B gibi inflammatuvar mediyatörlerin çekirdeğe translokasyonunu tetikleyerek inflamasyona dahil olan genlerin transkripsiyonunun artmasına neden olmaktadır (Zhang vd., 2016). Daha önceki çalışmalarda elde edilen bu veriler sayesinde diyabetik ratlarda kilo kazanımının daha az olması, gelişmesi muhtemel bir karaciğer hasarına bağlı olarak düşünülebilmektedir.

Vücut kitle indeksi ideal kilonun belirlenmesi için kullanılan bir ölçümdür. Vücut kitle indeksinin 25 kg/m²'nin üstünde olması yüksek vücut ağırlığı olarak adlandırılmakta ve tip 2 DM için ilk sırada gösterilen önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (American Diabetes Association, 2018). Tip 2 diyabet hastalarının % 90'ının obez olduğu belirtilmektedir. Azalmış vücut ağırlığı ile tip 2 DM görülme riskinin de azaldığı bilinmektedir. Bununla birlikte vücut ağırlığı azaldığında, obezite ile ilişkili diğer komorbidite varlığı ve komplikasyon görülme sıklığıda eş zamanlı olarak azalmaktadır. Ayrıca kilo kaybı ile hipergliseminin azaltılabildiği belirtilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı tip 2 DM tedavi yöntemlerinin hedefleri arasında korunabilir ve sürdürülebilir kilo azalmasının sağlanması yer almaktadır (Franz vd., 2002).

STZ, pankreasta β hücrelerini seçici bir şekilde yıkıma uğratması nedeniyle deneysel tip 1 DM ve tip 2 DM modeli oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. STZ uygulanan sıçanlarda hipoinsülinemi ve hipergliseminin yanı sıra tip 1'in tipik özelliklerden olan vücut ağırlığında azalma da görülmektedir (Furman, 2015). Çalışmamızda genel kontrole göre hem tip 1 hem de tip 2 hastalık kontrollerini karşılaştırdığımızda istatistiki olarak önemli farklılık bulunmamıştır. STZ kullanılarak oluşturulan tip 1 de yüksek oranda artış gözlenmiştir. STZ+fruktoz verilerek oluşturulan Tip 2 deneysel diyabet modelinde ise genel kontrole göre verilerde artış görülmüş ancak tip 1 deki kadar yüksek düzeyde artış tespit edilmemiştir. Fruktoz+STZ kullanımı ile oluşturulmaya çalışılan tip 2 diyabet modelinde hem şeker verilerinde hemde kilo artışında gözlenen değerler tek başına STZ kullanımı ile oluşturulmaya çalışılan tip 1 diyabet modeline kıyasla beklentinin altında daha düşük çıkmıştır. Tedavi modellerinden sadece Tip 1 deki metformin (aynı kilo ölçülerindeki gibi) istatistiki olarak önemli sayılabilecek düzeyde verileri düşürmüş olmakla beraber yine de genel kontrol seviyesine indirememiştir.

Atila G.'nin 2014'te yaptığı çalışmasında diyabet oluşturmak için Streptozotosin kullanmış olması, bizim yaptığımız çalışmada da diyabet oluşturmada Streptozotosin kullanmış olmamızla uyumludur.

Çam, M.E. ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışma da ise ratlarda diyabet oluşturmak için streptozotosin kullanılması bizim çalışmamızla uyumlu bulunurken, Streptozotosine ek olarak nicotinamide kullanılmış olması açısından bizim çalışmamızla uyumlu değildir.

Demir, E.A'nın 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada Kuersetinin HPA aksı ve depresyona etkisini araştırmak için diyabet oluşturmak amacıyla ratlarda Streptozotosin kullanmış olması bizim de çalışmamızda tip 1 ve tip 2 diyabet oluşturmak için Streptozotosin vermemiz açısından kıyaslandığında bizim çalışmamız ile uyumludur.

Federiuk ve arkadaşlarının yaptığı 2004 yılında yayınlanan çalışmada hiperglisemi oluşturmak ve diyabete yol açmak için ratlarda etken madde olarak aloksan kullanılmış olması, bizim çalışmamızda diyabet oluşturma amaçlı verilen etken maddenin Streptozotosin olması açısından çalışmamız ile uyumlu değildir.

5.1.2 Fruktoz Kullanılarak Yapılan Hastalık Modeli Çalışmaları

Sakkaroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi ilave şekerlerde bulunan fruktoz, epidemiyolojik olarak obezite ve metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir (Havel, 2005). Deneysel çalışmalar, fruktozun sıçanlarda leptin direncini ve metabolik sendromun hemen hemen tüm özelliklerini indükleyebildiğini, oysa glukoz (veya nişasta) alımının bunu yapmadığını göstermiştir (Johnson vd., 2009). Klinik çalışmalar fruktozun özellikle aşırı kilolu bireylerde metabolik sendromun bir nedeni olduğunu da desteklemektedir. Bu nedenle, 10 hafta boyunca % 25 fruktoz bazlı diyet tüketen aşırı kilolu deneklerde, glukoz bazlı diyet verilen deneklerin aksine insülin direnci, postprandiyal hipertrigliseridemi ve iç organ obezitesinin geliştiği bildirilmiştir (Stanhope vd., 2009). Benzer şekilde, normal bir diyetle günde ek olarak 200 g fruktoz verilmesi, fazla kilolu erkeklerin % 25'inde sadece 2 hafta içinde yeni metabolik sendroma neden olabilir (Perez-Pozo vd., 2010).

Fruktoz, glukoza benzer şekilde heksokinaz tarafından metabolize edilebilmesine rağmen, fruktoza yönelik göreceli afinite önemli ölçüde daha azdır ve çoğu koşulda fruktoz, fruktoza özel bir enzim olan fruktokinaz (ketoheksokinaz, KHK) tarafından metabolize edilir. KHK, hücrede geçici ATP tükenmesini tetikleme yeteneği açısından diğer heksokinazlardan benzersiz bir şekilde farklıdır. Mekanizma, KHK'nın fruktozu fruktoz-1-fosfata hızlı bir şekilde fosforile etmesi, bunun sonucunda belirgin ATP tükenmesi ile birlikte bir geri besleme inhibisyonunun olmaması gerçeğinden kaynaklanmaktadır. ATP tükenmesi aynı zamanda hücre içi fosfat tükenmesi ve AMP üretimi, AMP deaminazın uyarılması ve AMP'nin ürik asit dahil pürin ürünlerine aşamalı olarak bozunması ile de ilişkilidir. Fruktoza yanıt olarak hücre içi ATP tükenmesi, düşük konsantrasyonlarda (1 mM) fruktoz ile meydana gelir ve bu laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda gösterilmiştir (Cortez-Pinto vd., 1999).

Roncal-Jimenez ve ark.'ları yaptıkları çalışmada % 40 sakaroz diyetlerinin (sadece % 20 fruktoz içeren) uygulanması, erkek damızlık sıçanlarda karaciğer yağlanmasına ve diyabete neden olabildiğini bildirmişlerdir (Roncal-Jimenez vd., 2011). Fruktoz emiliminin ayrıca önceden fruktoza maruz kalınmasıyla da artışı tespit edilmiştir (Burant ve Saxena, 1994). Bu da fruktozun lipidler ve insülin direnci üzerindeki etkilerini araştıran klinik çalışmaların, fruktozun aşırı kilolu, insüline dirençli veya ailesinde diyabet öyküsü olan kişilerde neden daha fazla metabolik etki gösterdiğini açıklayabilir (Perez-Pozo vd., 2010). Sonuç olarak, fruktozun neden olduğu metabolik sendrom, fruktokinaz C ve A izoformlarının her ikisinden de yoksun olan farelerde önlenir, ancak fruktokinaz A'dan yoksun farelerde şiddetlenir. Bu sonuçlar, fruktokinaz yoluyla aşırı fruktoz metabolizmasının metabolik sendromu tetiklediğini göstermektedir ve fruktokinaz A'nın önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Ishimoto vd., 2012). Bu çalışmalarda anlatıldığı gibi yüksek fruktoz ile beslenme diyabet oluşturabilmektedir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uygundur.

Normal koşullar altında glukoz, toplam kalp enerjisi üretimine yaklaşık % 30-40 oranında katkıda bulunur (Kodde vd., 2007). Glukozun kalp kasına taşınması, iki glukoz taşıyıcısı GLUT 1 ve GLUT 4'ü içerir; bunlardan en bol olanı GLUT 4'tür. GLUT proteinleri sarkolemma ve hücre içi depolama bölmelerinde bulunur. Hücre içi havuzdan, glukoz alımında işlev görmek üzere plazma zarına alınabilirler. İnsülin,

glukoz alım oranını arttırmak için kardiyak GLUT 4'ün sarkolemmaya geri dönüşümlü translokasyonunu indükler (Glatz vd., 2006).

Fruktoz açısından zengin diyet, erkek Wistar sıçanlarında kardiyak GLUT 1 ve GLUT 4 mRNA ekspresyonunun azalmasını eşlik ettiği tespit edilmiştir (Qin vd., 2010). Diğer bir çalışmada Koricanac ve ark.'larının yaptıkları çalışmada fruktozla beslenen sıçanlarda toplam kalp hücresi GLUT 1 seviyesinde artış olduğu ortaya çıkmıştır. Yine aynı çalışmada sıçanların kalbindeki GLUT 4 ekspresyonunun, artan fruktoz tüketimi nedeniyle değişmediği görülmüştür (Koricanac vd., 2014).

İnsülin direnci, insülinin glikojen sentezini artırma ve glukoneojenezi azaltma gibi yanıtlarını üretemediği bir durumdur. Fruktozla beslenen sıçanlarda insülinin hepatik glukozu baskılama yeteneğinde bozulma meydana gelir. Fruktozla beslenen sıçanların karaciğerleri, kontrol sıçanlarına kıyasla insülin tarafından daha az derecede baskılanan glukoz çıkışında artış gösterdiği bildirilmiştir (Tobey vd., 1982). Fruktozla beslenen sıçanlarda ayrıca tüm vücut insülin duyarlılığında da bozulmalar görülmüyor. Hiperinsülinemik-öglisemik kelepçe deneyleri, fruktozla beslenen sıçanların, kontrol sıçanlarına kıyasla glukoz infüzyon hızlarının azaldığını göstermiştir (Baret vd., 2002). Bu da normal in vivo insülin duyarlılığının kaybına işaret eder. Oral glukoz tolerans testiyle değerlendirilen insülin duyarlılık indeksindeki azalmalar, fruktozla beslenen sıçanların insüline dirençli olduğunu göstermiştir (Song vd., 2004). İntravenöz glukoz tolerans testini veya intraperitoneal glukoz tolerans testini takiben, oral glukoz yüklemesine yanıt olarak artan plazma glukozu ve/veya insülin profilleri de hayvan modelinde gösterilmiştir (Miatello vd., 2002).

Bu çalışmalarda fruktoz ile beslenen ratlarda meydana gelen bozulmuş insulin toleransı ve farklı gen ekspresyon düzeylerindeki azalma ile diyabete yatkınlık bizim çalışmamızda oluşturduğumuz model ile benzerlikler göstermektedir.

5.2. Tedavi Yöntemleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar

5.2.1. Tarçın ile İlgili Çalışmalar

Tarçın, serum lipitlerini ve kan şekerini düşürme yeteneği gibi sağlık açısından faydalar sağladığı varsayıldığından ilgi duyulan doğal bir ürün haline gelmiştir. Tarçının kan şekeri üzerindeki etkisini ifade etme yönteminin, aktif bileşeni olan sinnamaldehit olduğu atfedilmektedir (Ulbricht vd., 2011). Sinnamaldehitin insülinotropik etkileri araştırılmıştır ve insülin salınımını teşvik etmekten, insülin duyarlılığını ve insülin atılımını arttırmaktan ve protein-tirozin fosfataz 1B (PTP1B) ve insülin reseptör kinazının düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Sheng vd., 2008). Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, sulu tarçın ekstraktlarının, insülin direncinin ve adipogenezin düzenlenmesinde rol oynayan transkripsiyonel faktörler olan peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptörlerin (PPAR'ler) ekspresyonunu arttırdığı ve bunun sonucunda lipid ve glukoz metabolizmasının iyileştiği gösterilmiştir (Anand vd., 2010). Tarçının etkinliğini araştırmak için insanlarda çeşitli randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) yapılmıştır; ancak çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Allen vd., 2013).

Tarçın ve yan ürünlerinin anti-diyabetik etkileri birçok çalışmada bildirilmiştir. Al-Logmani ve ark.'larının yaptıkları çalışmada diyabetik sıçanların 3 hafta boyunca % 5 tarçın yağı içeren bir diyetle beslenmesinin ardından açlık kan şekeri (AKŞ) seviyesi % 48,71 oranında azaldığını bildirmişlerdir (Al-Logmani ve Zari, 2009). Bizim çalışmamızda tarçının insülin seviyelerine olan etkisine baktığımızda diğer maddelerle özellikle diyabet tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi olan metforminle neredeyse aynı şekilde etkili olduğu görülmüştür ve çalışmamız tarçının kan şeker düzeyini azaltıcı etkisi göz önüne alındığında bu çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Anand ve arkadaşlarının 2010'da yapmış olduğu bir çalışmada, diyabetik sıçanlarda AKŞ seviyeleri, 60 gün boyunca 20 mg/kg ve 45 gün boyunca 20 mg/kg sinnamaldehit (tarçının etken maddesi) uygulanmasından sonra sırasıyla % 61.62 ve % 70.44 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da kan şeker düzeyini olumlu şekilde azalttığı bulunmuştur ve bu açıdan çalışmamızla uyumlu bulunmuştur.

Mishra ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı diyabetik sıçanların farklı dozlarda tarçın yağı içeren diyetlerle beslendiği bir çalışmada; AKŞ seviyesinde doza bağlı bir düşüş

bulunmuştur. Ancak tarçın yaprakları ve yan ürünlerinden hazırlanan nanoemülsiyonun AKŞ düzeyindeki azalmayı etkilediğine ilişkin veri eksikliği bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda ise kullandığımız tarçının AKŞ üzerine olumlu etkisi olduğu için doza bağımlı olması bakımından çalışmamızla uyumlu olmayıp, AKŞ üzerindeki pozitif düşüş etkisi dikkate alındığında çalışmamız ile uyumludur.

Cinnamomum cinsi, Seylan Tarçını (*C. zeylanicum*) ve Çin Tarçını (*C. cassia*) sağlık üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle en çok çalışılan yaklaşık 300 tür içerir (Ranasinghe vd., 2012). Tarçında polifenolik bileşikler gibi birçok biyoaktif bileşik bulunmuştur. *C. zeylanicum*'un ana aktif bileşenleri sinnamaldehit, sinnamil asetat, β -karyofilen, α -terpineol, öjenol ve proantosiyanidin sinnammtannin B1'dir (Jayaprakasha ve Rao, 2011).

Bilimsel kanıtlar, tarçın uygulamasının çeşitli etki mekanizmaları yoluyla antidiyabetik ve insülin duyarlılaştırıcı aktivite gibi terapötik etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Fernando ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı in vitro çalışma modelinde *C. Zeylanicum* (Seylan tarçını) kabuğu ekstraktının bağırsak sukraz, pankreas α -amilaz ve α -glukozidaz aktivitelerini inhibe edebildiği ve böylece karbonhidrat sindirimini ve emilimini azaltabildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla da kan şekeri düzeyinin düzenlenmesinde önemli bir pozitif etkisi olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tarçının diabetik ratlarda kan şekeri düzeyi ve diyabetik etkiler üzerinde göstermiş olduğu iyileştirici etki kıyaslandığında çalışmamızla uyumludur.

C. zeylanicum ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda pankreas α -amilaz aktivitesinin inhibisyonu da gözlenmiştir (Beejmohun vd., 2014). *C. zeylanicum*'dan, diyabetik sıçanların karaciğer ve böbreklerinde fosfoenolpiruvat karboksikinaz (PEPCK) aktivitesini ve normalleştirilmiş PEPCK haberci RNA (mRNA) seviyelerini azalttığı görülmüştür.

Subash Babu ve arkadaşlarının 2007'de diyabetik sıçanlara *C. zeylanicum* uygulaması ile yaptığı çalışmada, tarçın uygulamasının karaciğer ve kas dokusundaki glikojeni önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir ve bizim çalışmamız ile tarçının tedavi amaçlı kullanılması açısından uyumlu bulunmuştur.

Hayvan modellerinde yapılan çok sayıda çalışmada tarçın ve biyoaktif bileşiklerinin hipoglisemik potansiyelide sıklıkla değerlendirilmiştir. 60 gün boyunca STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda (20 mg/kg) *C. zeylanicum* uygulaması, tedavi edilmeyen diyabetik kontrol grubuna kıyasla açlık plazma glukoz (FPG) seviyesi ve hemoglobin A1C (A1C) seviyelerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. İnsülin seviyeleri de tedavi edilmeyen diyabetik kontrol grubuna ve sinnamaldehit müdahale grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı görülmüştür (Anand vd., 2010). Daha öncede belirttiğimiz gibi bu çalışma tarçının hiperglisemiye tedavide pozitif etkisi açısından bizim çalışmamız ile uyumludur.

Yaghmoor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda *C. Zeylanicum* uygulandıktan sonra benzer sonuçlar gözlenmiştir. Tarçın verilen gruplarda diyabetik gruba göre FPG düzeylerinde anlamlı bir azalma ve insülin düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Yaghmoor ve Khoja, 2010). Yapılan bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi tarçın ve türevlerinin tedavide kullanımı açısından bizim çalışmamız ile uyumludur.

Shen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 22 gün boyunca *C. zeylanicum* (3 mg/kg, 30 mg/kg ve 100 mg/kg) su ekstraktı ile tedavi edilen STZ kaynaklı diyabetik sıçanlar, diyabetik gruba kıyasla 30 mg/kg ve 100 mg/kg tarçın tedavisi olan sıçanlarda FPG seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma tarçının tedavide kullanılıp FPG seviyelerini azaltması bakımından bizim çalışmamız ile uyumludur (Shen vd., 2010).

Vijayakumar ve arkadaşlarını yaptığı araştırmada STZ kaynaklı diyabetik sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, diyabetik gruba kıyasla 28 gün boyunca tarçının etanolik kabuk ekstraktının (500 mg / kg) uygulanmasından sonra FPG seviyelerinde önemli bir azalma ve insülin seviyelerinde önemli bir artış bildirilmiştir ve bu çalışmada tarçının tedavide kullanılıp FPG seviyelerini azaltması bakımından bizim çalışmamız ile uyumludur (Vijayakumar vd., 2023).

Khan ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, temel tedavi olarak sülfonilüre ilaçları olan 60 T2DM hastasının randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmasında tarçının FPG seviyeleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Hastalara rastgele üç tek oral

doz tarçın verilmiş (1, 3 ve 6 g / gün) veya 40 gün boyunca bir plasebo uygulanmıştır. Tarçın alımından sonra her üç çalışma grubunda da FPG düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır. Bu çalışma tarçın kullanımının FPG düzeyini önemli ölçüde azaltması ve tedavide kullanılması açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Khan vd., 2010).

Radhia ve arkadaşları, 14 T2DM hastasına 30 gün boyunca tarçın vermiş (1.5 g / gün) ve plasebo uygulayarak kontrollü bir çalışmada yapmışlardır. Çalışma sonunda tarçın grubunda FPG düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (216.3 ± 52.7 mg/dL'ye karşı 163.3 ± 44.9 mg/dL, $p<0.05$) Tarçın kullanımının FPG düzeyini önemli ölçüde azaltması ve tedavide kullanılması açısından bu çalışmada bizim çalışmamız ile uyumludur (Radhia vd., 2010).

Akilen ve arkadaşları; oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilen 58 T2DM hastası üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirmişlerdir. Deneklere 12 hafta boyunca tarçın (2 g/gün) verilmiş veya plasebo almak üzere rastgele ayrılmışlardır. Tarçın grubunda plasebo grubuna göre A1C düzeylerinde (tarçın grubu: $\% 7.86 \pm \% 1.42$; kontrol grubu: $\% 8.68 \pm \% 1.83$, $p=0.029$) anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Tarçın grubunda A1C seviyelerinde de önemli düşüşler gözlenmiştir ($8.22 \pm \% 1.16$ 'ya karşı $7.86 \pm \% 1.42$, $p<0.05$) ve FPG seviyelerinde (8.82 ± 3.45 mmol/L'ye karşı 8.04 ± 3.10 mmol/L, $p<0.05$). Bu çalışmada ise tarçının A1C düzeylerine olan etkisinin araştırılması, bu etkinin bizim çalışmamızda olduğu gibi düşüş sağlaması açısından çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur (Akilen vd., 2010).

Vafa ve arkadaşları 44 T2DM hastası üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Katılımcılar, 8 hafta boyunca *C. zeylanicum* (günde 3 g) veya plasebo almak üzere rastgele ayrılmışlardır. Tarçın grubunda FPG düzeylerinde (139.28 ± 9.11 mg/dL'ye karşı 126.47 ± 17.73 mg/dL, $p=0.005$) ve A1C düzeylerinde ($7.35 \pm \% 0.51$ 'e karşı $\% 6.9 \pm \% 0.77$, $p=0.008$) başlangıç değerlerine göre anlamlı azalmalar gözlenmiştir (Vafa vd., 2012). Bununla birlikte, tarçın uygulamasından sonra insülin seviyeleri önemli ölçüde değiştirilmemiştir bu çalışma tarçının FPG ve A1C düzeylerinde düşüş sağlaması açısından bizim çalışmamız ile uyumlu ancak insülin değerinde önemli değişiklik oluşturmaması açısından uyumlu değildir (Vafa vd., 2012).

Lu ve ark. stabil bir tedavi olarak gliklazidli 69 T2DM hastası üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada iki farklı dozda tarçın ekstraktının etkisini değerlendirmişlerdir. Hastalar 3 ay boyunca tarçın özü (120 mg / gün veya 360 mg / gün) veya plasebo almak üzere rastgele ayrılmıştır. Müdahale süresi sonunda her iki tarçın grubunda da FPG düzeylerinde önemli düşüşler gözlenmiştir (120 mg / gün grubu: 9.00 ± 1.23 mmol / L'ye karşı 7.99 ± 1.05 mmol / L, $p = 0.002$ ve 360 mg / gün grubu: 11.21 ± 2.21 mmol / L'ye karşı 9.59 ± 1.66 mmol / L, $p = 0.00008$) ve A1C seviyelerinde (120 mg / gün grubu: $8.90 \pm 1.24\%$ 'e karşı $8.23 \pm 0.99\%$, $p = 0.003$ ve 360 mg/gün grubu: $8.92 \pm 1.35\%$ 'e karşı $8.00 \pm 1.00\%$, $p = 0.0004$). Bu çalışma da tedavi amaçlı tarçın kullanılması, tarçının FPG düzeylerinde önemli düşüşler oluşturması açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Lu vd.,2012).

Anderson ve ark.'ları serum glukozu yüksek (FPG > 6.1 mmol/L ve <20 mmol/L veya 2-h glukoz > 7.8 mmol/L ve <25 mmol/L) olan ve insülin tedavisi almayan 173 hasta üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Denekler, 2 ay boyunca tarçın (500 mg/gün) su ekstraktı veya plasebo almak üzere rastgele atanmıştır. FPG seviyelerinde (8.85 ± 0.36 mmol / L'ye karşı 8.19 ± 0.29 mmol / L, $p < 0.005$), tokluk plazma glukoz (PPG) seviyelerinde (15.09 ± 0.57 mmol / L'ye karşı 13.30 ± 0.55 mmol / L, $p < 0.0001$) ve HOMA-IR'de (9.67 ± 0.90 'a karşı 8.32 ± 0.84 , $p < 0.005$) azalma saptanmıştır. Bu çalışma da tedavi amaçlı tarçın kullanılması, tarçının kan glukoz düzeylerinde önemli düşüşler oluşturması açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Anderson vd., 2015).

Zare ve ark.'ları temel tedavi olarak sadece hipoglisemik ajanları olan 140 T2DM hastası üzerinde *C. zeylanicum* uygulamasının etkisini değerlendirmişlerdir. Bu randomize, üçlü kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, hastalar vücut kitle indekslerine (VKİ) göre 3 ay boyunca *C. zeylanicum* (1000 mg/gün) veya plasebo almak üzere rastgele ayrılmıştır (tarçın tedavisi olan iki grup, grup I: BMI ≥ 27 ve grup II: BMI < 27 ve plasebo ile iki grup, grup III: BMI ≥ 27 ve grup IV: VKİ < 27). FPG düzeylerinde BMI ≥ 27 olan hastalarda tarçın ve plasebo grupları arasında başlangıçtan bitiş noktasına kadar önemli değişiklikler gözlenmiştir; (tarçın grubu: -19.37 ± 2.3 mg / dL; plasebo grubu: -0.22 ± 1.53 mg / dL, $p < 0.001$), PPG düzeyleri (tarçın grubu: -21.35 ± 3.8 mg / dL; plasebo grubu: 1.97 ± 6.5 mg / dL, $p = 0.003$), A1C seviyeleri

(tarçın grubu: $-0.42 \pm \% 0.06$; plasebo grubu: $0.044 \pm \% 0.01$, $p < 0.001$) ve insülin direnç indeksi (HOMA-IR) (tarçın grubu: -1.41 ± 0.16 ; plasebo grubu: -0.004 ± 0.05 , $p < 0.001$). Ek olarak, BMI < 27 olan hastalarda FPG düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmiştir; (tarçın grubu: -11.9 ± 2.7 mg / dL; plasebo grubu: -9.5 ± 5.4 mg / dL, $p = 0.03$) ve HOMA-IR (tarçın grubu: -0.55 ± 0.10 ; plasebo grubu: -0.06 ± 0.03 , $p < 0.001$). Bu çalışma FPG düzeylerinde, vücut kitle indekslerine ve tedavide etkinliğine bakıldığında bizim çalışmamız ile uyumludur (Zare vd., 2019).

Talaei ve ark.'ları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada metformin tedavisi alan 44 T2DM hastasının glisemik kontrol parametreleri üzerindeki *C. Zeylanicum* (3 g/gün) etkisini değerlendirmişlerdir. Müdahale süresi 8 hafta olarak belirlenmiştir. Çalışmada tarçın grubunda ve müdahale sonunda FPG seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir (183.85 ± 36.16 mg/dL'ye karşı 172.20 ± 44.86 mg/dL, $p = 0.09$), A1C seviyeleri ($10.04 \pm \% 1.30$ 'a karşı $\% 10.11 \pm \% 1.49$, $p = 0.83$), açlık insülin seviyeleri (9.85 (7.92–19.22) mU/L'ye karşı 12.10 (10.65–18.45) mU/L, $p = 0.24$) ve HOMA-IR (5.35 (2.97–9.22) vs. 6.00 (3.34–9.00), $p = 1.00$). Ek olarak, FPG, A1C, açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR'de plasebo grubuna kıyasla anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada FPG seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmaması ve tedavide anlamlı bir etkinlik saptanmamış olması sebebiyle bizim çalışmamızla uyumlu değildir (Talaei vd., 2017).

Trigliserit (TyG) indeksi, kan lipitleri ve glukozun bütünleşik etkisini yansıtan bileşik bir biyokimyasal göstergedir. Sağlıklı bireylerde insülin direncinin belirlenmesinde yüksek duyarlılık gösterdiği rapor edilmiştir (Simental-Mendía vd., 2008). Li ve ark.'ları, TyG indeksinin yüksek diyabet görülme olasılığı ile belirgin bir ilişkisini ortaya koyan bir kohort çalışması gerçekleştirmiş ve bu da bunun tip 2 diyabet için öngörücü bir gösterge olma potansiyelini ortaya koymuştur (Li vd., 2020). TyG indeksinin, stabil koroner arter hastalığı, akut koroner sendromlar, stent içi restenoz, arteriyel sertlik, koroner arter kalsifikasyonu ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalık türlerinde değerli olduğu gösterilmiştir. Bu arada, çok sayıda araştırma TyG indeksinin çeşitli faktörleri ile hem normal kilolu bireylerde hem de alkolsüz yağlı karaciğer hastalığından muzdarip olanlarda kardiyovasküler hastalık

oluşma riski arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır (Zhao vd., 2022).

Makrovasküler komplikasyonlar T2DM hastalarında ana ölüm nedenidir. Ayrıca periferik arter hastalığının T2DM hastalarında amputasyon riski ile ilişkili olduğu da rapor edilmiştir (Schneider vd., 2018). Kümülatif kanıtlar, insülin direncinin reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine neden olduğunu, bunun da endotel disfonksiyonuna ve inflamasyona yol açabileceğini ve diyabetik vasküler hastalığın hızlanmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Paneni vd., 2013). Xu Y ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, toplum temelli bir kohortta TyG indeksinin makrovasküler hasar ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Xu vd., 2008). Pan Y ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise TyG indeksi ile ayak bileği-brakiyal indeksi (ABI) arasında anlamlı bir ilişki bulmuş ancak brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı (ba-PWV) ile bulamamışlardır. ABI ile ilişki, diyabet seyrinin ileri evresinde olma olasılığı daha yüksek olan HbA1c > % 8,6 olan grupta daha güçlü olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yapılan çok değişkenli analizde ba-PWV ile TyG indeksi arasında anlamlı ($p<0,001$) bir ilişki bulunmuş; bu da TyG indeksinin makrovasküler komplikasyonlar üzerindeki riskinin yaş ve BMI gibi diğer klinik faktörler tarafından karıştırılabileceğini ortaya koyduğunu bildirmişlerdir (Pan vd., 2021).

5.2.2. Kitosan Uygulanan Çalışmalar

Çalışmamızda kullandığımız kitosan uygulaması ile ilgili verilere baktığımızda diğer maddeler (tarçın ve metformin) ile kıyaslandığında, kan glukoz düzeyine etkileri açısından neredeyse aynı düzeyde etkili olduğu, trigliserit düzeylerine etkilerine bakıldığında çok ciddi bir fark bulunmadığı, HDL analizlerinde ise % 5 lik anlamlı bir fark olduğu, metforminin kolesterolü tarçın ve kitosana oranla daha fazla düşürdüğü, kitosanın ise tarçına oranla daha etkin olduğu bulunmuştur. Tüm bu verilere dayanarak yapılan bazı çalışmalarda kitosan farklı şekillerde ve amaçlarda tedavi için kullanılmaktadır.

Gür Reha ve arkadaşlarının 2023'te yayınlanan deneysel olarak oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda kitosan'ın oral mukoza yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin histopatolojik

olarak incelenmesine yönelik çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi diyabet oluşturmak için STZ kullanılmış olup, kan şekeri düzeyleri takip edilmiştir. Kan şekeri düzeyi 250 mg/dl'nin üzerinde olan sıçanlar diyabetik kabul edilerek çalışmaya dahil edilmiş ve daha sonra deney hayvanlarının yanak mukozasında tek kullanımlık punch biyopsi aleti ile 5 mm çapında ve 1 mm derinliğinde yara oluşturulmuş. Yara iyileşmesi cerrahi operasyon sonrası 2. ve 5.günlerde değerlendirilmiş. Tedavi amaçlı kitosan uygulanan grupta anlamlı bir fark gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu çalışma sıçanlarda deneysel olarak STZ ile diyabet oluşturma ve tedavide kitosan kullanımı açısından bizim çalışmamızla uyumlu ancak kitosanın doku iyileşmesi için kullanılması bakımından uyumlu değildir (Reha vd., 2023).

Nadezhda ve arkadaşları tip 1 diyabetli sıçanlarda kemik rekonstrüksiyonu için kitosanın tedavi olarak uygulaması ile yaptığı 2023'teki araştırmalarında sadece tip 1 diyabetli sıçanlara uygulama yapıp tip 2 diyabet uygulaması olmaması açısından bizim çalışmamız ile uyumlu olmayıp, tedavi amaçlı olarak tip 1 diyabetin yol açtığı çene kemiği deformitesi rekonstrüksiyonu için kitosanı tedavi amaçlı olarak kullanılmış olması açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Patlataya vd., 2023).

Kitosanla mikrokapsüllenmiş insülinin, diyabetli sıçanlarda COX-2 ve VCAM-1 ekspresyonunu modüle ederek mezenterik mikro sirkülasyon fonksiyon bozukluğunu hafifletmesi ile ilgili olarak Xu ve arkadaşlarının 2018'de yayınlanan çalışmalarında kitosan insülin yüklenerek Diyabetes Mellitus'ta tedavi ediciliği açısından uygulanmış ve bu çalışma kitosanın etkili olması, diyabet tedavisinde kullanılması açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Xu vd., 2018).

Jie Gao ve arkadaşlarının 2022'de yayınlanan kitosanın aracılık ettiği kaveolin 1'in yukarı regülasyonunun, kronik dirençli yara diyabetik sıçan modelinde Wnt / β -katenin yolunu aktive ettiği belirtilen; bizim çalışmamızda da olduğu gibi deneysel olarak diyabet oluşturmak amacıyla sıçanlara STZ verilen ve tedavi amaçlı olarak kitosanın yara iyileşmesi vb diyabetin anjiyogenez üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı olarak gelişen durumlardada terapotik etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada önemli etkinlik düzeyi olduğu tespit edildiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da kitosan terapotik açıdan değerler üzerine etkisine bakıldığında tarçın ve metformine göre daha etkin

bulunmuş olması ve tedavide kullanılması açısından çalışmamız ile uyumludur (Gao vd., 2022).

Lintang Dian Saraswati ve arkadaşlarının 2022’de yaptığı çalışmada kitosan partiküllerinin diyabetik sıçanlarda tedavi etkinliği araştırıldığı ve kitosan nanopartiküllerinin 21 günlük uygulaması sonucunda kan şeker düzeyinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada diyabetik sıçanlarda tedavi amaçlı kitosan uygulanmış olması, kitosanın tedavi olarak etkinliğine bakıldığında kan şeker düzeyini düşürmede önemli etkisinin olması açısından bizim çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür (Dian vd., 2022).

2020’de Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda gebelik diyabetine karşı kitosan kapsüllü nano resveratrolün terapötik etkisi üzerine biyolojik araştırmalar yapan Shengye Du ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada tedaviden sonra vücut ağırlığı, kan şekeri ve insülin düzeyleri ölçüldüğü ve tüm hayvan gruplarında vücut ağırlığı arttığı, ancak gruplar arasında tedavide kitosan ve resveratrol kullanılan grupta kan şeker düzeyinde ve insülin düzeyinde farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada tedavide kitosanın yer alması, deneysel olarak diyabetik sıçan modelinin kullanılması ve tedavide etkinliğine bakıldığında kitosan uygulanan grupta anlamlı bir fark olması açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Du vd., 2020).

Shing-Hwa Liu ve arkadaşlarının 2021’de yaptığı Diyabetik sıçan modelinde diyetle kitosan besleme süresinin glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkisi ile ilgili olan çalışmada 6 haftalık beslenmeye kıyasla 11 haftalık kitosan takviyesinin plazma TNF- α ’yı, insülin seviyesini, ALT aktivitesini, HOMA-IR indeksini ve adipoz doku LPL aktivitesini önemli ölçüde azaltabildiğini gösterdikleri belirtilmiştir. Aynı zamanda plazma HDL kolesterol seviyesini, plazma Angpt 14 protein ekspresyonunu ve plazma trigliserit seviyesini arttırdığı belirtilmiştir. Plazma trigliserit seviyelerinin 6 haftalık kitosan besleme süresinde değişmediği ancak 11 haftalık kitosan besleme süresinde önemli ölçüde arttığı ve bunun nedeninin, TNF-a ve insülinin plazma seviyelerinin azalması, plazma Angpt 14 proteininin artması ve yağ dokusunda LPL aktivitesinin inhibisyonu olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca kitosan takviyesinin karaciğerdeki lipid birikimini iyileştirebileceği, hem 6 hem de 11 haftalık beslenme sürelerinde dışkıda lipid atılımını arttırabileceği de belirtilmiştir ve kitosanın tedavide oldukça etkili olduğu

belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da trigliserit seviyesi, kan glukoz düzeyi üzerinde ve insülin miktarında tedavi amaçlı kullanım sonrası pozitif etkinliği bakımından uyumlu bulunmuştur (Liu vd., 2021).

Huei-Ping Tzeng ve arkadaşlarının 2021’de yaptığı kitosan ve türevlerinin antidiyabetik özellikleri ile ilgili olan çalışmada iyi biyolojik olarak parçalanabilirlik ve biyouyumluluğun yanı sıra anti-diyabetik özelliklere sahip olan düşük maliyetli bir doğal polimer olarak kitosanın, diyabetin önlenmesi, tedavisi ve yönetimi konusunda daha ileri araştırmalar için iyi bir aday olduğunu belirtmişler ancak bazı çalışmalarda glisemik indekse çok etkili olmadığının yanı sıra sonradan oluşturulan deneysel diyabetle ilgili olarak ta çalışmaların daha çok geliştirilmesi gerektiğini ancak birçok araştırmanın sonucuna göre kitosan ve türevlerinin pankreatik beta hücrelerini koruması, hiperglisemiyi ve karbonhidrat metabolizmasını inhibe ettiğini, hepatik glukoneogenezisi inhibe ettiğini, dislipidemi ve metabolik hastalıkları düzenlediğini belirtmişlerdir. Bu çalışma kitosanın deneysel diyabet tedavisinde etkili olduğu ifadesi açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Tzeng vd., 2021).

Giftania Wardani ve arkadaşlarının 2022’de yaptığı kitosan nanopartiküllerinin streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçan üzerinde kardiyak hücre hasarını korumada antioksidatif stres ve antiapoptoz etkisi ile ilgili çalışmada kitosan nanopartiküllerinin uygulanmasının, ROS’u azaltarak ve Nrf2 ekspresyonunu, SOD seviyesini ve GPx’i artırarak antioksidatif stres yoluyla ve Bcl-2 ekspresyonunu artırarak ve ekspresyonu azaltarak antiapoptoz yoluyla diyabetik sıçanlarda kalp hücre hasarını koruyabileceği belirtilmiştir. Bu çalışma STZ kullanımı ve tedavi için kitosan uygulanması, kitosanın tedavide etkili olması açısından bizim çalışmamız ile uyumlu, ancak sadece diyabet değil kardiyak hasar ve kitosanın bu kardiyak hasar tedavisinde kullanımı açısından uyumlu değildir (Wardani vd., 2022).

Arun ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, kitosan kombine metformin ilacı, yüksek yağlı bir diyetteki antidiyabetik potansiyeli değerlendirmek için uygulanmıştır. Kitosan sonikasyon yoluyla metformin ile birleştirilmiş ve 500 mg/kg kitosan ile 100 mg/kg metformin kullanımındaki serum bilirubin seviyesi, toplam protein, karaciğer glikojen, Glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-1,6-fosfataz değerleri metformin 300 mg / kg ile tedavi edilen gruba önemli ölçüde benzediği gözlenmiştir. Bu

bilgi ile kitosan ilaç etkinliğini artırmak ve aşırı doz metformin alımını azaltmak için birlikte uygulanması önerilmiştir ve bizim çalışmamız içinde kitosan kullanımının metforminin tedavi edici özelliğine benzer etki gösterdiği sonuçları bakımından önemlidir (Arun vd., 2019) .

5.2.3. Metformin Uygulanan Çalışmalar

Antidiyabetik etkisini çeşitli mekanizmalar yoluyla sağlayan Biguanid metforminin şu anda tip 2 diyabet tedavisinde birinci basamak oral ilaç olduğu, Metforminin ayrıca böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organlarda fibrozu önlediği, diyabet tedavisine ek olarak bu ilacın, akciğer ve meme kanserleri, inflamatuvar cilt bozuklukları ve nörolojik hastalıkları içeren diğer bazı hastalık ve durumların tedavisinde de faydalı olduğu belirtilmiştir (Mohammed Al Za'abi vd., 2021).

Mohammed Al Za'abi ve arkadaşlarının 2021'de yaptığı çalışmada deneysel olarak oluşturulan kronik böbrek hastalığı olan diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda metforminin etkisinin araştırıldığı ve metforminin tek doz olarak kullanılmasının yetersiz olabileceği ancak yine de metformin tedavisinin diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda KBH'nin etkilerini önemli ölçüde azalttığını deneysel olarak gösterdikleri belirtilmiştir. Bu çalışmada kullanılan metforminin diyabeti tedavi etmedeki etkinliği açısından kıyaslandığında bizim çalışmamız ile uyumlu olduğu, ancak tedavi açısından sadece metformin kullanılmış olması açısından uyumlu olmadığı görülmüştür (Za'abi vd., 2021).

Çin tıbbi ile de ilgili olarak Li Xu ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı çalışmada Metformin ve Gegen Qinlian Kaynatma, STZ kaynaklı diyabetik sıçanlarda adacık α hücresi çoğalmasını artırdığı belirtilmiştir. Bu iki ilacın, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette ortaya çıkan adacık β hücre kütlesi eksikliğinden kaynaklanan hiperglisemiyi etkili bir şekilde iyileştirip iyileştirmediğini doğrulama amaçlı yapılan bu çalışmada hem GQD hem de metformin, β hücre kitlesi azalmasının neden olduğu FBG seviyesini önemli ölçüde azaltmadığı, ancak karaciğer ve pankreas histopatolojisini hafiflettiği belirtilmiştir.

Diyabetik sıçanlarda hem GQD hem de metformin, insülin pozitif hücre kütlelerini değiştirmedigi, ancak a-hücre proliferasyonunu arttırdığı ve Gen ekspresyonu analizinde, GQD ve metforminin hedef gen sikline bağımlı kinaz 4 (Cdk4) ve insülin reseptör substratı (IRS 1) seviyesini önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi STZ uygulanarak diyabet oluşturulması, hem tip 1 hem tip 2 tedavisi için uygulamaya yapılması ve deneysel tedavi olarak metforminin farmakoterapötik etkisine bakılması bizim çalışmamızla uyumludur (Xu vd., 2022).

Kardiyovasküler diyabetolojide metforminin endotel fonksiyonu üzerindeki etkisinin odaklanmış incelemesi ile ilgili olarak Yu Ding ve arkadaşlarının 2021'de yaptığı çalışmada; endotel hücrelerinin ve sağlam endotelin fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarını gözden geçirilip, diyabet ve buna bağlı kardiyovasküler komplikasyonların tedavisinde metformin ile ilgili en son araştırmaları gözden geçirilmiş ve metforminin endotel hücre fonksiyonlarını düzenlemedeki etki mekanizmasına odaklandıkları belirtilmiştir.

Çalışmada elde edilen verilere göre metforminin damar sağlığı üzerine birçok olumlu etkilerinin (geçirgenliğin ve vizilositenin artması, endotel fonksiyonu düzelmesi vb.) olduğu belirtilmiş ayrıca kan glukoz düzeyini düşürmesinin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini azaltacağı, kardiyovasküler hastalıkların kan glukoz metabolizma düzeyiyle ilişkili olduğu ve diyabetin bu hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Tedavide metforminin etkinliğinin araştırılması, bununla birlikte kardiyovasküler hastalıklarda da diyabette olduğu gibi tedavide kullanılabileceğinden söz edilmesi açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Ding vd., 2021).

Yunxi Xu ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı Tip 2 diyabetin iyileştirilmesinde metformin ile kombine edilen Çin bitkisel formüllerinin bağırsak mikrobiyotasını modüle etme üzerindeki etkisi ve sistematik bir inceleme ve meta-analizi çalışmasında; Tip 2 diyabetin (T2DM) iyileştirilmesi için bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda kombine Çin bitkisel formülü (CHF) ve metformin tedavisi etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirmesi ve analiz edilebilmesi için, bu kombinasyon tedavisinin kantitatif üzerindeki etkisini ele alan tüm yayınlar bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve glukoz parametreleri toplandığı belirtilmiştir.

Alt grup analizlerinde ise, ayrıca metformin dozlarının ve CHF sınıflandırmalarının hiperglisemiye kontrol etme ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirme üzerindeki etkisinin analiz edildiği belirtilmiş ve sonuç olarak, bu meta-analizin, metformin tedavisi ile kombine KKY'nin, T2DM hastalarında hipergliseminin iyileştirilmesinin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu için umut verici olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumlu olarak alternatif tedavilerin metformin ile kıyaslanması, metforminin tedavi amaçlı kullanılması, çin tıbbından yani geleneksel tedavilerden bahsedilmiş ve tedavide etkin olmalarına yer verilmiş olması açısından bizim çalışmamız ile uyumludur (Xu vd., 2022).

Tip 2 diyabet tedavisinde anahtar olarak bağırsak mikrobiyomu ve metformin arasındaki ilişkiyi 2021'de araştıran Chae Bin Lee ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada; metformin, inflamasyon modülasyonu, bağırsak geçirgenliği, glukoz homeostazisi ve SCFA üreten bakterilerin bolluğu yoluyla bağırsak mikrobiyomunu etkileyebileceği, ancak metforminin bağırsak mikrobiyotası yoluyla glukoz homeostazisini nasıl modüle ettiği hala açık olamdığı belirtilmiştir.

Ek olarak metformin olmadan bağırsak mikrobiyotasının bileşimi genetik, cinsiyet, gıdalar, yaşam tarzı ve diğer ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Ancak klinik çalışmalarda müdahalelerin kontrolü oldukça zor olduğundan, ayrıca, bağırsak mikrobiyomu bazlı Koch'un önermeleri yoluyla etki mekanizmasını doğrulamak için dışkı mikrobiyomu transplantasyonu önerilebileceği ve bu şekilde kan glukoz düzeyine ve diyabet metabolizması üzerine etkili olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızla tedavide metformin kullanılması ve metforminin kan glukoz düzeyi üzerinde etkili olması açısından uyumludur (Lee vd., 2021).

Yitao Chen ve arkadaşlarının 2021'de yapmış olduğu çalışmada; Metforminle tedavi edilen Tip 2 diyabetli Sprague-Dawley sıçanlarının karaciğerindeki potansiyel terapötik hedef genlerin transkriptomik ve proteomik analizine bakılıp, metforminin etkileri değerlendirildiği belirtilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, normal grupla karşılaştırıldığında T2DM grubunun yüksek FBG ve HbA1C seviyelerine ve düşük insülin seviyelerine sahip olduğu, Metformin tedavisini takiben FBG ve HbA1C düzeylerinin T2DM grubuna kıyasla belirgin şekilde azaldığı, ($P<0.01$); ancak insülin seviyelerinin T2DM ve metformin grupları arasında fark göstermediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızla

kıyaslandığında tedavi amaçlı metformin kullanılması, metforminin insülin seviyeleri, FBG ve HbA1C düzeylerinde etkili olması açısından uyumludur (Chen vd., 2021).

Metformin ve alendronatın diyabetli farelerde kemik kaybını azaltmada ve glukoz metabolizmasını iyileştirmedeki etkileriyle ilgili Qiyun Zhou ve arkadaşlarının 2022 de yaptığı çalışmada; kullanılan kombine metformin ve alendronatın, kan şekeri seviyelerini, 4 ve 16 saatlik açlık sonrası, glukoz tolerans testi sonuçları, insülin duyarlılığı dahil olmak üzere glukoz metabolizması ve kemik metabolizmasındaki ilerlemeyi iyileştirebileceği ve diyabet grubuna göre kemik kaybını azaltabileceği belirtilmiştir.

Tek başına alendronat kullanımı, serum glukagon benzeri peptid-1 düzeylerini diyabet grubuna göre önemli ölçüde artırabileceği, Metforminin tek başına kullanılmasının, diyabetik farelerde omurganın Tb.Sp ve Tb.N gibi kemik mikro yapısını iyileştirebileceği belirtilmiştir ve sonuçta Alendronat ve metforminin kombine kullanımının, diyabetik farelere kıyasla anti-diyabet ve anti-osteoporotik etkiye sahip olduğu, ancak alendronat ve metformin arasında belirgin bir sinerjistik etki göstermedikleri belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda metforminin kan glukoz düzeyine etkisinin pozitif olması bu çalışmayla uyumlu ancak bu çalışmada aynı zamanda kemik iyileşmesi vb durumların tedavisinde kullanılması ile uyumlu değildir. (Zhou vd., 2022).

Anastasia V. Poznyak ve arkadaşlarının 2022’de yaptığı “Diyabetten Ateroskleroza: Kardiyovasküler Hastalıkların Tedavisinde Metforminin Potansiyeli”adlı çalışmada; Metforminin diyabet seyri üzerindeki yararlı etkisi konusunda hiç şüphe olmadığı, tüm gelişmelere rağmen tedavi reçeteleme de de ilk tercih edilen ilaç olmaya devam ettiği, karmaşık bir hastalık olan ateroskleroza da; birçok farklı moleküler mekanizmanın rol aldığı belirtilmiştir. Özellikle, diyabette olduğu gibi, bu durum enflamasyon ve lipid metabolizmasının ihlaline bağlı olduğu belirtilmiştir.

İki hastalığın, yani diyabet ve aterosklerozun patogenezindeki bu benzerlikler dikkate alındığında, metforminin ateroskleroz tedavisinde etkinliğini varsaymak oldukça mantıklı görüldüğü, metformin kullanımının çeşitli kalp ve kan damarları hastalıkları

olan hastalar üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabileceğini de gösteren çok sayıda klinik çalışma ile doğrulandığı söylenmiştir. Bu çalışmada metforminin tedavide uygulanmış olması, diyabet üzerinde etkili olması, kardiyovasküler hastalıkların temeli sayılan ateroskleroz ile bağlantılı olabileceğinden bahsedilmesi ve tedavide etkinliğinin diyabeti de etkileyebileceğinden söz edilmesi çalışmamız ile uyumludur.

Tip 2 diyabette metforminin etki mekanizmaları Mitokondri ve lökosit-endotel etkileşimleri üzerine etkilerinin araştırıldığı Nadezda Apostolova ve arkadaşlarının 2020’de yaptığı çalışmada; Metforminin, minimum yan etki ile T2DM tedavisinde olumlu sonuçlar gösterdiği, İnsülin duyarlılaştırıcı ve oral hipoglisemik ilaç olarak faydalı etkiler sağladığı, hipergliseminin neden olduğu damar hastalığı gelişimine karşı koruma sağladığı, endotel üzerindeki klinik etkilerini vurgulayan laboratuvar ve klinik araştırmalardan elde edilen çok sayıda veri olduğu belirtilmiştir.

Metforminin T2D’de oksidatif stresi, mitokondriyal fonksiyonu, otofajiyi ve endotel-lökosit etkileşimlerini modüle ederek yararlı etkiler gösterdiği, iskelet kası ve karaciğerdeki etkilerinin moleküler mekanizmaları ve vazoprotektif etkileri henüz açıklığa kavuşturulmamasına rağmen, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyonun ETC’de, özellikle kompleks I’de meydana gelen bir eyleme ikincil olduğunun ve diğer eylemlerin ana biyoenerjetik düzenleyici AMPK’nin aktivasyonu ve eNOS ve SIRT 1’in aktivasyonu gibi ilgili yolların aktivasyonunu içerdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada metforminin diyabet tedavisinde kullanılması, tüm hastalık metabolizması üzerinde etkili olması bizim çalışmamız ile uyumludur.

Yapılan başka bir çalışma olan diyabetli ve metformin tedavisi gören KOAH hastalarında akciğer difüzyon kapasitesinde azalmanın araştırıldığı, Kathrin Kahnert ve arkadaşlarının 2022’de yaptığı çalışmada; diyabet için metformin tedavisi ile KOAH hastalarında akciğer difüzyon kapasitesindeki yıllık düşüş arasında anlamlı ilişkiler gözlemlenmiş, KCO ve TLCO için doğru olduğu, ancak spirometrik akciğer fonksiyonu (FEV₁ ve FVC) ile hiçbir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir.

Metforminin diyabeti olmayan insanlarda "yaşlılık hastalıklarını" da geciktirip geciktiremeyeceği hala açık bir soru olduğu, New York City'deki Albert Einstein Tıp Fakültesi Yaşlanma Araştırmaları Enstitüsü'nde planlanan TAME (Metformin ile Yaşlanmayı Hedefleme) çalışmasında ele alındığı, faz III çalışmanın, metforminin yaşamı uzatıp uzatmadığını ve sağlıklı yaşlanmayı destekleyip desteklemediğini değerlendirmeyi amaçlamakta olduğu; bu da KOAH'ın gelişimi ve seyri ile de alakalı olabileceği belirtilmiştir. Daha da önemlisi, CT görüntüleme kullanılarak KOAH geninden elde edilen verilerin yakın zamanda yapılan boylamsal analizi, metformin alan hastalarda amfizemin ilerlemesinde doğrudan bir azalma olduğunu gösterdiği söylenmiştir. Bu çalışmada metforminin direkt diyabet tedavisi için değil KOAH ve yaşlanmanın etkilerini tedavisinde kullanılmış olması çalışmamızla uyumlu değil, ancak metforminin diyabetin etkilerini azaltıp tedavi etmesinin etkinliği açısından uyumludur (Kahnert vd., 2022).

Maryam Arabloei Sani ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı çalışmada; Wistar sıçanlarında streptozotosin ile indüklenen Diabetes Mellitusta p-simen'in lipid profili, karaciğer enzimi ve akt/mtor yolu üzerindeki terapötik etkisi araştırılmış ve p-cymene'in Wistar sıçan diyabet modelinde bazı patofizyolojik özellikleri iyileştirdiği belirtilmiştir. Elde edilen verilerin, p-simenenin diyabetik sıçanlarda serum Glu, TC, TG, HDL-c, LDL, ALP, ALT, AST, MDA ve VLDL düzeylerini iyileştirebildiğini gösterdiği, ayrıca diyabetik hayvanlarda mTOR, Akt ve fosfo-Akt proteininin ekspresyonunu da geliştirdiği, deneysel olarak geliştirilen diyabet modellerinde intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonu kullanıldığı, birçok çalışmada hayvanlarda diyabet modellerinin indüksiyonu için streptozotosin kullanıldığı ve tedavinin etkili olduğu belirtilmiştir. Streptozotosin kaynaklı diyabet sıçanlarında hiperglisemi, hiperlipidemi, karaciğer hasarı, oksidatif stres ve Akt/mTOR sinyal yolunun baskılanmasının meydana geldiğini gösterdi.

P-cymene verilmesi diyabetin ilerlemesini önemli ölçüde önlediği ve muhtemelen umut verici bir antidiyabetik potansiyele sahip olduğu, karaciğer hasarını ve oksidatif stresi azaltabileceği ve Akt/mTOR sinyal yolunu iyileştirebildiği belirtilmiştir. Sonuçlara göre diyabetik bireylerde diyabetin kontrolü için p-cymene önerilebileceği, ancak etkili doz,

tedavi süresi ve diğer takviyelerle etkileşimi araştırılmalıdır. P-simenenin antidiyabetik özelliğinden sorumlu mekanizmayı araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu, P-simenenin antidiyabetik etkileri metformin ile karşılaştırılabilir düzeyde ve diyabet hastalarında yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu çalışma tedavide metforminin değil P-simenenin daha etkin olduğunun belirtilmesi açısından çalışmamızla uyumlu değil ancak; metforminin etkin tedavi olmasından bahsedilmesi açısından uyumludur (Sani vd., 2022).

5. 3. Genetik Çalışmalar

5.3.1. Glukoz Taşıyıcı (GLUT) Gen Ekspresyonu Çalışmaları

Glukoz taşıyıcı-1 (GLUT 1), memeli hücrelerinde eksprese edilen ve hücrelere bazal glukoz alımından sorumlu olan bir reseptördür. Bu reseptörün aktivasyonunun kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Shetty vd., 1993). L 929 fibroblastları, hücrelere glukoz alımı için tamamen GLUT 1 reseptörlerine bağımlıdır (Liong vd., 1999). Plaisier ve arkadaşları, sinnamaldehitin, L 929 fibroblastlarında doza bağlı bir şekilde GLUT 1 aracılı glukoz alımını arttırdığını göstermişlerdir. Ancak ortamda glukoz yoksunluğunun varlığında sinnamaldehit, GLUT 1 aracılı glukoz alımını azaltmıştır (Plaisier vd., 2011) Bu çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak gen ekspresyonu ve hücrelere glukoz alımını açıklayan bir çalışmadır.

Kolaylaştırılmış difüzyon glukoz taşıyıcıları ailesi (SLC2A genleri tarafından kodlanan GLUT'lar) 14 izoform içerir. Bunlar farklı amino asit dizilerine, substrat spesifikliklerine, kinetik özelliklere ve doku ve hücrel lokalizasyonlara sahiptir (Mueckler ve Thorens, 2013). GLUT 2'nin glukozu karşı benzersiz derecede düşük bir afinitesi vardır ($K_m = 17 \text{ mmol/l}$) ve aynı zamanda düşük afiniteli substratlar olarak mannoz, galaktoz ve fruktozu da kullanabilir; bununla birlikte glukozamin için yüksek bir afiniteye sahiptir ($K_m = 0.8 \text{ mmol/l}$) (Uldry vd., 2002). GLUT 2, enterositlerin ve böbreğin proksimal kıvrımlı tübülünün bazolateral membranında bulunur ve burada apikal sodyum-glukoz ortak taşıyıcıları SGLT 1 veya SGLT 2 tarafından başlatılan bir işlem olan transepitelyal glukoz taşınmasının ikinci adımında işlev görür. Yapılan

çalışmalar ratlarda GLUT 2'nin devre dışı bırakılması, bunun bağırsakta glukoz Emilimi için vazgeçilmez olduğunu, ancak böbrekte glukozun yeniden Emilimi için gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır. GLUT 2 aynı zamanda hepatositlerin plazma zarındaki ana glukoz taşıyıcısıdır ve GLUT 2'si olmayan fareler üzerinde yapılan çalışmalar, bunun glukoz alımı için gerekli olduğunu ancak glukoz çıkışı için vazgeçilebilir olduğunu göstermiştir. Kemirgen pankreatik beta hücrelerinde, GLUT 2 ana glukoz taşıyıcısıdır ve bunun genetik inaktivasyonu, glukoz alımını ve glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu (GSIS) baskılar. GLUT 2 ayrıca merkezi sinir sisteminde de eksprese edilir. Bu nedenle, GLUT 2'nin işlevi yalnızca glukozun plazma zarları boyunca pasif taşınmasını katalize etmek olmasına rağmen, nakavt fareler üzerinde yapılan çalışmalar, bu taşıma aktivitesinin, gen ekspresyonuna etki eden hücresel mekanizmaların kontrolü, hücre içi metabolik yolların düzenlenmesi ve hücre içi metabolik yolların düzenlenmesi için önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bizim çalışmamızda kullanılan GLUT 2 ve çalışma yöntemlerini açıklaması ile benzerlik göstermektedir. (Thorens, 2015).

GLUT 2'nin glukoz algılamayla ilişkili olduğuna dair ilk gösterge, kemirgen adacık beta hücrelerinde ana glukoz taşıyıcısı olduğunun gözlemlenmesidir (Johnson vd., 1990). Glukoz için yüksek afinitesi ve yüksek taşıma kapasitesi nedeniyle, hücre dışı glukozun hücre içinde mevcut olanla hızlı bir şekilde dengelenmesine olanak tanır. Bu glukozla uyarılan insülin sekresyonu (GSIS) hız kontrol adımını katalize eden enzim olan glukokinaza sınırsız erişimini sağlar (Matschinsky, 1996). Diyabetik farelerde ve sıçanlarda, bozulmuş GSIS, GLUT 2 ekspresyonunun belirgin şekilde azalmasıyla ilişkilidir (Thorens vd., 1990). GLUT 2 ekspresyonunun kaybı hem mRNA hem de protein seviyelerinde düzenlenir.

GLUT 4 ise insülinin kontrolü altındaki iskelet kası ve yağ dokusundaki ana glukoz taşıyıcısıdır. İnsülinin, GLUT 4'ün hücre içi bölmeden hücre zarına translokasyonunu desteklediği iyi bilinmektedir (Shepherd ve Kahn, 1999). Diabetes Mellitus'ta insülinin yokluğu veya yetersiz duyarlılığı nedeniyle GLUT 4 azalır. Nikzamir ve arkadaşları, Gerçek Zamanlı PCR kullanılarak sinnamaldehitte tedavi edilen C2C12 iskelet kası hücrelerinde GLUT 4 reseptörü ve mRNA'sının ekspresyonunda önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir (Nikzamir vd., 2014). Shen ve arkadaşları, tarçın ekstraktının,

protein kinazın (AMPK) sinyal yolu yoluyla GLUT 4 translokasyonunu indükleyerek tip 2 diyabeti iyileştirdiğini bildirmişlerdir. AMPK'nin aktivasyonu, GLUT 4'ün plazma membranına translokasyonunu indükler ve çeşitli çalışmalar, AMPK ve onun sinyal yolunun, tip 2 diyabet ve obezitenin tedavisine yönelik ilaçların geliştirilmesinde potansiyel moleküler hedefler olduğunu göstermiştir. Ayrıca tarçın, GLUT 4 reseptörlerinin yanı sıra İnsülin Reseptörü (IR) ve İnsülin Reseptörü substratlarının miktarını artırır, böylece glukozun hücrelere girişini kolaylaştırır (Shen vd., 2014). Shen ve arkadaşları, *Cinnamomum zeylanicum* ekstraktlarının, kahverengi yağ dokusu ve kasta GLUT 4'ün üretimini ve plazma membranına translokasyonunu doza bağlı bir şekilde arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmalarda kullanılan GLUT 4 genleri ile bizim çalışmalarımızda kullanılan GLUT 2 gen ekspresyonları ve diyabet oluşumu benzerlikler göstermektedir. (Shen vd., 2010).

Çalışmamızda GLUT 2 geni için gen ekspresyon düzeyini kullanılan etken maddeler bazında incelendiğinde; pankreas için kontrol ile kıyaslandığında hem tip1 hem tip 2 hastalık kontrol gruplarında ekspresyonun azalmış olduğu tespit edilmiştir. Diyabetin gen ekspresyon düzeyini baskılayacağı benzer çalışmalar tarafında da ifade edilmekte olup bu açıdan elde edilen sonuç literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (Şekil 4.18, Şekil 4.19).

Birden fazla çalışma tarçın ekstraktının glukoz profillerini iyileştirdiğini göstermiş olsa da, tarçının pankreas β hücreleri üzerindeki koruyucu etkisi iyi çalışılmamıştır. Bisht ve arkadaşları, tarçın özlerinin pankreas β hücrelerini koruyabileceğini ve insülin sekresyonunu iyileştirebileceğini öne sürmüş, ancak doğrudan bir kanıt sağlayamamışlardır (Bisht ve Sisodia 2011).

5.3.2. INS 1 Pankreas Beta HücrelerindeYapılan Çalışmalar

Güner ve ark.'larının yaptıkları çalışmada normal kültür koşullarında metformin INS 1 hücrelerinin hem bazal insülin salgı miktarını hem de uyarılmış insülin salgı miktarını azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre kontrol grubunda uyarılmış insülin salgı miktarı bazal insülin salgısına göre % 40 insülin salgı artışıyla sonuçlanırken 1 mM

metformin maruziyeti bu artışı % 16'ya düşürmüştür. 0.5 mM metformin maruziyeti ise uyarılmış insülin salgı miktarının bazal insülin salgısından daha düşük çıkmasına neden olarak glukoz uyarımlı insülin salgısı cevabını (GSIS) tümüyle bozmuştur (Güner, 2023).

Metforminin mitokondriyal solunum zinciri kompleks 1 inhibisyonu ile ATP sentezini azaltmasının insülin üretim ve salgı fonksiyonunu baskılaması beklenmektedir. Leclerc ve ark. normal kültür koşullarında metforminin (1 mM, 16 saat) izole insan adacıklarında ve MIN6 fare beta hücrelerinde AMPK aktivasyonu ile birlikte insülin salgısını inhibe ettiğini göstermiştir (Leclerc vd., 2004). Lupi ve ark.'larının çalışmasında da benzer biçimde izole insan adacıklarında metformin GSIS cevabını azaltmıştır fakat düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Lupi vd., 2002). Valle ve ark. metforminin beta hücrelerindeki antioksidan etkilerini incelemiş ve metforminin normal kültür koşullarındaki INS 1 hücrelerinde oksidatif stresi arttırdığını, doza bağlı olarak hücre canlılığında ve insülin salgı fonksiyonunda hasara neden olduğunu göstermiştir (Valle vd., 2022). Huang ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre in vivo 7 haftalık metformin tedavisi sıçanlarda prediyabetin diyabete dönüşümünü önlemekte ve insülin salgısını iyileştirmektedir. Buna göre in vivo metformin tedavisinin diğer dokulardaki etkinliği kan glukoz seviyesini normale düşürmekte, beta hücrelerine dolaylı olarak fayda sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda kullanılan INS 1 gen ile bu çalışmalardaki sonuçlar bakımından benzerlikler göstermektedir. (Huang vd., 2021).

INS 1, RNA aracılı bir INS 2 geninin duplikasyon olayının sonucu olarak oluşmuştur. INS 1 spesifik olarak pankreas β hücrelerinde eksprese edilmekte olup, karaciğerde gözlenen etken maddelere bağlı farklı düzeylerin bu gen için karaciğerdeki etkinliğinin pankreastan daha farklı çalıştığını ifade ettiği anlamına gelebileceğini düşünmekteyiz.

5.4. Patoloji Çalışmaları

Alternatif tedavi seçeneklerinin diyabet tedavisinde sentetik ilaçlarla karşılaştırıldığında genellikle güvenli olduğu düşünülmektedir. Gıda veya baharat şeklinde günlük beslenmemizin bir parçası olan, diyabet tedavisinde yararlı olduğu kanıtlanmış pek çok yaygın şifalı bitkiden biri de tarçındır (Sanlier ve Gencer, 2020). Bugüne kadar alkaloidler, terpenoidler, steroidler, ksantonlar, flavonoidler, antosiyanidinler, reçineler ve saponinler gibi çok çeşitli bitki ürünleri taranmış ve diyabete karşı etkili bulunmuştur. Benzersiz bir farmakolojik konseptle diyabeti önlemek veya tedavi etmek için daha hedefe yönelik bir tedavi geliştirmek için mekanizmaların tam olarak anlaşılması önemlidir. Hastalarda yağ dokusunda, karaciğerde, pankreatik adacıklarda, damar sisteminde ve dolaşımdaki lökositlerde meydana gelen değişiklikler, inflamasyonun T2DM'nin patogeneze katıldığını göstermektedir (Donath ve Shoelson, 2011). Pankreas β hücrelerinin hasarı, insüline bağımlı diyabete yol açan β hücresine özgü otoimmün süreç nedeniyle meydana gelir (Yoon ve Jun, 2005). CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin, insülin üreten β hücrelerini yok etme sürecine aracılık ettiği ve dolayısıyla diyabet ilerlemesinin temel hücresel bileşenleri olarak kabul edildiği bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Ahmed vd., 2019). β -hücrelerinin işlev bozukluğu T2DM'nin patogenezinde anahtar bir faktördür. İşlevsiz β -hücrelerinin kütlesi azalır ve bu da kan hücrelerinde yetersiz insülin üretimine yol açar. Deneysel olarak, β -hücre kütlesi, apoptoz oranının değerinin replikasyon oranı, neojenez oranı ve hipertrofi oranının kolektif değerinden çıkarılmasıyla elde edilebilir. İşlev bozukluğu, hücre kütlesinin azalması ve/veya kusurlu hücreler nedeniyle ortaya çıkabilir ve bu koşulların her ikisi de T2DM hastalarında kaydedilmiştir (Cho vd., 2011). T2DM bireylerindeki insülin direnci ve eksikliği, beta hücrelerinin fonksiyon ve kütlesindeki değişikliklere, insüline verilen periferik doku tepkisinin azalmasıyla yol açan kademeli bir değişiklik gösterir (American Diabetes Association, 2014).

Çalışmamızda farklı dokularda farklı hasar çeşitleri incelenmiştir. Kalpte; hyalin dejenerasyonu ve MNH infiltrasyon alanları, karaciğerde; hepatositlerde pericentral bölgelerde vakuoler dejenerasyon alanları ve sinuzoidal dilatasyon ve hiperemi, böbrekte; glomerulus bowman boş genişleme ve glomerulus kapillar yumağında

vakuolizasyon oluşumları, pankreasta; langerhans adacıklarında karyoliz ve vakuolizasyon oluşumları ile ekzokrin hücrelerde dejeneratif değişiklikler araştırılmıştır.

Farklı dokulardaki hasar boyutu ve tedavilerin iyileştirici etkileri göz önüne alındığında resimlerde (Şekil 4.1-4.4) hasar ve tedavi ile hasarın tamirine yönelik gözlenen oluşumlar oklarla belirtilmiş olup; tip 1 için kontrole (skor 0) kıyasla STZ kullanımında ki hasarlar tüm organlarda en kötü 3 derecesi boyutunda görülmektedir. Tedaviler göz önüne alındığında; tüm farklı dokular için tarçın kullanımında hasar derecesi 3 ve 2 olarak bir düşme eğilimi ile görülüyor. Kitosan kullanımında bu düşme 2 ve 1 seviyelerine gerilemiş olurken, metformin kullanımında bu düşme eğilimi 1ve 2 seviyeleri ile ağırlıklı olarak 1 seviyesinde olmak üzere özellikle kalp ve pankreasta iyileştirme etkisini iyice göstermiştir.

Tip 2 için ise; diyabet oluşturmak üzere fruktoz+STZ kullanımında hasar dereceleri tüm dokular için 2 ve 3 olmak üzere ağırlıklı 3 derecesinde elde edilmiştir. Tedavi olarak tarçın kullanıldığında bu dereceler 3- 2 ve 1 düzeylerinde gerilemeye neden olacak şekilde veriler elde edilmiştir. Kitosan kullanıldığında skorlar 2 ve 1 olarak elde edilirken sadece 1 örnekte 3 derecesi kalmıştır. Buna göre oluşan hasara karşı kitosanın iyileştirici etkisinin tarçına kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Metformin kullanımında ise hasar dereceleri 1 ve 2 olarak azalmış olup ağırlıklı olarak 1 düzeyine indirerek kontrole yaklaştırmıştır. Bu açıdan bakıldığında tek başına STZ kullanılarak tip 1 diyabet oluşumundaki hasarın fruktoz+STZ kullanımı ile tip2 diyabet oluşumuna kıyasla daha fazla zarar verdiği görülmektedir. Tedavi bakımından ise her iki tiptede hasarın iyileştirilmesinde metformin 1. sırada standart tedavi olarak gelirken, kitosanın tarçına kıyasla alternatif tedavi olasılığı olarak daha başarılı bir şekilde 2. sırada geldiği tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ratlarda kontrol grubu ile birlikte 2 ayrı grup oluşturulmuştur. 1. grupta streptozotosin ile Tip 1 diyabet oluşturulmuştur. 2. grupta içme suyuna fruktoz eklenmesi ile Tip 2 diyabet oluşturulmuş ve 3. grupta ise hiçbir uygulama yapılmayarak sağlıklı ratlardan oluşturulmak üzere çalışma gerçekleştirilmiştir. 1. ve 2. gruba tarçın, kitosan ve metformin, uygulanarak tedavi grupları oluşturulmuş ve kontrol grupları ile karşılaştırma yapılmıştır.

Zamana bağlı olarak kilo modelleri incelendiğinde etken maddelerle Tip 1 diyabet oluşumu daha net gözlenirken, özellikle pankreas dokusundaki oluşumlar karaciğere kıyasla daha belirgin elde edilmiş ve tedavilerde metformin dikkati çekerken alternatif tedavi etkenleri olarak tarçın ve kitosan farklı analizlerde metforminle benzer oranda başarılı bulunmuşlardır.

1. Şeker modellerinde ise zamanın modellerin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır. Kilodan farklı olarak, şeker için bütün modeller anlamlı olarak tespit edilmiştir.

2. Tip 1 diyabette; ratlarda uygulanan maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri normal dağılım göstermiştir ($p>0.05$). Tarçın ve kitosanın kandaki trigliserit miktarı bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

3. HDL-kolesterol miktarı bakımından ratlara tarçın ve kitosanda olduğu gibi kitosan ve metformin maddeleri verildiğinde Tip 1 diyabette aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ancak LDL kolesterol miktarı, kandaki serum insülin düzeyleri ve serum-c-peptit bakımından aralarında istatistiksel olarak % 5 anlamlılık düzeyinde bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

4. Tip 2 diyabette; tarçın ve kitosanın kandaki glukoz miktarına etkileri normal dağılım göstermiştir ($p>0.05$). Verilen maddelerin kandaki glukoz miktarına etkileri normal dağılım göstermiştir.

5. Metformin, tarçın ve kontrol gruplarına ait kandaki HDL miktarının benzer olduğu ancak kitosan maddesi verildiğinde bu miktarın Tip 2 Diyabette daha az olduğu görülmüştür. HDL kolesterolü en fazla düşüren etken madde olarak kitosan olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$).
6. Tip 2 diyabette; kandaki LDL miktarı incelendiğinde gruplara tarçın ve kitosan ile tarçın ve metformin verildiğinde aralarında farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). LDL kolesterol miktarı bakımından tarçın verildiğinde ve kontrol grubu ile kitosan ve kontrol grubu incelendiğinde aralarında anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0.05$). Kitosan ve metformin maddeleri verildiğinde ise gruplar arasında farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).
7. Kandaki serum insülin düzeyleri ve serum C peptit bakımından Tip 2 diyabette aralarında istatistiksel olarak % 5 anlamlılık düzeyinde bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
8. Genetik olarak gen bazında ekspresyon seviyesinde incelediğimizde INS 1 geni için karaciğer dokusu hariç tüm analizlerde etken madde kullanımı ile gen ekspresyonu baskılanarak diyabet oluşumunun deneysel olarak sağlandığı gözlenmiştir.
9. Tedaviler açısından ise gen bazında GLUT 2 geni için; oluşan hasarların tamirinde Tip 1 deki hasar tamirleri Tip 2'ye kıyasla daha etkilili olarak bulunmuş olup, özellikle diyabetin etkisinin daha fazla görüldüğü pankreas dokusundaki etkiler karaciğer dokusuna kıyasla daha net ve başarılı bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- Abdel-Halim, A.H., Fyiad, A.A.A., Aboulthana, W.M., El-Sammad, N.M., Youssef, A.M., Ali, M.M. (2020). Assessment of the anti-diabetic effect of Bauhinia variegata gold nano-extract against streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. *J. Appl. Pharm, Sci*, 10: 77–91.
- Abdulmalek, S.A., Balbaa, M. (2019). Synergistic effect of nano-selenium and metformin on type 2 diabetic rat model: Diabetic complications alleviation through insulin sensitivity, oxidative mediators and inflammatory markers. *PLoS ONE*, 14:e0220779.
- Agulló, E., Rodríguez, M.S., Ramos, V., Albertengo, L. (2003). Present and future role of chitin and chitosan in food. *Macromolecular Bioscience*, 3(10): 521-530.
- Ahmed, D., Sharma, M., Kumar, V., Bajaj, H.K., Verma, A. (2015). 2 β -hydroxybetulinic acid 3 β -caprylate: an active principle from Euryale Ferox Salisb. seeds with antidiabetic, antioxidant, pancreas & hepatoprotective potential in streptozotocin induced diabetic rats. *J Food Sci Technol*, 52(9): 5427-5441.
- Ahmed, S., Cerosaletti, K., James, E., Long, S. A., Mannering, S., Speake, C., Brusko, T. M. (2019). Standardizing T-cell biomarkers in type 1 diabetes: Challenges and recent advances. *Diabetes*, 68(7): 1366–1379.
- Akgül, E., (2018) , Formaldehit maruziyeti sonucu rat akciğerinde oluşan oksidatif hasara karşı ve deneysel olarak oluşturulan kolon kanseri üzerine köpek balığı kıkırdağı ve köpek balığı karaciğer yağının (slo) koruyucu etkisinin belirlenmesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri enstitüsü, Doktora tezi, s:153, Afyonkarahisar
- Akilen, R., Tsiami, A., Devendra, D., Robinson, N. (2010). Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic Type 2 diabetic patients in the UK: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabet. Med*, 27:1159–1167.
- Allen, Robert W., Schwartzman, E., Baker, W.L., Coleman, C.I., Phung, O.J. (2013). "Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis." *The Annals of Family Medicine*, 11.5:452-459.
- Al-Logmani, A.S., Zari, T.A. (2009). Effects of Nigella sativa L. and Cinnamomum zeylanicum blume oils on some physiological parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bol. Latinoam. Caribe Plantas Med. Aromát*, 8:86–96.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): S81–S90.
- American Diabetes Association. (2018). Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 41(1): 13-27.
- American Diabetes Association. (2022a). 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes- 2022 Jan 1. *Diabetes Care*, 45 (Suppl.1): 144-74.
- American Diabetes Association. (2022b). 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes- 2022 Jan 1. *Diabetes Care*, 45 (Suppl.1): 175-84.
- American Diabetes Association. (2022c). 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes- 2022 Jan 1. *Diabetes Care*, 45 (Suppl.1): 185-94.
- American Diabetes Association. (2022d). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2022 Jan 1. *Diabetes Care*, 45 (Suppl.1): 17-38

- American Diabetes Association. (2022e). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 2022 Jan 1; 45(Suppl 1): 17-38.
- American Diabetes Association. (2022f). 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 2022 Jan 1; 45(Suppl 1): 39-45.
- Anand, P., Murali, K.Y., Tandon, V., Murthy, P.S, Chandra, R. (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenol pyruvate carboxykinase and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chem. Biol. Interac*, 186(1): 72–81.
- Anderson, R.A., Broadhurst, C.L., Polansky, M.M., Schmidt, W.F., Khan, A., Flanagan, V.P., Schoene, N.W., Graves, D.J. (2004). Isolation and characterization of polyphenoltype-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J Agric Food Chem*, 52(1): 65-70.
- Anderson, R.A., Zhan, Z., Luo, R., Guo, X., Guo, Q., Zhou, J., Kong, J., Davis, P.A., Stoecker, B.J. (2015). Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. *J. Tradit. Complement. Med*, 6: 332–336.
- Arndt, T., Jörns, A., Weiss, H., Tiedge, M., Hedrich, H.J., Lenzen, S., Wedekind, D. (2013). A variable CD3+ T-cell frequency in peripheral blood lymphocytes associated with type 1 diabetes mellitus development in the LEW.1AR1-iddm rat. *PLoS ONE*, 8(5)
- Arun, G., Rajaram, R., Kaleshkumar, K., Gayathri, N., Sivasudha, T., Kandasamy, S. (2019) Synergistic effect of novel chitosan combined metformin drug on streptozotocin-induced diabetes mellitus rat. *Biomac*, 13771:15
- Aslan, M., Orhan, N. (2010). Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler ve Gıda Destekleri, mised 23 ve 24: 27-38.
- Association, A.D. (2018). 4. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 41(1): 38–50.
- Atabay, E. (2008). Bölüm 24. Diyabet ve psikiyatrik hastalıklar. Diyabete Multidisipliner Yaklaşım. Ed. Carlioğlu, A., Akbaş, E.M., Kartal Baykan E. Akademisyen Kitap Evi, 317-40.
- Atilla G. (2014). Streptozotocin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda oksidatif stres, diyabet ve Tnf-alfa düzeyi üzerine krom ve trigonellafoenumgraecum'un (fenugreek) koruyucu etkileri, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 111s, Elazığ.
- Bagdade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D.Jr. (1967). The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest*, 46(10): 1549-57.
- Balamurugan, R., Ignacimuthu, S. (2011). Antidiabetic and hypolipidemic effect of methanol extract of *Lippia nodiflora* L. in streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 1(1): 30-36.
- Balbua, M., Abdulmalek, S.A., Khalil, S. (2017). Oxidative stress and expression of insulin signaling proteins in the brain of diabetic rats: Role of *Nigella sativa* oil and antidiabetic drugs. *PLoS One*, 12(5): e0172429.
- Bantle, J.P., Wylie-Rosett, J., Albright, A.L., Apovian, C.M., Clark, N.G., Franz, M.J., Hoogwerf, B.J., Lichtenstein, A.H., Mayer-Davis, E., Mooradian, A.D., Wheeler, M.L. (2008). American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 31(1): 61–78.

- Baouche, N.M., Elchinger, P.H., Baynast, H., Pierre, G., Delattre, C., Michaud, P. (2014). Chitosan as an adhesive. *European Polymer Journal*, 60:198-212.
- Baret, G., Peyronnet, J., Grassi-Kassisse, D., Dalmaz, Y., Wiernsperger, N., Geloën, A. (2002) Increased intraabdominal adipose tissue mass in fructose fed rats: correction by metformin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 110: 298–303
- Beejmohun, V., Peytavy-Izard, M., Mignon, C., Muscente-Paque, D., Deplanque, X., Ripoll, C., Chapal, N. (2014). Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: Alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. *BMC. Complement. Altern. Med*, 14:351.
- Ben Nasr, M., D'Addio, F., Usuelli, V., Tezza, S., Abdi, R., Fiorina, P. (2015). The rise, fall, and resurgence of immunotherapy in type 1 diabetes. *Pharmacological Research*, 98:31–38.
- Ben Sahra, I., Le Marchand-Brustel, Y., Tanti, J.F., Bost, F. (2010). Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther*, 9(5): 1092-9.
- Bento-Bernardes, T., Toste, F.P., Pazos-Moura, C.C., Oliveira, K.J. (2017). Maternal cinnamon extract intake during lactation leads to sex-specific endocrine modifications in rat offspring. *J. Sci. Food Agri*, 97:3855–3863.
- Bingöl, F.N., Akbulut, G. (2012). Tip 2 DiabetesMellitus ve Tarçın. *Bozok Tıp Dergisi*, 2(3): 39-46
- Birol, L., Akdemir, N., Çelik, S. (2020). Pankreas Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. In N. Akdemir, Birol L. (Ed.), *İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı (Güncellenmiş 5. Baskı ed., pp. 937-968 Ankara: Akademisyen Kitabevi.*
- Bisht, S., Sisodia, S.S. (2010). Assessment of antidiabetic potential of Cinnamomum tamala leaves extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Indian J Pharmacol*, 43:582–5.
- Bruemmer, D., Nissen, S.E. (2020). Prevention and management of Cardiovascular Disease in patients with Diabetes: current challenges and opportunities. *Cardiovasc Endocrinol Metabolism*, 9(3): 81.
- Burant, C.F., Saxena, M. (1994). Rapid reversible substrate regulation of fructose transporter expression in rat small intestine and kidney. *Am J Physiol*, 267: G71–G79.
- Calcutt, N.A., Cooper, M.E., Kern, T.S., Schmidt, A.M. (2009). Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(5): 417–429.
- Campbell, T.M., Neems, R., Moore, J. (2008). Severe exacerbation of rosacea induced by cinnamon supplements. *Journal of Drugs in Dermatology*, 7(6): 586-587.
- Chang, H.P., Yao, H.T., Chiang, M.T. (2012). Effects of high and low molecular chitosan on plasma cholesterol, glucose and adipo-cytokines in diabetic rats induced by streptozotocin and nicotinamide. *J. Food Drug Anal*, 20:661–667.
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V.S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N.S., Montales, M.T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C.K., Lohani, G.P., Mirza, W. (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol*, 8: 6.
- Cho, J. H., Kim, J. W., Shin, J. A., Shin, J., & Yoon, K. H. (2011). β -Cell mass in people with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 2(1): 6–17.

- Cook, D.E., Blair, J.B., Gilfillan, C., Lardy, H.A. (1973). Mode of action of hypoglycemic agents. IV. Control of the hypoglycemic activity of phenethyl biguanide in rats and guinea-pigs. *Biochem Pharmacol*, 22(17): 2121-8.
- Cortez-Pinto, H., Chatham, J., Chacko, V.P., Arnold, C., Rashid, A., Diehl, A.M. (1999). Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *JAMA*, 282: 1659–1664.
- Çam, ME. (2017). Bazı Geleneksel Tıbbi Bitkilerin Antidiyabetik Etkinliğinin ve Etki Mekanizmasının Aydınlatılması. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 182s, İstanbul
- Çam, ME., Yıldız, S., Ertaş, B., Acar, AE., Taşkın, T., Kabasakal, L. (2017). Antidiabetic effects of *Salvia triloba* and *Thymus praecox* subsp. *Skorpilii* var. *skorpilii* in a rat model of streptozotocin/nicotinamide-induced diabetes. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4): 818-27.
- Çelikyurt, I.K., Mutlu, O., Ulak, G., Uyar, E., Bektaş, E., Akar, F.Y., Erden, F., Tarkun, İ. (2014). Exenatide Treatment Exerts Anxiolytic and Antidepressant-Like Effects and Reverses Neuropathy in a Mouse Model of Type-2 Diabetes. *Med Sci Monit Basic Res*, 20:112-17.
- Çubuk, G., İnce, S. (2015). Oral antidiyabetik ilaçlar. *Kocatepe Vet J*, 8(1): 95-102.
- Demir, EA. (2014). Streptozotosin ile İndüklenmiş Diyabetik Rat Modelinde Kuersetinin HPA Aksı ve Depresyona Etkisi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 112s, Konya
- Deshmukh, C.D., Jain, A. (2015). Diabetes Mellitus: A Review. *Int. J. Pure App. Biosci*, 3(3): 224-30.
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2): 98–107.
- Dugoua, J.J., Seely, D., Perri, D., Cooley, K., Forelli, T., Mills, E., Koren, G. (2007). From type 2 diabetes to antioxidant activity: a systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 85: 837-847.
- Elçioğlu, H.K. (2019). Diyabet Tedavisinde Önerilen Endüstriyel İlaçlar, İnsülin ve Bitkisel Yaklaşımlar. İstanbul Tıp Kitabevleri, s: 1-104.
- Erbaş, O.(2015). Deneysel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 1(1): 40-42.
- Ersoy, U. (2008). Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kan Şekeri Düzeyi ile QT Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi, 50s, İstanbul.
- Federiuk, IF., Casey, H.M., Quinn, M.J., Wood, M.D., Ward, W.K. (2004). Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls and insulin treatment. *Comp Med*, 54(3): 252-57.
- Fernando, I.T., Perera, K.I., Athauda, S.B.P., Sivakanesan, R., Kumar, N.S., Jayasinghe, L. (2019). Heat stability of the in vitro inhibitory effect of spices on lipase, amylase, and glucosidase enzymes. *Food Sci. Nutr*, 7:425–432.
- Ferrannini, E., Natali, A., Bell, P, Cavallo-Perin, P., Lalic, N., Mingrone, G. (1997). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*, 100(5): 1166-73.

- Forbes, J.B, Cooper, M.E. (2013). Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev*, 93(1): 137-88.
- Fowler, M.J. (2011). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Diabetes Foundation. *Clinical Diabetes*, 29(3): 116-22.
- Franz, M.J., Bantle, J.P., Beebe, C.A., Brunzell, J.D., Chiasson, J.L., Garg, A. (2002). Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 25(1): 148-98.
- Furman, B.L. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 70(1): 5.47.1-5.47.20.
- Gallaher, C.M., Munion, J., Hesslink, R., Wise, J., Gallaher, D.D. (2000). Cholesterol reduction by glucomannan and chitosan is mediated by changes in cholesterol absorption and bile acid and fat excretion in rats. *J. Nutr*, 130:2753–2759.
- Garabadu, D., Krishnamurthy, S. (2014). Diazepam Potentiates the Antidiabetic, Antistress and Anxiolytic Activities of Metformin in Type-2 Diabetes Mellitus with Cooccurring Stress in Experimental Animals. *BioMed Research International*, 15 pages.
- Giannopoulos, S., Armstrong, E.J. (2020). Diabetes mellitus: an important risk factor for peripheral vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 18(3): 131-37.
- Giwa, A.M., Ahmed, R., Omidian, Z., Majety, N., Karakus, K.E., Omer, S.M., Donner, T., Hamad, ARA. (2020). Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World J Diabetes*, 11(1): 13-25.
- Glatz, J.F., A. Bonen, D.M. Ouwens, J.J. Luiken. (2006). Regulation of sarcolemmal transport of substrates in the healthy and diseased heart Cardiovasc. *Drugs Ther*, 20: 471-476.
- Guo, W., Yi, L., Zhou, B., Li, M. (2020). Chitosan modifies glycemic levels in people with metabolic syndrome and related disorders: Meta-analysis with trial sequential analysis. *Nutr*, 19:1–13.
- Güleşçi, N., Kurtul, N. (2017). In vitro Investigation of the Effect of Cinnamon on Protein Glycosylation, Na⁺-K⁺ ATPase, Ca⁺⁺ ATPase and Lipid Peroxidation in Human Erythrocytes Exposed to High Glucose Concentration. *KSU Medical Journal*, 12(3): 20-30
- Güner, G. (2023). Rat pankreatik beta hücre hattında (INS 1E) metformin ön koşullamasının er stres belirteçleri üzerindeki etkisi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 80s, Ankara
- Gürson, O., Özçelikay, G. (2005). Tarçın'ın Tarih Boyunca ve Günümüzdeki Kullanımı. OTAM: *Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi*, 18: 171-183.
- Harikumar, K., Kumar, B.K., Hemalatha, G.J., Kumar, M.B., Lado, M.F.S. (2015). A Review on Diabetes Mellitus. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, 5(3): 2777-82.
- Harvey, A.R., Champe, P.C., Howland, R.D., Mycek, M.J. (2009). Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology Çeviren: Onat F, Goren Z, Karaalp A. Lippincott Farmakoloji. 3. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s: 281-294.
- Hasanzade, F. (2013). The effect of cinnamon on glucose of type II diabetes patients. *Journal of traditional and complementary medicine*, 3(3): 171.
- Havel, P.J. (2005). Dietary fructose: Implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev*, 63: 133–157.

- Hayward, N.J., McDougall, G.J., Farag, S., Allwood J.W., Austin, C., Campbell, F., Horgan, G., Ranawana, V. (2019). Cinnamon shows antidiabetic properties that are species-specific: Effects on enzyme activity inhibition and starch digestion. *Plant Foods Hum. Nutr.*, 74: 544–552.
- Hegazi, R., El-Gamal, M., Abdel-Hady, N., Hamdy O. (2015). Epidemiology of and Risk Factors for Type 2 Diabetes in Egypt. *Ann Glob Health*, 81(6): 814-20.
- Helander, I.M., Nurmiäho-Lassila, E.L., Ahvenainen, R., Rhoades, J., and Roller, S. (2001). Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membrane of Gram negative bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 71(2-3): 235-244.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C. (2016). Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia and hypoglycaemia: open cohort study in primary care. *Bmj*, 352: i1450.
- Hlebowicz, J., Darwiche, G., Björgell, O., Almer, L. (2007). Effect of cinnamon on post prandial blood glucose, gastric emptying and satiety in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85:1552-1556.
- Huang, H., Lorenz, B.R., Zelmanovitz, P.H., Chan, C.B. (2021). Metformin Preserves β -Cell Compensation in Insulin Secretion and Mass Expansion in Prediabetic Nile Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1): 421.
- Hundal, R.S., Inzucchi, S.E. (2003). Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*, 63(18): 1879-94.
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas*, 10th edition.
- Ishimoto, T., Lanasa, M.A., Le, M.T., et.al. (2012). Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(11): 4320-5.
- Islam, M., Wilson, R.D. (2012). Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes, In *Animal models in diabetes research. Humana Press, Totowa, NJ*, p: 161-174.
- İrer, S., Alper, G. (2004). Deneysel Diyabet Modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2(3): 127-36.
- Javed, S., Petropoulos, I.N., Alam, U., Malik, R.A. (2015). Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*, 6(1): 15-28.
- Jawale, A., Datusalia, A.K., Bishnoi, M., Sharma, S.S. (2016). Reversal of Diabetes-induced. Behavioral and Neurochemical Deficits by Cinnamaldehyde. *Phytomedicine*, 23(9): 923-30.
- Jayakumar, R., Nwe, N., Tokura, S. and Tamura H. (2007). Sulfated chitin and chitosan as novel biomaterials. *International Journal of Biological Macromolecules*, 40(3): 175-181.
- Jayaprakasha, G.K., Rao, L.J. (2011). Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum*. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 51:547–562.
- Joerger, R.D., Sabesan, S., Visioli, D., Urian, D., Joerger, M.C. (2009). Antimicrobial activity of chitosan attached to ethylene copolymer films. *Packaging Technology and Science*, 22(3): 125-138.
- Johnson R.J., Perez-Pozo, S.E., Sautin, Y.Y., Manitius, J., Sanchez-Lozada, L.G., Feig, D.I., Shafiu, M., Segal, M., Glasscock, R.J., Shimada, M., Roncal, C., Nakagawa, T. (2009). Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*, 30:96–116.

- Johnson, J.H., Newgard, C.B., Milburn, J.L., Lodish, H.F., Thorens, B. (1990). The high K^m glucose transporter of islets of Langerhans is functionally similar to the low affinity transporter of liver and has identical primary sequence. *J Biol Chem*, 265:6548–6551.
- Kahn, S.E., Cooper, M.E., Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. *The Lancet*, 383(9922): 1068-83.
- Kanatt, S.R., Chander, R., Sharma, A. (2004). Effect of irradiated chitosan on the acidity of radiation-processed lamb meat. *International Journal of Food Science and Technology*, 39(9): 997-1003.
- Kanigür-Sultuybek, G., Ozdas, S.B., Curgunlu, A., Tezcan, V., Onaran, I. (2007). Does metformin prevent short-term oxidant-induced DNA damage? In vitro study on lymphocytes from aged subjects. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 18(2): 129-40.
- Kanmaz H. (2019). Diyabetik Ratlarda Reyhan Sulu Ekstraktı ve Esansiyel Yağının Anti-diyabetik Aktivitesinin Araştırılması. İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 75s, Malatya.
- Kannappan, S., Jayaraman, T., Rajasekar, P., Ravichandran, M.K., Anuradha, C.V. (2006). Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singap. Med. J*, 47:858–863.
- Kayaalp, S.O. (2012). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 35. Yıl 13. Baskı Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti, s: 1078-1118.
- Khadem, H., Farsad, A.R., Pourghassem, B., Ali-Asgharzadeh, A., Nemati, A. (2010). Effect of cinnamon on glycemic control and insulin resistance in type II diabetes patients: A randomized clinical trial. *Journal of Ardabil University of Medical Science*, 10(4): 295-302.
- Khan, A., Bryden, N.A., Polansky, M.M., Anderson, R.A. (1990). Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biological Trace Element Research*, 24(3): 183-188
- Khan, A., Safdar, M., Khan, M.M.A., Khattak, K.N., Anderson, R.A. (2003). Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 26:3215–3218.
- Khan, R., Khan, Z., Shah, S.H. (2010). Cinnamon May Reduce Glucose, Lipid and Cholesterol Level in Type 2 Diabetic Individuals. *Pak. J. Nutr*, 9:430–433.
- Kim, S.H., Choung, S.Y. (2010). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of Cinnamomi Cassiae (Cinnamon bark) extract in C57BL/Ks db/db mice. *Arch. Pharm. Res*, 33:325–333.
- Kim, S.H., Hyun, S.H., Choung, S.Y. (2005). Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in mice. *Journal of Ethno pharmacology*, 18: 3953-3958
- Kodde, I.F., J. van der Stok, R.T. Smolenski, J.W. de Jong. (2007). Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference Comp. *Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol*, 146: 26-39
- Koricanac, G., S. Tepavcevic, S. Romic, T. Milosavljevic, M. Stojiljkovic, Z. Zakula. (2014). Expression and cellular distribution of glucose transporters and alpha subunits of Na⁺/K⁺-ATPase in the heart of fructose-fed female rats: the role of estradiol Horm. *Metab. Res*, 46 (2014), pp.
- Kottaisamy, C.P.D., Raj, D.S., Prasanth Kumar, V., Sankaran, U. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab Anim Res*, 37(1): 23.

- Kruger, D.F., Gatcomb, P.M., Owen, S.K. (1999). Clinical implications of amylin and amylin deficiency. *Diabetes Educ*, 25(3): 389-397.
- Kumar, M.N.V.R. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*, 46(1): 1-27.
- Kurçer, Z., Karaoğlu, D. (2012). Deneyisel Diyabet Modellerinde Alloksan ve Streptozotosin Kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16: 34-40.
- Kurt, Ş., Zorba, Ö. (2005). Kitin (chitin), kitosan (chitosan) ve türevlerinin gıdalarda kullanım olanakları. *Gıda*, 30(6): 371-378.
- Kyrou, I., Randeve, H.S., Tsigos, C., Kaltsas, G., Weickert, M.O. (2018). Clinical problems caused by obesity. In *Endotext*, eds K.R, Feingold, K.R, Anawalt, B., Boyce A., et al. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc, 2018.
- Lechner, J., O'Leary, O.E., Stitt, A.W. (2017). The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res*, 139:7-14.
- Leclerc, I., Woltersdorf, W.W., Da Silva Xavier, G., Rowe, R.L., Cross, S.E., Korbitt, G.S. (2004). Metformin, but not leptin, regulates AMP-activated protein kinase in pancreatic islets: impact on glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286(6).
- Leon, B.M., Maddox, T.M. (2015). Diabetes and Cardiovascular Disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*, 6(13): 1246
- Li, X., Li, G., Cheng, T., Liu, J., Song, G., Ma, H. (2020). Triglicerit-glukoz indeksi ile diyabet riski arasındaki ilişki: Çin kohort çalışmasına dayanan ikincil bir analiz. *Lipidler Sağlık Dis*, 19:236.
- Liong, E., Kong, S.K., Au, K.K., Li, J.Y., Xu, G.Y., Lee, Y.L., Kwok, T.T., Choy, Y.M., Lee, C.Y., Fung, K.P. (1999). Inhibition of glucose uptake and suppression of glucose transporter 1 mRNA expression in L929 cells by tumor necrosis factor-alpha. *Life Sci*, 65: PL215–20.
- Liu, J., Zhang, J., Xia, W. (2008). Hypcholesterolaemic effects of different chitosan samples in vitro and in vivo. *Food Chem*, 107:419–425.
- Liu, Y., Liu, F., Xing, D., Wang, W., Yang, Q., Liao, S., Li, E., Pang, D., Zou, Y. (2023). Effects of Cinnamon Powder on Glucose Metabolism in Diabetic Mice and the Molecular Mechanisms. *Foods*, 20:3852.
- Long, Y.C., Cheng, Z., Copps, K.D., White, M.F. (2011). Insulin receptor substrates Irs1 and Irs2 coordinate skeletal muscle growth and metabolism via the Akt and AMPK pathways. *Mol Cell Biol*, 31(3): 430-441.
- Lopez, P., Sanchez, C., Battle, R., Nerin, C. (2005). Solid- and vapour-phase antimicrobial activities of six essential oils: susceptibility of selected food borne bacterial and fungal strains. *Journal of Agriculture Food Chemistry*, 53(17): 6939-6946.
- Lotfy, M., Adeghate, J., Kalasz, H., Singh, J., Adeghate, E. (2017). Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Curr Diabetes Rev*, 13(1): 3-10.
- Lu, T., Sheng, H., Wu, J., Cheng, Y., Zhu, J., Chen, Y. (2012). Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nutr. Res*, 32:408–412.

- Lucchesi, A.N., Cassettari, L.L., Spadella, C.T. (2015). Alloxan induced diabetes causes morphological and ultrastructural changes in rat liver that resemble the natural history of chronic fatty liver disease in humans. *J Diabetes Res*, 494578.
- Lupi, R., Del Guerra, S., Fierabracci, V., Marselli, L., Novelli, M., Patanè, G. (2002). Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. 51
- MacDonald, M.J. (1990). Elusive proximal signals of β -cells for insulin secretion. *Diabetes*, 39(12): 1461-1466.
- Malnick, S.D., Knobler, H. (2006). The medical complications of obesity. *Qjm*, 99(9): 565-79.
- Mange, B., Wolters, M., Schmitt, B., Kelb, K., Lichtinghagen, R., Stichtenothand, D.O., Hahn, A. (2006). Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *European Journal of Clinical Investigation*, 36: 340–344.
- Marathe, P.H., Wen, Y., Norton, J., Greene, D.S., Barbhaiya, R.H., Wilding, I.R. (2000). Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption. *British journal of clinical pharmacology*, 50(4): 325-332.
- Mathur, N.K., Narang, C.K. (1990). Chitin and chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. *Journal of Chemical Education*, 67(11): 938-942.
- Matschinsky, F.M. (1996). Glukokinaz sensörü paradigmasından ilham alan metabolik düzenleme dersi. *Diyabet*, 45:223–241
- Matsui, H., Musicki, B., Sopko, N.A., Liu, X., Hurley, P.J., Burnett, A.L., Bivalacqua, T.J., Hannan, J.L. (2017). Early Stage Type 2 Diabetes Mellitus Impairs Erectile Function and Neurite Outgrowth From the Major Pelvic Ganglion and Down regulates the Gene Expression of Neurotrophic Factors. *Urology*, 99:287.e1-287.
- McPhee, S.J, Lingappa, V.R., Ganong, W.F. (2006). Patophysiology of Disease Çevirenler: Çoban, E., Süleymanlar, G. Hastalıkların Patofiziolojisi 4. Basım, Palme Yayıncılık, İstanbul, s: 502-530.
- Miatello, R., Risler, N., Gonzalez, S., Castro, C., Ruttler, M., Cruzado, M. (2002) Effects of enalapril on the vascular wall in an experimental model of syndrome X. *Am J Hypertens*, 15: 872–878
- Mishra, A., Bhatti, R., Singh, A., Ishar, M.P.S. (2010). Ameliorative effect of the cinnamon oil from *Cinnamomum zeylanicum* upon early stage diabetic nephropathy. *Planta Med*, 76:412–417.
- Mueckler, M., Thorens B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Asp Med*, 34:121–138
- Must, A., Spadano, J., Coakley, E.H., Field, A.E., Colditz, G., Dietz, W.H. (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*, 282(16): 1523-9.
- Naas, R., Moher, M. (2009). Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Canadian Family Physician*, 55: 591-596.
- Nafisa, A., Gray, S.G., Cao, Y., Wang, T., Xu, S., Wattoo, F.H., Barras, M., Cohen, N., Kamato, D., Little, P.J. (2018). Endothelial function and dysfunction: *Impact of metformin*. *Pharmacol Ther*, 192: 150-162.
- Nayak, Y., Hillemane, V., Daroji, V.K., Jayashree, B.S., Unnikrishnan, M.K. (2014). Antidiabetic activity of benzopyrone analogues in nicotinamide streptozotocin induced type 2 diabetes in rats. *Scientific World Journal*, 854: 267.
- Neyrinck, A.M., Bindels, L.B., De Backer, F., Pachikian, B.D., Cani, P.D., Delzenne, N.M. (2009). Dietary supplementation with chitosan derived from mushrooms changes

- adipocytokine profile in diet-induced obese mice, a phenomenon linked to its lipid-lowering action. *Int. Immunopharmacol*, 9:767–773.
- Nguyen, D.M., El-Serag, H.B. (2010). The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*, 39(1): 1-7.
- Nikzamir, A., Palangi, A., Kheirollaha, A., Tabar, H., Malakaskar, A., Shahbazian, H., Fathi, M. (2014). Expression of Glucose Transporter 4 (GLUT4) is Increased by Cinnamaldehyde in C2C12 Mouse Muscle Cells. *Iranian Red Crescent Med J*, 16(2), e13426.
- No, H.K., Park, N.Y., Lee, S.H., Meyers, S.P. (2002). Antibacterial activity of chitosans and chitosan oligomers with different molecular weights. *International Journal of Food Microbiology*, 74 (1-2): 65-72.
- Nurten, A., & Anđ, Ö.Ç. (2018). Endokrin Sistem (N. Enđ, A. Nurten, A. Z. Türkmen, M. Ünal, & V. Yayla, Trans.). In A. Berkowitz (Ed.), *Basitleştirilmiş Klinik Patofizyoloji*.
- Okur, M.A., Slafaka, P., Karantas, I.D. (2017). Diabetes Mellitus: A Review on Pathophysiology, Current Status of Oral Medications and Future Perspectives. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 55(1): 61-82.
- Olgun, N., & Çelik, S. (2017). Endokrin Sistem ve İlişkili Bozukluklar. In F. E. Aslan & N. Olgun (Eds.), *Fizyopatoloji*. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Ong, K.L., Stafford, L.K., McLaughlin, S.A., Boyko, E.J., Vollset, S.E., Smith, A.E. et al. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 402(10397): 203–234
- Organization WH. (2018). Obesity and overweight: World Health Organization.
- Öntürk, H., Özbek, H. (2007). Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Derg*, 17(4): 231-36.
- Pan, Y., Zhong, S., Zhou, K., Tian, Z., Chen, F., Liu, Z., Geng, Z., Li, S., Huang, R., Wang, H., Zou, W., Hu, J. (2021). Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*, 8757996
- Paneni, F., Beckman, J.A., Creager, M., Cosentino, F. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*, 34(31): 2436–2443.
- Paschou, S.A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G.P., Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*, 7: 38-46.
- Paskaloğlu, K. (2002). Sıçanda Streptozotosin İle Oluşturulan Diabetes Mellitus Modelinde Melatonin Uygulamasının Düz Kaslı Yapılarda Ve Kavernöz Dokuda Etkilerinin İncelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 114s, İstanbul
- Paul, A., Yokoyama, D., Yokoyama, W. (2011). Cinnamon Intake Lowers Fasting Blood Glucose: Meta-Analysis. *Journal of Medicinal Food*, 14:1-6
- Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Delibasi, T., Wong, M.L., Licinio, J. (2010). Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 54(8): 690-7.
- Perez-Pozo, S.E., Schold, J., Nakagawa, T., Sánchez-Lozada, L.G., Johnson, R.J., Lillo, J.L. (2010). Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: Role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*, 34: 454–461

- Pillai, C.K.S., Paul, W., Sharma, C.P. (2009). Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Progress in Polymer Science*, 34(7): 641-678.
- Plaisier, C., Cock, A., Scott, J., Opejin, A., Bushhouse, K.T., Salie, M.J. (2011). Effects of cinnamaldehyde on the glucose transport activity of GLUT 2. *Biochimie*, 93(2): 339–44.
- Prasath, G.S., Subramanian, S.P. (2013). Fisetin, a tetra hydroxy flavone recuperates antioxidant status and protects hepatocellular ultrastructure from hyperglycemia mediated oxidative stress in streptozotocin induced experimental diabetes in rats. *Food Chem Toxicol*, 59:249-255.
- Premilovac, D., Gasperini, R.J., Sawyer, S., West, A., Keske, M.A., Taylor, B.V., Foa, L. (2017). A New Method for Targeted and Sustained Induction of Type 2 Diabetes in Rodents. *Sci Rep*, 7(1): 14158.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., Katz, P. (2018). Clinical Practice Guidelines Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*, 42:10-15.
- Qin B., M.M. Polansky, D. Harry, R.A. (2010). Anderson Green tea polyphenols improve cardiac muscle mRNA and protein levels of signal pathways related to insulin and lipid metabolism and inflammation in insulin-resistant rats. *Mol. Nutr. Food Res*, 54 (Suppl 1): 14-23.
- Radhia, K., Zakkia, K., & Shah, S.H. (2010). Cinnamon may reduce glucose, lipid and cholesterol level in type 2 diabetic individuals. *Pakistan Journal of Nutrition*, 9(5): 430-433.
- Ranasinghe, P., Jayawardana, R., Galappaththy, P., Constantine, G.R., de Vas Gunawardana, N., Katulanda, P. (2012). Efficacy and safety of ‘true’ cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med*, 29:1480–1492.
- Reaven, G. (2005). All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res*, 2(3): 105-12.
- Rewers, A. (2018). Diabetes in America 3rd Edition. Chapter 17 *Acute Metabolic Complications in Diabetes*, 17:1-19.
- Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 31(7): 603-632.
- Riser Taylor, S., Harris, K.B. (2013). The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33(9): 984-999.
- Roncal-Jimenez, C.A., Lanaspá, M.A., Rivard, C.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., Jalal, D., Andres-Hernando, A., Tanabe, K., Madero, M., Li, N., Cicerchi, C., Mc Fann, K., Sautin, Y.Y., Johnson, R.J. (2011). Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism*, 60: 1259–1270.
- Rungsardthong, V., Wongvuttanakul, N., Kongpien, N., Chotiwaranon, P., (2006). Application of fungal chitosan for clarification of apple juice. *Process Biochemistry*, 41(3): 589 -593.
- Sangal, A. (2011). Role of cinnamon as beneficial antidiabetic food adjunct: a review. *Advances Applied Scientific Research*, 2(4): 440-450.
- Sanlier, N., & Gencer, F. (2020). Role of spices in the treatment of diabetes mellitus: A minireview. *Trends in Food Science & Technology*, 99: 441–449.

- Scheen, A.J. (1996). Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, 30(5): 359-71.
- Schneider, F., Saulnier, P.J., Gand, E., Desvergnés, M., Lefort, N., Thorin, E., Thorin-Trescases, N., Mohammadi, K., Ragot, S., Ricco, J.B., Hadjadj, S. (2018). Influence of micro- and macro-vascular disease and tumor necrosis factor receptor 1 on the level of lower-extremity amputation in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1):81.
- Seuring, T., Archangelidi, O., & Suhrcke, M. (2015). The economic costs of type 2 diabetes: A global systematic review. *Pharmaco Economics*, 33(8): 811–831.
- Shahidi, F., Arachchi, J.K.V., Jeon Y.J. (1999). Food applications of chitin and chitosans. *Trends in Food Science and Technology*, 10(2): 37-51.
- Shen, Y., Fukushima, M., Ito, Y., Muraki, E., Hosono, T., Seki, T., Ariga, T. (2010). Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*, 74: 2418–25
- Shen, Y., Ito, Y., Muraki, E., Honoso, T., Seki, T. (2014). Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3 T3–L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One*, 9(2)
- Sheng, X., Zhang, Y., Gong, Z., Huang, C., Zang, Y. (2008). Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res*, 581348.
- Shepherd, P.R., Kahn, B.B. (1999). Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 341(4): 248–57.
- Shetty, M., Loeb, J.N., Vikstrom, K., Ismail-Beigi, F. (1993). Rapid activation of GLUT-1 glucose transporter following inhibition of oxidative phosphorylation in clone 9 cells. *J Biol Chem*, 268(23): 17225–32.
- Simental-Mendía, L.E., Rodríguez-Morán, M., Guerrero-Romero, F. (2008). Görünüşte sağlıklı deneklerde insülin direncini tanımlamak için vekil olarak açlık glukozu ve trigliseritlerin ürünü. *Metab Syndr Relat Disord*, 6:299–304.
- Skidmore Roth, L. (2003). Handbook of Herbs and Natural Supplements (2nd Ed.) St. Louis Company: Mosby.
- Skovsø, S. (2014). Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig*, 5(4): 349–58.
- Solomon, T.P.J., Sistrun, S.N., Krishnan, R.K., Del Aquila, L.F., Marchetti, C.M., O'Carroll, S.M., O'Leary, V.B., Kirwan, J.P. (2008). Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *Journal of Applied Physiology*, 104(5): 1313–1319.
- Song, D., Arikawa, E., Galipeau, D., Battell, M., McNeill, J.H. (2004) Androgens are necessary for the development of fructose-induced hypertension. *Hypertension*, 43: 667–672
- Song, F., Jia, W., Yao, Y., Hu, Y., Lei, L., Lin, J., Liu, L. (2007). Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Sci*, 112(12): 599-606.
- Srinivasan, K., Ramarao, P. (2007), Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med Res*, (125): 451-72.

- Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C.L., Ramarao, P. (2005). Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*, 52:313-20.
- Stanhope, K.L., Stanhope, K.L., Schwarz, J.M., Keim, N.L., Griffen, S.C., Bremer, A.A., Graham, J.L., Hatcher, B., Cox, C.L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J.P., Seibert, A., Krauss, R.M., Chiu, S., Schaefer, E.J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., Beysen, C., Hellerstein, M.K., Berglund, L., Havel, P.J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*, 119: 1322–1334.
- Stephen Irudayaraj, S., Christudas, S., Antony, S., Duraipandiyar, V., Naif Abdullah, AD., Ignacimuthu, S. (2017). Protective effects of *Ficus carica* leaves on glucose and lipids levels, carbohydrate metabolism enzymes and β -cells in type 2 diabetic rats. *Pharm Biol*, 55(1): 1074-81.
- Stuart, A.G. (2005). Cinnamon. İnternet Erişim Sitesi: <http://www.herbalsafety.utep.edu/herbs-pdfs/cinnamon.pdf> (22.11.2012).
- Subash Babu, P., Prabuseenivasan, S., Ignacimuthu, S. (2007). Cinnamaldehyde—A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14:15–22.
- Sundaram, R., Shanthi, P., Sachdanandam, P. (2014). Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 21(6): 793-799.
- Syaida, N., Yusof, B. (2012). Phytochemical studies and biological activity of cinnamomum microphyllum. Bachelor of Science with Honours (Resource Chemistry) Faculty of Resource Science and Technology.
- Talaei, B., Amouzegar, A., Sahranavard, S., Hedayati, M., Mirmiran, P., Azizi, F. (2017). Effects of cinnamon consumption on glycemic indicators, advanced glycation end products and antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrients*, 9:991.
- Tan, S.Y., Mei Wong, J.L., Sim, Y.J., Wong, S.S., Mohamed Elhassan, S.A., Tan, S.H., Ling Lim, G.P., Rong Tay, N.W., Annan, N.C., Bhattamisra, S.K., Candasamy, M. (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1): 364-72.
- Tang, X., Li, S., Wang, Y., Wang, M., Yin, Q., Mu, P., Lin, S., Qian, X., Ye, X., & Chen, Y. (2016). Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clinica Chimica Acta*, 461: 146–150.
- Templeman, N.M., Skovsø, S., Page, M.M., Lim, G.E., Johnson, J.D. (2017). A causal role for hyperinsulinemia in obesity. *J Endocrinol*, 232(3): R173-r183.
- Thorens, B., Weir, G.C., Leahy, J.L., Lodish, H.F., Bonner-Weir, S. (1990). Diyabetik sıçanların glukozu duyarsız pankreatik beta hücrelerinde karaciğer/beta hücresi glukoz taşıyıcı izoformunun azaltılmış ekspresyonu. *Proc Natl Acad Sci ABD*, 87:6492–6496.
- Thorens, Bernard. (2015). "GLUT 2, glucose sensing and glucose homeostasis." *Diabetologia*, 58.2:221-232.
- Tian, C.Y., Zhu, Y.P., Liu, Y.J., Hu, H., Cheng, Q.J., Yang, F.W., Pei, L.Q., Zhou, Y.H., Li, Y., Lin, S.D. (2022). High albumin level is associated with regression of glucose metabolism disorders upon resolution of acute liver inflammation in hepatitis b-related cirrhosis. *Front. Cell Infect. Microbio*, 12:721138.

- Tobey, T.A., Mondon CE, Zavaroni I, Reaven G.M. (1982) Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. *Metabolism*, 31: 608–612.
- Todd, J.A. (2010). Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32(4): 457–467.
- Türkiye Diyabet Vakfı. (2021). TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi
- Ulbricht, C., Seamon, E., Windsor, R.C., Armbruster, N., Bryan, J., Costa, D., Giese, N., Gruenwald, J., Lovin, R., Isaac, R., Grimes Serrano, J.M., Tanguay-Colucci, S., Weissner, W., Yoon, H., Zhang, J. (2011). An evidence-based systematic review of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl*, 8(4): 378–454.
- Uldry, M., Ibberson, M., Hosokawa, M., Thorens, B. (2002). GLUT 2 is a high affinity glucosamine transporter. *FEBS Lett*, 524:199–203
- Uzuner, B., Ketenci, S., Salbaş, E. (2020). General approach to diabetic neuropathy. *Acta Medica Alanya*, 4(3): 296-308.
- Vafa, M., Mohammadi, F., Shidfar, F., Sormaghi, M.S., Heidari, I., Golestan, B., Amiri, F. (2012). Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *Int. J. Prev. Med*, 3:531–536.
- Valle, M.M.R., Vilas-Boas, E.A., Lucena, C.F., Teixeira, S.A., Muscara, M.N., Carpinelli, A.R. (2022). Metformin disrupts insulin secretion, causes proapoptotic and oxidative effects in rat pancreatic beta-cells in vitro. *J Biochem Mol Toxicol*, 36(5): e23007
- Vijayakumar, K., Prasanna, B., Rengarajan, R.L., Rathinam, A., Velayuthaprabhu, S., Vijaya Anand, A. (2023). Anti-diabetic and hypolipidemic effects of Cinnamon cassia bark extracts: An in vitro, in vivo, and in silico approach. *Arch. Physiol. Biochem*, 129:338–348.
- Weng, J., Ji, L., Jia, W., Lu J., Zhou Z., Zou D., Zhu D., Chen L., Chen L., Guo L., Guo X., Ji Q., Li Q., Li X., Liu J., Ran X., Shan Z., Shi L., Song G., Yang L, Yang Y., Yang W. (2016). Standards of care for type 2 diabetes in China. *Diabetes Metab Res Rev*, 32(5): 442-58.
- Wild, SH., Byrne, CD. (2013). Commentary: sub-types of diabetes--what's new and what's not. *Int J Epidemiol*, 42(6): 1600-2.
- Wollen, N., Bailey, C.J. (1988). Metformin potentiates the antigluconeogenic action of insulin. *Diabete Metab*, 14(2): 88-91.
- Xu Y., Wu Y., Li J., Ma, W., Guo, X., Luo, Y., Hu, D. (2008). The predictive value of brachial-ankle pulse wave velocity in coronary atherosclerosis and peripheral artery diseases in urban Chinese patients. *Hypertension Research*, 31(6):1079–1085.
- Yao, H.T., Huang, S.Y., Chiang, M.T. (2008). A comparative study on hypoglycemic and hypocholesterolemic effects of high and low molecular weight chitosan in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Chem. Toxicol*, 46:1525–1534.
- Yarat A. (2021). Deneyisel Diyabet Modelleri. Deneyisel Araştırma Modelleri Uygulama El Kitabı. Ed. Özbeyli, D., Gülhan, R. Ankara Nobel Tıp Kitapevi, s: 205-221.
- Yehya, A., Sadhu, A.R. (2018). New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 14(4): 281-88.
- Yeşilada, E. (2012). Tarçın kan şekerini düşürmede etkili mi? Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi. İnternet Erişim Sitesi: <http://www.pharmetic.org/bilgi-bankasi/tarcin.pdf> (22.11.2012)

- Yoon, J. W., & Jun, H. S. (2005). Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. *American Journal of Therapeutics*, 12(6): 580–591.
- Yu, B., Pugazhenth, S., Khandelwal, R.L. (1994). Effects of metformin on glucose and glucagon regulated gluconeogenesis in cultured normal and diabetic hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*, 48(5): 949-954.
- Yu, S.H., Dubey, N.K., Li, W.S., Liu, M.C., Chiang, H.S., Leu, S.J., Shieh, Y.H., Tsai, F.C., Deng, W.P. (2016). Cordyceps militaris Treatment Preserves Renal Function in Type 2 Diabetic Nephropathy Mice. *PLoS One*, 11(11): e0166342.
- Zahmatkesh, M., Fallah Hoseyni, H. Haji Agayi, R., Heydari, M., Mehrafarin, A., Tavakkoli fard, B. (2010). Tarçının tip 2 diyabet hastalarının kan şekeri üzerine etkisi. *İran bitki ilaç dergisi*, 8:258-263.
- Zare, R., Nadjarzadeh, A., Zarshenas, M.M., Shams, M., Heydari, M. (2019). Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Clin. Nutr*, 38:549–556.
- Zhang, F., Ye, C., Li, G., Ding, W., Zhou, W., Zhu, H., Chen, G., Luo, T., Guang, M., Liu, Y., Zhang, D., Zheng, S., Yang, J., Gu, Y., Xie, X., Luo, M. (2003). The Rat Model of Type 2 Diabetic Mellitus and Its Glycometabolism Characters. *Exp Anim*, 52(5): 401-07.
- Zhang, M., Lv, X-Y., Li, J., Xu, Z-G., Chen, L. (2008). The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*, 1-9.
- Zhang, Y., Yuan, D., Yao, W., Zhu, Q., Liu, Y., Huang, F., Feng, J., Chen, X., Huang, Y., Chi, X., Hei, Z. (2016). Hyperglycemia aggravates hepatic ischemia reperfusion injury by inducing chronic oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 3919627. DOI: 10.1155/2016/3919627.
- Zhao, J., Fan, H., Wang, T., Yu, B., Mao, S.B., Wang, X., vd. (2022). TyG indeksi, NAYKH hastalarında KKH riski ve koroner ateroskleroz şiddeti ile pozitif olarak ilişkilidir. *Cardiovasc Diabetol*, 21:123.
- Zhou, H., Zhang, X., Lu, J. (2014). Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosn J Basic Med Sci*, 14(4): 185-90.