

**Streptozotosinle Diyabet Oluşturulan Prepubertal
Sıçanlarda Noopept'in Kognitif Fonksiyonlar ve
Puberte Süreci Üzerine Etkileri**

Dr. Perihan GÜRBÜZ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halil DÜZOVA**

Doktora Tezi – 2018

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**STREPTOZOTOSİNLE DİYABET OLUŞTURULAN PREPUBERTAL
SIÇANLARDA NOOPEPT'İN KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE PUBERTE
SÜRECİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Perihan GÜRBÜZ

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halil DÜZÖVA**


Bu araştırma TÜBİTAK tarafından 215S629 proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2018**

KABUL VE ONAY SAYFASI


İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; Perihan GÜRBÜZ'ün " Streptozosinle Diyabet Oluşturulan Prepubertal Sıçanlarda Noopept'in Kognitif Fonksiyonlar ve Puberte Süreci Üzerine Etkileri " konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 14/05/2018


Prof. Dr. Berrak ÇAĞLAYAN YEĞEN
Marmara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Mehmet KAYA
Koç Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Halil DÜZOVA
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye


Prof. Dr. Sedat YILDIZ
İnönü Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Emine ŞAMDANCI
İnönü Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2018 tarih ve 2018/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Puberte	2
2.1.1. Puberte Tanımı.....	2
2.1.2. Puberte Zamanlaması.....	2
2.1.3. Çocukluk Döneminin Nöroendokrin Düzenlenmesi.....	4
2.1.4. Pubertenin Nöroendokrin Düzenlenmesi.....	6
2.1.4.1. HPG Aksının Düzenlenmesi.....	8
2.1.4.2. Kisspeptin	8
2.1.4.3. GnRH.....	11
2.1.5. Pubertedeki Diğer Hormonal Değişiklikler	11
2.1.5.1. Büyüme Hormonu (GH)	11
2.1.5.2. İnsülin	13
2.1.5.3. İnsülin ve GH Etkileşimi	13
2.1.5.4. İnsülin ve GnRH Etkileşimi.....	13
2.1.5.5. Prolaktin.....	14
2.1.6. Pubertede Görülen Fiziksel Değişiklikler.....	14
2.1.6.1. Kızlarda İkincil Cinsiyet Özellikleri Gelişimi	15
2.1.6.2. Erkeklerde İkincil Cinsiyet Özellikleri Gelişimi	16
2.2. Çocuklarda Kronik Hastalıklar	18
2.2.1. Ergenlik Dönemi ve Kronik Hastalıklar	19
2.3. Diyabetes Mellitus (DM).....	20
2.3.1. DM Tanımlaması	20
2.3.2. DM Tarihçesi	21
2.3.3. DM Yaygınlığı ve Tanısı	24
2.3.4. DM Sınıflandırması	25
2.3.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM).....	25
2.3.5.1. Tip 1 Diyabet Patofizyolojisinde Rol Oynayan Faktörler	27
2.3.5.2. T1DM Genetik.....	27

2.3.5.3. T1DM-Çevresel Faktörler.....	27
2.3.5.4. T1DM- Otoimmünite.....	28
2.3.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM).....	29
2.3.6.1. T2DM Patogenezi.....	29
2.3.6.2. T2DM - İnsülin Yetmezliği.....	30
2.3.6.2. T2DM - İnsülin Direnci.....	30
2.3.6.3. T2DM - Bozulmuş İnsülin Salgılanımı.....	31
2.3.6.4. T2DM- Genetik.....	31
2.3.6.5. T2DM - Azalmış β hücre sayısı ve α -hücre disfonksiyonu.....	31
2.3.7. DM'de Hücre Hasarı Mekanizmaları.....	32
2.3.7.1. Diyabetik Mikroanjyopati Patogenezi.....	32
2.3.7.2. Oksidatif Stres ve Diyabet.....	34
2.3.8. DM ve Ensefalopatik Komplikasyonlar.....	35
2.3.9. İnsülin.....	36
2.3.9.1. İnsülin'in HPG Aksı Üzerinde Etkileri.....	41
2.3.10. Nöronal Büyüme Faktörü -DM Etkileşimi.....	41
2.3.11. Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör-DM Etkileşimi.....	42
2.3.12. T1DM'nin Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi.....	43
2.3.13. DM Genel Tedavi Yaklaşımları.....	46
2.3.14. T1DM Tedavisi.....	46
2.3.14.1. İnsülin.....	47
2.3.14.2. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı İlaçlar- Metformin.....	47
2.3.14.3. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı İlaçlar- PPAR- γ Agonistleri.....	47
2.3.14.4. Gastrointestinal Abzorbsiyon Modülatörleri- α -Glukosidaz İnhibitör.....	48
2.3.14.5. Gastrointestinal abzorbsiyon modülatörleri- Pramlintide.....	48
2.3.14.6. İmmünmodülatif Yaklaşımlar.....	48
2.3.14.7. İnkretin Temelli Tedaviler.....	49
2.3.14.8. Rekombinant İnsan İnsülin Benzeri Faktör (IGF).....	50
2.3.14.9. Pegvisomant.....	50
2.3.14.10. Adacık ve Pankreas Nakli.....	50
2.3.14.11. Sodyum&Glukoz Kotransport 2 (SGLT2) İnhibitörleri.....	50
2.3.15. T2DM Tedavisi.....	51
2.3.16. Çocuk ve Adolesanlarda Diyabet Tedavisi.....	51
2.3.17. Noopept.....	52
2.3.17.1. Rasetam Grubu Nootropik Maddeler.....	53

2.3.17.2. Rasetam Grubu Nootropik Ajanların Etki Mekanizması.....	53
2.3.17.3. Noopept'in Etki Mekanizması	53
2.3.17.4. Noopept Diyabette Tedavi Edici Bir Ajan Olabilir mi?	54
3. MATERYAL VE METOD.....	57
3.1. Deney Hayvanları	57
3.1.1. Deney Gruplarındaki Hayvanlarının Sayısının Belirlenmesi ve Verilerin İstatiksel Analizi	57
3.2. Deney Grupları	58
3.3. Deney Süreci.....	59
3.3.1. Streptozotosin (STZ).....	60
3.3.2. STZ Hazırlanması	61
3.3.2. Morris Su Labirenti Testi.....	61
3.3.3.1. MSL Testi- Hayvanların Alıştırılması	62
3.3.4. Dokuların Alınması.....	63
3.4 Histolojik Analiz.....	63
3.5 İmmunohistokimyasal Analiz	64
3.6 Biyokimyasal Analiz.....	64
3.6.1 ELISA Testi İle İnsulin, FSH ve LH, BDNF Ve NGF Ölçümü	64
3.7 İstatistiksel Analiz.....	65
4. BULGULAR.....	66
4.1. Vücut Ağırlıklarının Grup İçi Değişimi.....	66
4.2. Grup İçi Kan Glukoz Değerlerinin Zamana Göre Değişimi	66
4.3. İnsulin Değerlerinin ve İnsulin Direncinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi	68
4.4. İmmünohistokimyasal bulgular - Hipotalamus.....	69
4.5. FSH Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi	72
4.6. LH Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi	72
4.7. Puberteye Giriş Zamanının Gruplar Arası Değişimi	73
4.8. NGF Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi	73
4.9. BDNF Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	74
4.10. Hipokampusün Histolojik bulguları.....	74
4.11. Morris Su Labirenti Testi Sonuçları Değerlendirilmesi.....	77
4.11.1. Grupların Platformu Bulma Sürelerinin Değerlendirilmesi.....	77
4.11.2. Grupların Platformu Bulana Kadar Yüzdükleri Alanın Değerlendirilmesi.....	77
4.11.3. Grupların Yüzme Süreleri Sonlandığında Platforma Olan Mesafelerinin Değerlendirilmesi.....	78

4.11.4. Kayıt Belleğinin (Yüzdürme Testinin Uygulandığı Son Günde Platform Kaldırıldıktan Sonra Platform Kadranında Yüzülen Alanın) Gruplar Arasında Değerlendirilmesi	79
4.11.5. Platform Kaldırıldıktan Sonra Yüzme Sonlandırıldığında Platformun Önceki Günlerde Bulunduğu Yere Olan Mesafenin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.....	79
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	98
KAYNAKLAR	101
EKLER.....	126
EK 1. Özgeçmiş	126
EK 2. Etik Kurul Onayı.....	128

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmama 215S629 no'lu proje ile destek sağlayan TÜBİTAK'a ve tez araştırmamın her aşamasında yardım ve katkılarını esirgmeden devamlı olumlu destekte bulunan danışmanım Sayın Prof. Dr. Halil DÜZÖVA'ya çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın farklı bölümlerinde yardım ve katkılarını esirgemeyen İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi; Histoloji ve Embriyoloji Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nigar VARDI ve araştırma görevlisi Azibe YILDIZ'a, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sedat YILDIZ, doktora öğrencisi Pınar ÇAKAN ve Gül Büşra KAYA'ya, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Emine ŞAMDANCI'ya, tez deneylerinde laboratuvar desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ, Prof. Dr. Başak KAYHAN ve, Doktora Öğrencisi Merve DURHAN'a, tez çalışmamın istatistiksel analizlerinde katkı ve yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ'a, üniversitemiz SHMYO Öğretim Görevlisi Gülsüm YETİŞ'e

Hayatım boyunca maddi, manevi katkılarını esirgemeyen anne ve babama, geniş vakit ayırmam gereken doktora ve tez dönemi sürecinde anlayış ve samimi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Necmeddin GÜRBÜZ ile kızlarım Esmay ve Esra'ya,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Çok sevdiğim aileme...

ÖZET

Streptozotosinle Diyabet Oluşturulan Prepubertal Sıçanlarda Noopept'in Kognitif Fonksiyonlar ve Puberte Süreci Üzerine Etkileri

Amaç: Adolesan Tip1 Diyabetes Mellitus (T1DM) hastalarında artan insülin direncinden dolayı tedavide yüksek doz insülin kullanılmaktadır. Uzun dönemde, yüksek doz insülin hipotalamopitüitergonadal (HPG) aksta bozulmaya ve komplikasyonlara neden olur. T1DM tedavi protokollerinde yeni yaklaşımlar gerekmektedir. Noopept ile yapılan çalışmalar anti-diyabetik özellikleri olabileceğini düşündürmüştür.

Araştırmamızda pubertal T1DM'de noopept'in etkisini araştırdık.

Materyal ve metot: 60 adet 28 günlük prepubertal, erkek, *Sprague Dawley* sıçan randomize olarak 6 gruba (n=10/ grup) bölündü. i) kontrol, ii) DM kontrol, iii) noopept kontrol, iv) DM+noopept, v) DM+insülin, vi) DM+insülin+noopept. Postnatal 28'nci gün 50 mg/kg streptozotosin uygulanarak diyabet oluşturuldu. Gerekli gruplarda 14 gün boyunca intraperitoneal 0,5 mg/kg noopept, 1 ünite insulin uygulandı. Düzenli glukoz ve ağırlık ölçümü, pubertal süreç izlemi ve MSL testi yapıldı.

Feda edilen sıçanlardan, hipokampus ve hipotalamus histolojik olarak değerlendirildi. Hipotalamusta GnRH ve Kisspeptin immünohistokimyasal olarak çalışıldı. Serumdan; LH, FSH ve insülin, hipokampal homojenattan; NGF ve BDNF düzeyleri ELİSA testleri ile çalışıldı.

Bulgular: Puberteye giriş süresi, diyabet kontrol ile diyabet+insülin grubu sıçanlarda gecikirken, noopept uygulaması ile normalize olmuştur (p<0.05). Noopept uygulanan diyabet gruplarında kan glukoz seviyesi diyabet kontrol grubuna göre düşmüştür (p<0.05). İnsülin verilen sıçanlarda noopept'in HOMA-IR'yi düşürdüğü görülmüştür (p<0.05).

Hipokampüste diyabet grubundaki dejenerasyon hücre sayısının diğer gruplara göre fazla olduğu görüldü (p<0.05). DM+noopept grubunun hipokampal GnRH aktivitesinin insülin ve noopept'in beraber verildiği gruba göre yüksek olduğu tespit edildi (p= 0.018). Kisspeptin, serum LH ve FSH, hipokampal homojenat NGF ve BDNF düzeyleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Spasiyel öğrenmeyi değerlendirdiğimiz MSL'de fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Pubertal süreç T1DM'de noopept'in olumlu etki edebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Puberte, Noopept, Kognitif Fonksiyon, NGF, BDNF, GnRH, Kisspeptin

ABSTRACT

Effects of Noopept on Cognitive Functions and Pubertal Process in Prepubertal Rats with Streptozotocin Induced Diabetes

Aim: Because of increased insulin resistance in adolescent T1DM, high dose insulin is used in treatment. High-dose causes hypothalamopituitarygonadal (HPG) axis deterioration and complications. New approaches to T1DM treatment are needed. Noopept researches suggested it might have anti-diabetic properties.

We tried to determine the effects of noopept on pubertal DM.

Material and Method: 60 prepubertal, 28 day-old, male, *Sprague Dawley* rats were divided to randomised 6 groups (n=10/group). i) control, ii) DM control, iii) noopept control, iv) DM-noopept, v) DM-insulin, vi) DM-insulin-noopept. Diabetes model was formed by 50 mg/kg streptozotocin on postnatal 28th day. Intraperitoneal 0,5 mg/kg noopept and 1 unit insulin was administered for 14 days in required groups. Regular glucose and weight measurements, puberty follow-up and MSL tests were performed.

Hippocampus and hypothalamus were evaluated from the sacrificed rats histologically. Hypothalamic GnRH and kisspeptin were studied immunohistochemically. Serum; LH, FSH and insulin, hippocampal homogenate; NGF and BDNF levels were studied by ELISA tests.

Results: The duration of delayed puberty in diabetic control and diabetes+insulin group was normalized by noopept administration ($p<0.05$). Blood glucose levels were lower in noopept-treated diabetic groups than diabetes-control group ($p<0.05$). HOMA-IR in insulin administered group decreased with noopept usage ($p<0.05$).

Number of degenerated cells in the hippocampus of diabetic group was higher than other groups ($p<0.05$). GnRH immunoreactivity in diabetes+noopept group was higher than insulin and noopept co-administered group ($p=0.018$) There was no difference among kisspeptin, serum LH, FSH, hippocampal homogenate NGF and BDNF levels in groups ($p>0.05$).

In spatial learning assessment, there was no difference in MSL ($p>0.05$).

Conclusion: We think that noopept may have positive effect on pubertal T1DM.

Key Words: Diabetes Mellitus, Puberty, Noopept, Cognitive Function, NGF, BDNF, GnRH, Kisspeptin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AGE	: Artmış glikasyon son ürünleri
AIIMS	: All India Institutes of Medical Sciences
APG	: Açlık plazma glukozu
ARC	: Arkuat çekirdek
AVPV	: Anteroventral periventriküler
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotropik faktör
D	: Diyabetes
DAG	: Diaçilgliserol
DDT	: Dikloro difenil trikloroethan
DES	: Dietilstilbestrol
DK	: Diyabet kontrol
DM	: Diyabetes mellitus
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4
D+İ	: İnsülin verilen diyabetik grup
D+N+İ	: Noopept ve insülin verilen diyabetik grup
D+N	: Noopept verilen diyabetik grup
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteronsülfat
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EBK	: Endokrin bozucu kimyasallar
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GH	: Büyüme hormonu
GIP	: Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
GNIH	: Gonadotropin inhibe eden hipotalamik nöropeptid
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GPR	: Protein bağı reseptörler
GPR54	: Kisspeptin reseptörü

GRB2	: Büyüme faktörü reseptörü bağı protein-2
G6P	: Glukoz 6 fosfat
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HPG	: Hipotalamo-pituiter-gonadal
H-E	: Hematoksilen-eozin
IGFBPs	: İnsülin benzeri büyüme faktörlerine bağlanan proteinler
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IR	: İnsülin reseptörü
IRS	: İnsülin reseptör-substratı
IU	: İntrauterin
K	: Kontrol grubu
Kp	: Kisspeptin
LH	: Lüteinizan hormon
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MSL	: Morris Su Labirenti
N	: Noopept grubu
NADPH	: Nikotinik asit adenin dinükleotid fosfat
NE	: Kuzeydoğu
NGF	: Nöronal büyüme faktörü
NPY	: Nöropeptid Y
NW	: Northwest- kuzeybatı
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
ort ± Sd	: ortalama ± standart sapma
PACAP	: Hipofizel adenilat siklaz-aktive edici polipeptid
PG	: Plazma glukozu
PI3K	: Fosfotidil inozitol-3 kinaz
PKC	: Protein kinaz C
PPAR	: Peroksizom prolifer edici-aktive reseptör
RAGE	: Artmış glikasyon son ürün reseptörü
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SE	: Güneydoğu
SF	: Serum fizyolojik

SGLT2	: Sodyum-glukoz kotransporter 2
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
SH2	: Src homoloji-2 alanı
STZ	: Streptozotosin
SW	: Güneybatı
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
VKI	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. HPG (hipotalamo-pituiter-gonadal) aksı.	3
Şekil 2.2. Yaşam sürecinde plazma testosteron seviyeleri.	6
Şekil 2.3. MSS'nde kisspeptin nöronlarının eksprese edildiği iki önemli bölge.....	10
Şekil 2.4. Pubertal dönem büyüme artışı IGF-1 serum miktarı ile bağlantılıdır.	12
Şekil 2.5. Tanner evrelemesine göre kızlarda puberte evreleri	16
Şekil 2.6. Tanner evrelemesine göre erkeklerde puberte evreleri	17
Şekil 2.7. Prader orşidometresi.....	18
Şekil 2.8. Dünya'da bölgesel DM yaygınlığı	21
Şekil 2.9. a. Aretaeus b. İbn-i Sina c. Frederick Banting ve Charles Best.	23
Şekil 2.10. Dünyada insülin tedavisi	24
Şekil 2.11. T1DM patogenezi.....	28
Şekil 2.12. Tip 1 ve Tip 2 DM'de görülen bozukluklar	30
Şekil 2.13. Glikasyon, glikoksidasyon ve AGE oluşumu.....	33
Şekil 2.14. Karbonil bileşikler ve AGE'nin oluşum mekanizmaları.....	34
Şekil 2.15. İnsülin'in Yapısı	37
Şekil 2.16. Glukoz ve diğer faktörlerin β hücrelerine etkisi.....	38
Şekil 2.17. İnsülin salgılanımı	39
Şekil 2.18. A: Pirasetam, B: Noopept.....	53
Şekil 2.19. Ostrovskaya ve ark.'nın noopeptin diyabet üzerine etkisi çalışması.....	55
Şekil 2.20. Noopeptin glukoz ve vücut ağırlığı üzerine etkisi.....	55
Şekil 3.1. Deney sürecinin zaman çizelgesi.	59
Şekil 3.2. STZ'nin kimyasal yapısı	60
Şekil 3.3. Morris su tankı ve test odası.....	62
Şekil 4.1. Günlere göre kan glukoz (mg/dL) değerleri.....	68
Şekil 4.2. İnsulin değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.	69
Şekil 4.3. Hipotalamusun genel görünümü	70
Şekil 4.4. GnRH immünreaktivitesi gösteren hipotalamik nöronlar	70
Şekil 4.5. Kisspeptin uygulaması ile immünreaktivite gösteren hipotalamik nöronlar.....	71
Şekil 4.6. Hipokampusün genel görünümü	75
Şekil 4.7. Hipokampusün CA1 bölgesinin görünümü.....	76

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Çocukluk dönemi evrelemesi.....	5
Tablo 2.2. Kadınlarda meme gelişim evreleri	16
Tablo 2.3. Kadınlarda pubik kıllanma evreleri	16
Tablo 2.4. Erkek Tanner Genital Gelişim Evrelemesi	18
Tablo 2.5. Diyabet tanı kriterleri.....	25
Tablo 2.6. DM'nin etiyolojik sınıflandırılması	26
Tablo 2.7. İnsülin sekresyonunu arttıran ve azaltan faktörler	38
Tablo 4.1. Günlere göre grupların vücut kütlesi (gr) değişiklikleri.	66
Tablo 4.2. Günlere göre kan glukoz (mg/dL) değerleri.	67
Tablo 4.3. İnsülin değerlerinin ve insülin direncinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	69
Tablo 4.4. Hipotalamik nöronlarda GnRH ve Kisspeptin immünreaktivite skor sonuçları	71
Tablo 4.5. GnRH ve Kp immünreaktivitesi gruplar arası karşılaştırma	71
Tablo 4.6. FSH değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi	72
Tablo 4.7. LH değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi	72
Tablo 4.8. Puberteye giriş zamanının gruplar arası değişimi.	73
Tablo 4.9. NGF değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi	74
Tablo 4.10. BDNF değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.	74
Tablo 4.11. Hipokampüste dejenere nöron sayısı	75
Tablo 4.12. Dejenere nöron sayısı yönünden gruplar arası karşılaştırma	76
Tablo 4.13. Grupların platformu bulma sürelerinin değerlendirilmesi (sn).....	77
Tablo 4.14. Grupların platformu bulana kadar yüzdükleri alanın değerlendirilmesi (m ²).	78
Tablo 4.15. Grupların yüzme süreleri sonlandığında platforma olan mesafelerinin değerlendirilmesi (cm).	78
Tablo 4.16. Platform kaldırıldıktan sonra platform kadranında yüzülen alanın gruplar arasında değerlendirilmesi.	79
Tablo 4.17. Platform kaldırıldıktan sonra platformun önceki günlerde bulunduğu yere olan mesafenin gruplar arasında değerlendirilmesi.	80

GİRİŞ

Puberte, bireylerde hızlı ve yoğun fizyolojik değişimlerin yaşanarak erişkin tip fizyolojik özelliklerin kazanıldığı bir süreçtir (1). Pubertal dönemde yaşanan kronik hastalıklar bireyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (2). Çocukluk ve ergenlik döneminde en sık görülen kronik hastalıklardan biri diyabetes mellitus (DM) hastalığıdır (3). Ergenlik döneminde Tip 1 DM (T1DM)'de insülin direnci artışının normale göre daha yüksek olması sebebi ile insülin tedavisi düzenlenmesinde sorunlar yaşanmaktadır. Uygulanan tedavi yöntemlerine rağmen sürece bağlı olarak; pubertal dönemde gecikme ve kognitif fonksiyon bozuklukları görölme ihtimali artmaktadır. Bu nedenle T1DM tedavisinde ek protokol arayışları devam etmektedir (4-5).

Çalışmamızda kullandığımız noopept (GVS-111, N-phenylacetyl-L-prolyl glycine ethyl ester) adlı kimyasal, vazopressin ve pirasetamın nonpeptid prototipinden üretilmiş sentetik nootropik bir dipeptiddir (6). Noopeptin, mental retardasyon ve kronik nörodejeneratif hastalıklarda etkisi üzerine yapılan çalışmalarda, patogeneğinde DM gibi serbest radikal hasarı olan Alzheimer Hastalığı üzerine etkinliği saptanmıştır (7). Yetişkin insan ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda noopeptin, DM'de homeostazı bozacak şekilde etkilenen; kan glukoz değişiklikleri, insülin direnci, insülin salgılanımı, vücut ağırlığı değişiklikleri üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (8). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda noopeptin pubertal dönemde etkinliğine dair herhangi bir araştırmaya ulaşamadık.

Bu tez çalışmasında amacımız, streptozotosin ile DM modeli oluşturulan prepubertal sıçanlarda noopeptin, tek başına ve insülin tedavisi ile birlikte; i) kan glukoz regülasyonu ve insülin direnci üzerine, ii) pubertal zamanlama ve vücut ağırlığı üzerine, iii) pubertal sürecin belirleyici hormonları olan; hipotalamus dokusu kisspeptin (Kp), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) aktiviteleri ile serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) seviyeleri üzerine, iv) kognitif fonksiyon ve nöronal rejenerasyonda önemli faktörler olan hipokampal nöronal büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) seviyelerine, v) kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte

2.1.1. Puberte Tanımı

Puberte, insan yaşamında çocukluk döneminin bitip, ikincil cinsel özelliklerin kazanıldığı ve erişkin tip fizyolojik özelliklerin olduğu bir geçiş dönemidir. Üreme yetisinin kazanılması ve bedensel büyümenin tamamlanması ile sonuçlanan pubertal dönem, karmaşık nöroendokrin ve fiziksel değişikliklerin yaşandığı biyolojik bir süreçtir (1). Adolesan kavramı ise puberte ile birlikte ruhsal gelişme ve psikososyal değişiklikleri kapsar (9). Pubertal dönemde tüm endokrin sistemde etkileşim ve değişimler görülsede, hipotalamo-pituiter-gonadal (HPG) aks aktivasyonu adolesan dönemle özdeşleştirilen biyolojik, morfolojik ve psikiyatrik değişimlerden sorumlu seks hormon salgılanımının başlamasını, sonrasında da devamlılığını sağlar (1) (Şekil 2.1).

Pubertal süreç kız ve erkekler arasında farklılıklar gösterir (10).

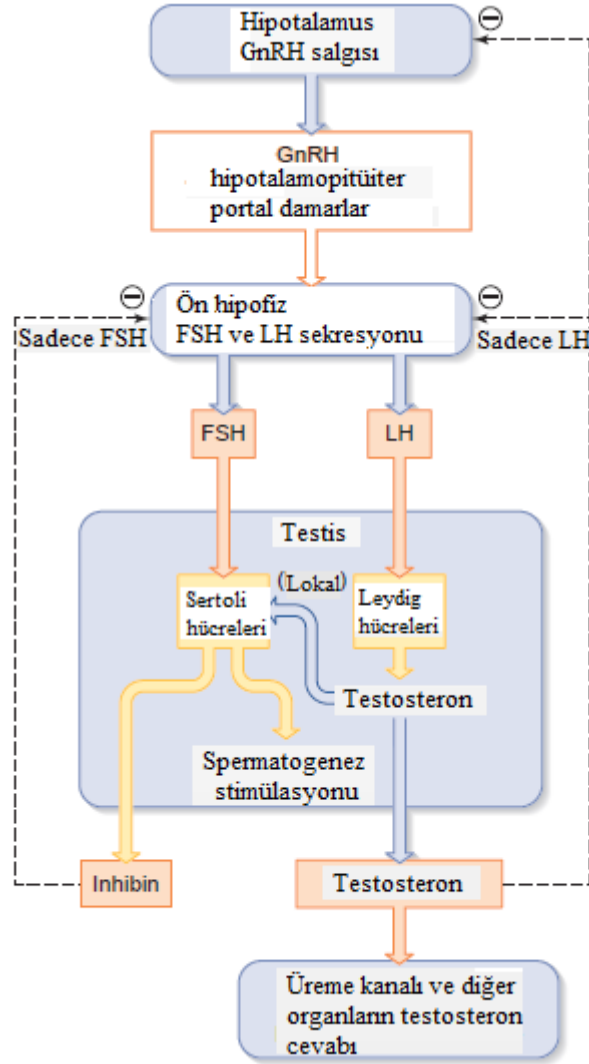
2.1.2. Puberte Zamanlaması

Puberte süreci kız çocuklarda 8-13 yaş, erkek çocuklarda 9-14 yaş arasındadır. Puberte evrelemesi için Tanner evreleme skalası kullanılmaktadır (10).

Puberte yaşı bireysel ve cinsel farklılıklar göstermektedir, ancak bu durumun nedeni halen tam olarak açıklanamamıştır. Bu farklılıkları açıklamak için; genetik, intrauterin (IU)/postnatal dönem, beslenme, fiziksel/sosyal stresler, coğrafi konum, aydınlık/karanlık, geçirilmiş hastalık ve ameliyatlara, kullanılan ilaçlar, endokrin bozucu kimyasallara (EBK) maruziyet, sosyoekonomik durum gibi birçok birbirinden bağımsız konu ve pubertal etkileri hakkında multidisipliner araştırmalar yapılmıştır (11-15). İnsanlarda pubertal döneme geçiş kız çocuklarında menarş zamanı ile net olarak saptanabildiği için, çalışmalar daha çok menarş zamanlaması ile ilgili yapılmıştır (16).

Yapılan çalışmalarda pubertal dönem ile ilgili otuzdan fazla gen tespit edilmiş, genetiğin puberte üzerine % 50-80 oranında etkili olabildiği gösterilmiştir (17-18). Menarş yaşı farkının monozigotik ikizlerde 2 ay, dizigotik ikizlerde 1 yaş, ikiz olmayan kardeşlerde 14 ay civarında olduğu sonucuna ulaşılması genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (12). Olfaktör bulbus gelişimi ve GnRH salgılanımı ile ilgili genler günümüz araştırmalarında ilgi çekmektedir. 2000'li yıllarda KISS1 geni ve kisspeptin (Kp) reseptörü (GPR54) üzerinde yapılan çalışmalar, bu sistemin GnRH salgılanımı ve

pubertenin başlamasında hipotalamik seviyede önemli rol oynadığını ve mutasyonlarının pubertal sorunlara yol açtığını göstermiştir (11, 19-21).



Şekil 2.1. HPG (hipotalamo-pituiter-gonadal) aksı. Merkezi sinir sisteminde (MSS) hipotalamus tarafından salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'a yanıt olarak hipofiz bezinden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salgılanır. FSH ve LH etkisi ile gonadlardan gonadal steroid hormonlar salgılanır. Salgılanan hormonların birbirleri ile etkileşimleri ile HPG aksı oluşur (22-23).

IU faktörlerin pubertal süreç üzerine etkilerine bakılacak olursa, prenatal stresin cinsel olgunlaşmayı olumsuz etkilediği konusunda yaygın çalışmalar bulunmaktadır (24-26). Yapılan çalışmalarda annenin; beslenmesi, kullandığı ilaçlar, maruz kaldığı etkenler (dietilstilbestrol, soya formüllü beslenme, gebelik öncesi ve/veya gebelik diyabeti,

gebelik ilişkili hipertansiyon, sigara kullanımı) gibi birçok faktörün postnatal ve erişkin dönemde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (24-25).

Puberte ve beslenme ilişkisi ile ilgili; vücut kitle indeksi (VKI), alınan besin maddelerinin niteliği, beslenme yetersizlikleri gibi farklı çalışma konuları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kronik malnutriyonun puberteyi geciktirdiği (27), fazla kilolu çocuklarda erken puberte, obez çocuklarda ise gecikmiş puberte ihtimali bulunduğu gösterilmiştir (28). Bitkisel kökenli fitoöstrojenlerin de IU ve/veya prepubertal dönemde HPG aksını pozitif yönde uyardığı, peripubertal dönemde ise negatif geribildirime neden olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (29-30).

DES (dietilstilbestrol), polybrominat bifeniller, DDT (dikloro difenil trikloroethan), fitalat, piretiroidler, bisfenol A gibi EBK'lar ve puberte etkileşimi konusu güncel değer taşıyan bir konudur. Pek çok kimyasalın puberte ve fertilité üzerine etkileri aktif olarak çalışılmaktadır (13-14). Yapılan çalışmalarda EBK'ların hipotalamik nöron stimülasyonu ile Kp salgılanımı ve hipotalamus olgunlaşmasını sağlayarak pubertal sürecin erken ve/veya vakitsiz olmasına neden olabildiği (31), bu maddelere prenatal dönem maruziyetinin bile pubertal süreci etkileyebildiği gösterilmiştir (32).

Yukarıda saydığımız faktörlerin yanısıra: kronik hastalıklar, ağır fiziksel egzersiz, düşük sosyoekonomik durum ve psikososyal streslerin puberteyi geciktirdiği (15, 33-34), melatonin salgısının insanlarda pulsatil GnRH sekresyonunu engellediği, melatonin seviyesinin belli bir değer altına düşmesinin HPG aksında pubertal değişikliklerin başlamasında önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (35).

Tüm bu çalışmalar ışığında pubertal süreç hakkında genel bir değerlendirme yapılacak olursa, bu sürecin bireyin genetiği ve IU yaşamdan başlayarak maruz kaldığı pek çok farklı çevresel faktörden etkilendiği söylenebilir.

2.1.3. Çocukluk Döneminin Nöroendokrin Düzenlenmesi

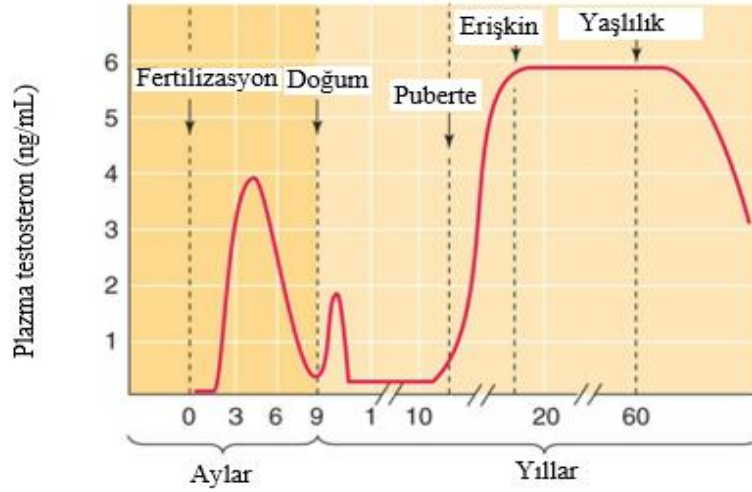
Çocukluk dönemi büyüme ve gelişme açısından beş temel evreye ayrılmaktadır (Tablo 2.1). Büyüme-gelişme, baştan ayağa ve merkezden uçlara olmak üzere ardışık bir sıra izler. Çeşitli doku ve organların büyüme hızı değişkendir. Organların farklılaşması erken dönemde tamamlanır ve vücudun büyümesi ile paralel olarak büyümeleri gerçekleşir. Cinsel büyüme ve gelişme ise ergenlik döneminde hız kazanır (36).

Fetal yaşam, yenidoğan, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde HPG üreme aksında dramatik farklılıklar vardır. IU 6. haftada olfaktör tomurcukta GnRH nöronları oluşmaya başlar. Bu nöronların mediyo-bazal hipotalamus'a göçü 9. haftaya kadar gerçekleşir. IU

7-8. haftada erkek cinsiyet kromozomuna sahip fetus gonadlarından testosteron ve müllerian inhibe edici faktör salgılanması başlar (37-38). IU 12. haftada hipofizden FSH ve LH salgılanmaya başlar, hipotalamopituiter portal sistem ise IU 20. haftada işlevselleşir (Şekil 2.2) (39). Doğum sonrası her iki cinste de gonadal hormon ve gonadotropinler pubertal seviyelerdedir, bu seviyeler postnatal 6. aya kadar çocukluk dönemindeki bazal seviyelere geriler (40). Postnatal 6. aydan puberte başlangıcına kadar, HPG aksı santral mekanizmalarla baskı altında tutulur. Bu durumun çocukluk döneminde salgılanan düşük düzeyli seks steroidlerinin hipotalamik GnRH salgılanmasındaki çok güçlü baskılayıcı etkisi ile oluştuğu gösterilmiştir (41). Juvenil evre olarak adlandırılan bu dönemde FSH, LH ve gonadal steroidler düşük düzeydedir (42-43) (Şekil 2.2).

Tablo 2.1. Çocukluk dönemi evrelemesi (36)

1. Prenatal dönem	Konsepsiyondan doğuma kadar
• Germinal dönem	Konsepsiyon sonrası 0-14 gün
• Embriyonik dönem	2-8 hafta
• Fetal dönem	8-40 hafta (38-40. hafta doğum)
2. Bebeklik dönemi	Doğumdan 12. Ayın sonuna kadar
• Neonatal dönem	Doğumdan sonraki ilk 30 gün
• Bebeklik	1 ay-12 ay
3. Erken çocukluk dönemi	1 ile 6 yaş arası
• Oyun çağı çocuğu	1-3 yaş
• Okul öncesi dönem	3-6 yaş
4. Orta çocukluk dönemi (okul çağı dönemi)	6-11 ya da 12 yaş arası
5. Geç çocukluk dönemi	11-18 yaş
• Prepubertal dönem	10-12 yaş
• Adölesan dönem	12-18 yaş



Şekil 2.2. Yaşam sürecinde plazma testosteron seviyeleri. IU dönemde yüksek miktarlarda üretilen gonadal steroid salgılanımı doğumdan 4- 6 ay sonra minimal düzeye iner. GnRH'nın pulsatil başlanması ile pubertal dönem başlar, HPG aksı aktive olur, gonadal steroidler düzenli olarak salgılanmaya başlar (23).

2.1.4. Pubertenin Nöroendokrin Düzenlenmesi

Santral baskılanmasının ortadan kalkması sonucu GnRH, 6 yaş döneminde tekrar pulsatil olarak salgılanmaya başlar (41). Bu durum HPG aksının (Şekil 2.1) seneler içinde aktifleşmesini sağlar (Şekil 2.2) (44). HPG aksının aktifleşmesi prepubertal, pubertal ve postpubertal gonadal fonksiyonların gerçekleştirilmesi, sonrasında da devam ettirilmesi için gereklidir (41-42).

Prepubertal dönemde GnRH'nın pulsatil salgılanmaya başlamasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak GnRH salgılanmasında temelde limbik sistemin etkisi olmak üzere (41); GnRH salgılanmasını stimüle eden Kp nöronlarının (45), salgılanmayı inhibe eden RFRP-3 nöronlarının (46), büyüme faktörleri (47) ve GnRH stimüle eden moleküllerin glial düzenlenmesinin de dahil olduğu kompleks mekanizmaların etkin olduğu gösterilmiştir (48). Çalışmalarda GnRH pulsatil salgılanmasının, yukarıda saydığımız faktörlerin hiyerarşik aktivasyon-inaktivasyon etkileşimi ile düzenlendiği sonucuna ulaşılmaktadır.

HPG aksı aktifleşmesi ile, puberte başlangıcında önce uyku sırasında olan LH salgılanımının frekans ve amplitüd artışı zaman içinde tüm güne yayılır (49). Adolesan dönemde her iki cinsiyette de GnRH yanıtı olarak LH daha belirgin olmak üzere, LH ve

FSH salgılanımı giderek artar (16, 50) (Şekil 2.2). Bu süreç içindeki pubertal durum LH/FSH oranı ile değerlendirilir (51).

Gonadotropin plazma konsantrasyonlarının yıllar içinde düşük bir hızla artışı zamanla 'cinsiyet steroidleri' yanıtının oluşmasını sağlar (40, 50). Sentezlenen başlıca seks steroidleri; erkeklerde testosteron ve dehidrotestosteron (DHT), kızlarda ise östrojen ve progesterondur (32, 52).

LH, testislerde Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmasını uyarır. FSH ise sertoli hücrelerine etki ederek testosteron ile birlikte seminifer tübüler yapılar ve spermatogenezden sorumludur (40).

Kızlarda FSH ovaryen follikül büyümesi ve granuloza hücrelerinde androjenlerden östrojen aromatisasyonu için gereklidir. Östradiol teka hücrelerinden salgılanan androjenin granuloza hücrelerinde aromatisasyonu ile oluşur. LH, ovulasyon sonrası overlerden progesteron salgılanımını uyarır (41, 53).

Sentezlenen gonadal steroidlerin %2'si serumda serbest olarak bulunur. Testosteronun %65'i 'seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve %33'ü albumine bağlı olarak, östrojenin %60'ı albümin, %38'i ise SHBG tarafından taşınır. Progesteronun ise %80'i albümine, %18'i kortikosteroid bağlayıcı globüline bağlı olarak taşınır (52, 54).

Androjen sentezi çocukluk çağında her iki cinstede adrenal kortekste gerçekleşir. Pubertal dönemden itibaren androjen, kadınlarda %50-60 oranında adrenal korteks tarafından, erkeklerde ise daha yüksek oranda testis Leydig hücrelerinde sentezlenir (55). Aktif testosteron hücre içine girerek 5- α redüktaz enzimi etkisi altında daha etkin formu olan dehidrotestosterona dönüşür. Dehidrotestosteron sitoplazmik reseptör proteinlerine bağlanarak çekirdeğe taşınır ve DNA-RNA transkripsiyon işlemi uyararak hücre sayısında artışa yol açar (41). Testosteron IU yaşamın 7. haftasında yükselmeye başlar. Bu dönemde testosteron beyin maskulinizasyonu yanısıra cinsel farklılaşmada penis, skrotum, prostat bezi, seminal veziküller ile erkek genital kanallarının gelişiminden sorumlu iken dişi genital organların baskılanmasına neden olur (41, 56). IU ve doğum sonrası ilk aylarda salgılanan testosteron çocukluk çağında 10-13 yaşına kadar üretilmez. Pubertal dönemde tekrar üretilmeye başlanır ve 20 yaşına kadar penis, skrotum ve testislerde yaklaşık sekiz kata kadar büyüme sağlar. Testosteron bu etkilerinin yanısıra erkek tipi kıllanma, başın tepe kısmında saç büyümesinin yavaşlaması, kellik, ses tonu kalınlaşması, deri kalınlığı artması, yağ bezlerinin fazla salgı yapması ile akne oluşumu ve kas kütesinin kadınlara göre fazla olması gibi ikincil erkek tipi cinsiyet özelliklerinin oluşmasından sorumludur (41, 56).

Östrojen her iki cinstede iskelet olgunlaşması için gerekli birinci hormondur. İnsanlarda en etkili formu 17β -estradiol'dür; meme dokusu, uterus, vücut yağ dağılımı ve kemikler üzerinde etkilidir (54, 57). Kadınlarda östrojenin düşük düzeyleri negatif geri dönüşüm mekanizması ile gonadotropin salgılanımını baskımlarken, yüksek düzeyleri pozitif mekanizması ile uyarıcı etkiye sahiptir. İnhibin, gonadlardan ortak olarak salgılanan diğere bir hormondur. Erkeklerde sertoli hücrelerinden, kadınlarda granüloza hücreleri ile plasentadan salgılanan inhibin FSH salgılanımını baskılar. İnhibinin alt ünitesi olan aktivin ise FSH salgılanımını uyarır (56, 58).

2.1.4.1. HPG Aksının Düzenlenmesi

Bazı nörokimyasallar ve periferik hormonlar (GABA, opiatlar, gonadal seks steroidleri, inhibin) gonadotropin salgılanımına bir dereceye kadar etki edebilse de, son yıllara kadar GnRH'nin hipotalamik nöropeptidler arasında bilinen antagonisti ve modülatörü bulunmadığı için GnRH pitüiter gonadotropinlerin salgılanmasının tek hipotalamik düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir (59-60).

2000'li yıllarda GnRH salgılanımında 'gonadotropin salgılanımını inhibe eden hipotalamik nöropeptid' (GNIH)'nin engelleyici ve Kp'nin arttırıcı etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (59-60). Bu gelişmeler HPG aksı işlevselliğinin anlaşılması açısından önemlidir ve günümüzde bu konular üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

2.1.4.2. Kisspeptin

Üreme fizyolojisi ve puberte gelişimi ile ilgili çalışmalar GnRH salgılanmasını düzenleyen faktörler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Kp ve reseptörü G protein bağılı reseptör 54 (GPR54)'ün GnRH salgılanımı, dış genital gelişimi ve puberte bozuklukları ile tüm dönemlerde gonadotropik eksen aktivasyonunda önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (11, 19, 21, 61).

GPR, membran reseptörlerinin en büyük ailesini oluşturmaktadır. Öncesinde 'melanoma supresör gen' olarak tespit edilmiş KiSS1 geni tarafından kodlanan Kp'nin 2000'li yılların başında GPR54 ligandı olduğu gösterilmiştir (21, 62). Kp ile GPR54 ekspresyonu plasenta ve özellikle başta hipotalamus ile hipofiz bezi olmak üzere beyin sapı, korteks, serebellumda olmak üzere santral sinir sisteminde en yüksek düzeydedir (63). Bu bölgeler dışında; yağ dokusu, pankreas, karaciğere, ince bağırsak, periferik kan lenfositleri, testis, lenf nodları, aort, koroner arter ve göbek bağı içinde de ekspresyonları

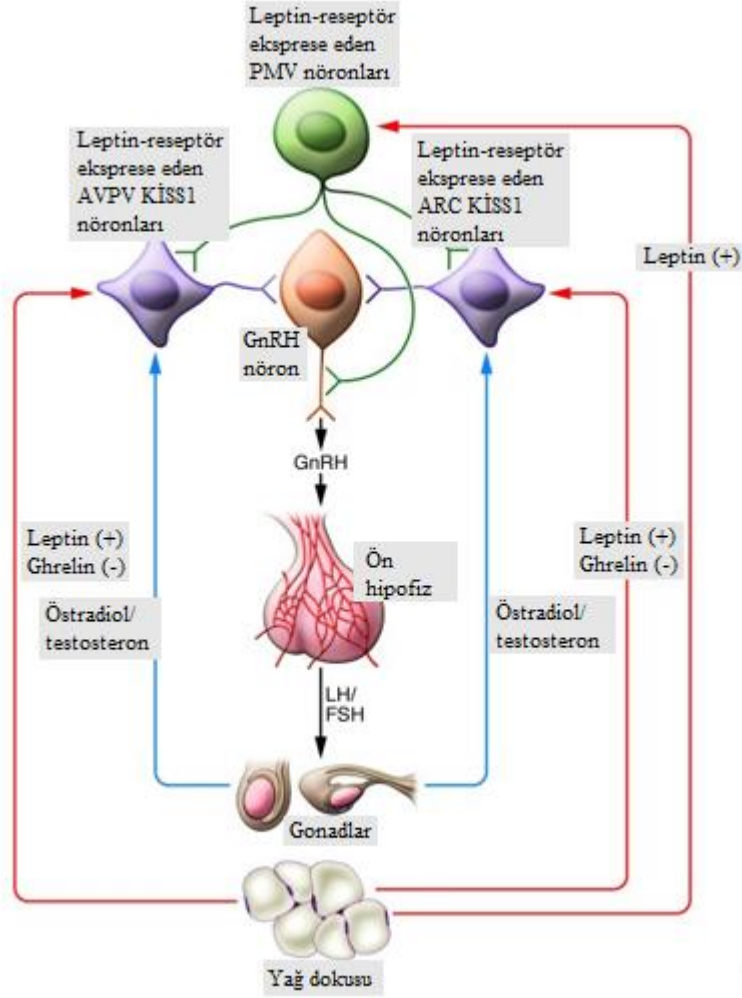
rapor edilmiştir (63). Ancak merkezi üreme eksenini dışındaki dokulardaki işlevleri belirsizdir ve bu dokulardaki rolleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır (64-65).

Yapılan çalışmalarda Kp'nin, hipotalamik reseptörlere bağlanarak GnRH salgısını başlatmada bütüncül bir rol oynadığı, bunun yanısıra erken beyin cinsiyet başkalaşımı, puberte, cinsel erişkin dönem, fertilité ve yaşlılıkta kritik rolü olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (64, 66). GPR54 mutasyonları ve KiSS1 gen hasarlanmalarının (67), eksojen GnRH ile düzeltilebilen hipogonadotropik hipogonadizm, pubertal gecikme ve cinsel infantilizme neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde Kp ve GPR54'ün IU yaşamdan yetişkinliğe gonadotropik eksen aktivasyonunda kilit rolü olduğu ortaya çıkarılmıştır (11, 19, 21, 61). Ergenlik çağında da Kp ve GPR54 mRNA'larının hipotalamik seviyeleri çarpıcı biçimde artar, bu durum Kp sinyalizasyonunun pubertenin başlangıcını tetikleyen nöroendokrin olaylara aracılık ettiğini düşündürmektedir (63).

Kp nöronlarının, MSS'nde eksprese edildiği ve üreme fonksiyonları üzerinde etkinlikleri gösterilmiş iki önemli bölge; arkuat çekirdek (ARC) ve anteroventral periventriküler (AVPV) çekirdektir (66) (Şekil 3). Çalışmalarda, ARC'taki Kp ekspresyonunun gonadal steroidler tarafından engellendiği gösterilmişken, AVPV'deki ekspresyonun özellikle preovulatuvar dönemde 17- β -estradiol ile pozitif geribildirim içinde etkileşimde olduğu sonucuna ulaşılmıştır (66).

Metabolik etkileri ile ilgili çalışmalarda Kp'nin dolaşımdaki farklı seviyelerinin glukoz bağımlı insülin sekresyonu üzerine farklı etkileri olduğu rapor edilmiştir (63). Bu bulgu, Kp'nin enerji dengesi düzenlenmesinde doğrudan bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (63). Bunun yanısıra leptin, ghrelin, pro-opiomelanokortin ve nöropeptid Y (NPY) gibi pekçok metabolik modülatörün, Kp nöronları üzerine direk ve indirek düzenleyici etkileri gösterilmiştir (60, 68) (Şekil 2.3).

Ayrıca Qiu ve ark.'nın çalışmasında Kiss 1-insülin reseptörleri ablate edilmiş (ortadan kaldırılmış) erkek ve dişi sıçanlarda pubertenin geciktiği gösterilmiştir (69). Kp ekspresyonunun, üreme faaliyetlerinde etkin bir role sahip olan 'enerji dengesi' düzenlenmesinde önemli etkileri olduğunun gösterilmesi, insülin duyarlılığı ve pubertal sürecin ilişkili olması Kp'nin üreme fonksiyonları üzerinde hormonal mekanizma etkileri yanısıra farklı rolleri de olabileceğini düşündürmektedir (60).



Şekil 2.3. MSS'nde kisspeptin nöronlarının eksprese edildiği iki önemli bölge arkuat çekirdek (ARC) ve anteroventral periventriküler (AVPV) çekirdektir. Leptinin Kp ekspresyonunda stimüle edici, ghrelinin ise inhibe edici etkileri bulunmaktadır (60). Ergenliğin başlangıcında, cinsiyet steroidleri (östradiol ve testosteron)'nin pozitif geri dönüşüm düzenleme mekanizması ile KISS1 artar. Bu durum GnRH, gonadotropinler ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırır, cinsel olgunlaşmanın tamamlanması sağlanır. Leptin, KISS1 nöronları yanısıra ventral preamiller çekirdek reseptörleri üzerinden etki ederek GnRH salgısını glutaminerjik nörotransmisyon yoluyla artırır (68). Ahima RS'nin makalesinden adapte edilmiştir (68).

Dudek ve ark.'ları sıçanlarda, HPG eksenini ve metabolik işlevleri olan periferik dokularda (yağ, pankreas ve karaciğer), Kp ve/veya GPR54 mRNA düzeylerinde değişiklikler oluşturan kontrolsüz DM'nin hipotalamik Kp ekspresyonunu bozduğu sonuçlarına ulaşmıştır (70-71). Castellano'nun araştırmasında (2009) STZ ile oluşturulan diyabet modelinde kısa süreçte orşidektomi sonrası; bazal testosteron seviyelerinin ve gonadotropin cevabının düşük olduğu, hipotalamik Kp mRNA ekspresyonunun arttığı, bu deneklerde Kp uygulamasının ise gonadotropin ve testosteron seviyelerini normalize

ettiği gösterilmiştir. Uzun süreli diyabette dişi sıçanlarda benzer etkiler görülmüş, Kp uygulamasının HPG aksında olumlu sonuçlar oluşturmuştur. Bu durum, Kp/GPR54 dengesindeki değişikliklerin DM’de görülen üreme ve metabolik anormalliklerde önemli olabileceğini göstermektedir (70).

2.1.4.3. GnRH

Puberte GnRH’nın pulsatil salgılanması ile başlar (41). GnRH, 1969 yılında Ernst Knobil tarafından tanımlanmış, hipotalamus nöronlarından salgılanan bir dekaeptiddir (72).

GnRH’nin ön hipofiz gonadotropik hücrelerini selektif stimülasyonu, hipofizden pulsatil folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salgılanmasını uyarır (52). FSH ve LH salgısı ile uyarılan gonadlardan cevap olarak testosteron ve östrojen gibi gonadal steroidler salgılanır (52). Gonadal steroidlerin hipotalamus ve hipofiz’e negatif geribildirimleri ile bu bölgelerden salgılanan hormonlar düzenlenir (33). Bu döngüye hipotalamo-pituiter-gonadal (HPG) aks adı verilir (52) (Şekil 2.1).

HPG aksının aktive olmasının ana mekanizması, aksa karşı negatif uyarıların azalması ile birlikte GnRH nöronlarını uyarıcı sistemlerin etkinleşmesidir. Prepubertal GnRH nöronlarının baskılanmasında bilinen en önemli faktör gama-amino bütirik asit (GABA) nöronlarıdır (73). Endorfinler, testosteron, östrojen ve melatonin de GnRH salgılanımı üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir (35, 55, 74). Hipotalamik GnRH salgılanımındaki eksitatuvar uyarıcılar; temelde glutamat olmak üzere, vazoaaktif intestinal peptid, vazopressin, norepinefrin, nörokinin B, leptin ve kisspeptindir (55, 74).

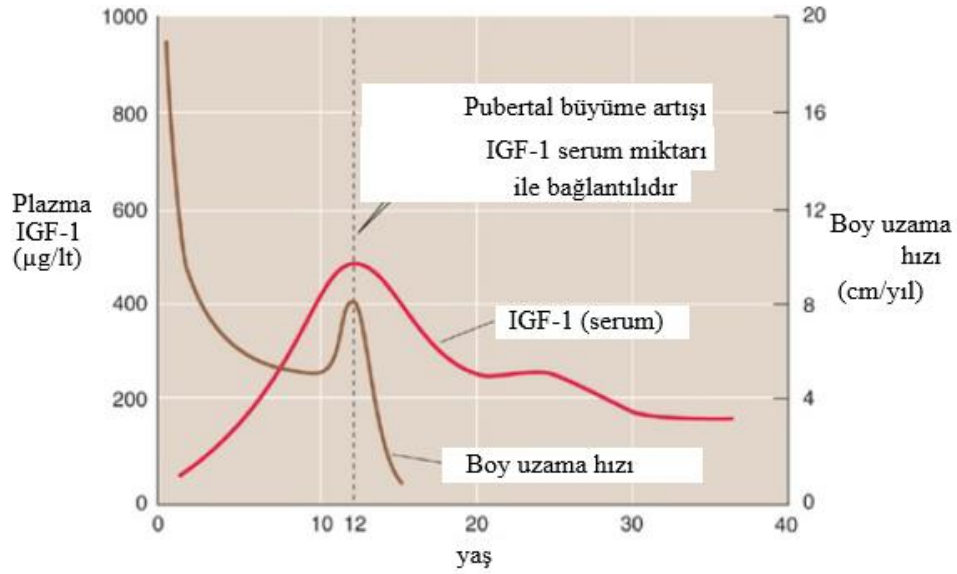
2.1.5. Pubertedeki Diğer Hormonal Değişiklikler

2.1.5.1. Büyüme Hormonu (GH)

Büyüme hormonu insanda büyüme ve gelişmeyi uyarıcı temel hormondur. Bireyin yetişkin boyutlarına gelmesinin yanısıra yetişkinlerde de kemik ve yağsız vücut kütlelerinin korunmasını sağlar. GH etkisinin çoğunu ‘insülin benzeri büyüme faktörleri’ (IGF-somatomedinler) aracılığı ile gerçekleştirir (41). İzole edilen IGF’ler içinde en önemlisi IGF-1 (somatomedin-C)’dir. GH salgılanmasını uyarıcı faktörler; GH salgılatıcı hormon, glukoz azalması, serbest yağ asidi azalması, amino asit (arjinin) artışı, açlık, uzun süreli enerji eksikliği, uykunun non-REM evresi, androjenler, dopamin, asetil kolin, serotonin, α -adrenerjik agonistler, γ -aminobütirik asit, enkefalinler, GH salgılatıcı peptid (ghrelin) ve ergenliktir (75). GH salgılanımını baskılayan faktörler ise; somatostatin, glukoz artışı,

serbest yağ asiti artışı, somatomedinler, GH, β -adrenerjik agonistler, kortizol, yaşlılık, obezite ve hamileliktir (75). Serum GH düzeyleri çocukluk döneminde yetişkin dönemden daha yüksektir. Puberte sırasında GH salgılatıcı faktör ve GH salgılanımının özellikle geceleri olmak üzere belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (50, 75). Ergenlik sürecinde GH salgılanımı tepe-değer dönemi oluşur (55).

GH'nın pubertal gelişimde etkinliği her geçen gün daha çok anlaşılmaktadır (47, 50). Deneysel çalışmalarda GH'nin FSH bağımlı granüloza hücre başkalaşımını direk olarak etkilediği, IGF-1'in ovaryen seviyelerini ve gonadotropinlere ovaryen yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. IGF-1 çocukluk ve pubertal dönemlerde büyümenin önemli bir modülatörüdür (Şekil 2.4). IGF-1 granüloza hücreleri üzerindeki gonadotropin etkisini artırır. GH ile sinerjik olarak ovaryen olgunlaşmayı sağlayacak gonadotropin sekresyonunu düzenler (47, 50). GH testiküler LH duyarlılığını artırarak ve Leydig hücre oluşumunu sağlayarak testiküler steroidogenez'e etki etmektedir (47).



Şekil 2.4. Pubertal dönem büyüme artışı IGF-1 serum miktarı ile bağlantılıdır. Boy uzamasındaki tepe artış yaşam süreci içinde IGF-1 salgılanımının en yüksek olduğu dönemde olmaktadır (23).

2.1.5.2. İnsülin

İnsülin'in bilinen temel işlevi kan glukoz seviyesi düzenlenmesi üzerine olsa da, gerek metabolik gerekse bağımsız etki ile büyüme, cinsel gelişim ve pubertal süreçte önemli rolü olduğu ortaya çıkarılmıştır. Pubertal dönemde plazma insülin seviyelerinin IGF-1 ile kuvvetli bir etkileşim sonucu arttığı gösterilmiştir (50, 76).

Serum insülin seviyeleri vücut enerjisi homeostazının göstergesi olarak merkezi sinir sistemini etkiler (77). Beyinde hipotalamus, olfaktor soğan ve hipofizde insülin reseptörü ekspresyonu gösterilmiştir (77). İnsülin, beyinde başta insülin reseptörü-2 olmak üzere insülin reseptör proteinlerine bağlanarak kademeli bir sinyal yolağı oluşturur. Beyindeki insülin konsantrasyonunun plazma insülin seviyesine göre belirgin olarak daha yüksek olduğunun tespit edilmesi ile insülinin merkezi sinir sisteminde önemli bir fonksiyonunun olduğu düşünülmeye başlanmıştır (77).

2.1.5.3. İnsülin ve GH Etkileşimi

GH ve insülinin birlikte uygulanmasının büyüme üzerine etkisinin tek başına kullanımlarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41).

2.1.5.4. İnsülin ve GnRH Etkileşimi

Presinaptik nöronlarda insülin uyararı olmasının normal GnRH nöronal fonksiyonu için önemli olduğu tespit edilmiştir (69). GnRH salgılanması iki temel sistem ile olur. Bunlar erkek ve dişilerde epizodik GnRH sekresyonu ve sadece dişilerde GnRH preovulatar dalgalanma sekresyonudur (78). GnRH sekresyonunun hem pulsatil hem de dalgalanma modları metabolik sinyallere duyarlıdır. Akut ve/veya kronik hipo veya hiperinsülinemiye yol açan patolojik durumlar sıklıkla bozulmuş GnRH/LH salgılama bozukluklarına neden olmaktadır (69).

Beyindeki insülinin üreme aksını nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda; insülin reseptörü eksik farelerde HPG aksı ve üreme organlarında bozukluklar olduğu, beyindeki insülin miktarı artışının serum insülin seviyelerinden bağımsız olarak glukoz üretimini inhibe ettiği, insülin reseptör bozukluklarında şiddetli glukoz intoleransı ve yetersiz karbonhidrat metabolizması bozuklukları olduğu gösterilerek, bu faktörlerin üreme bozukluklarına neden olabileceği ifade edilmiştir (77).

İnsülinin HPG aksı üzerindeki bir diğer etkinliği de leptin aracılığı ile dir. T1DM'de düşük insülin seviyeleri leptin seviyelerini de etkiler. İnsülinin leptin sentezini direk olarak etkilediği in vitro olarak gösterilmiştir (77). İnsanlarda yeni teşhis edilmiş T1DM'de insülin kullanımı öncesi leptin seviyeleri düşükken insülin tedavisi ile

seviyelerinin normalize olduğu sonucuna ulaşılmıştır (77). Ancak yeterli insülin tedavisi alan Tanner 5 evre genç erişkinlerde de leptin seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (5). Bu durum leptin salgılanımının sadece yağ hücreleri miktarı ile değil aynı zamanda insülin miktarı ile de ilgili olduğunu, adolesan dönemdeki değişikliklerin ise insülin-leptin ilişkisinde farklılıklar oluşturabileceğini göstermektedir (77). STZ ile oluşturulan diyabet modelinde hiperglisemi oluşumundan önce insülin direnci ile beraber leptin seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir. T1DM hastalarında leptin uygulamasının insülin eksikliği bulgularında düzelme sağlayacağı düşünülmektedir (77).

2.1.5.5. Prolaktin

Prolaktin ön hipofizden salgılanan protein yapıları bir hormondur. Temel işlevi süt bezlerinin gelişimi ve laktasyonun uyarılması üzerinedir. Bunun yanı sıra üreme işlevleri, bağışıklık sistemi ve her iki cinsiyette de ebeveyn davranışları üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (55, 79). Erkek üreme sisteminde Leydig hücreleri üzerinde reseptörleri bulunduğu ve LH reseptör sayısı ile androjen üretimi artışında etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (55).

Serum prolaktin seviyeleri erkek pubertal süreçte sabit kalırken, kızlarda artış gösterir. Prolaktinin pubertal süreçte etkisi olup olmadığı bilinmemekte ve bu konu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (50, 79).

2.1.6. Pubertede Görülen Fiziksel Değişiklikler

Pubertal değişiklikler kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce görülürse puberte prekoks (erken puberte) olarak tanımlanır. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında halen fiziksel değişiklikler başlamamış ise gecikmiş puberte olarak adlandırılır (50, 80).

Puberte öncesi kız ve erkek çocukların adipoz doku ve kas dağılımı birbirine benzer iken, puberte sonrası kızlarda yağ oranı artar (80). Pubertal süreç östrojenin yüksek etkisi ile erişkin boya erişildiği bir dönemdir. Kızlarda boy uzaması 12-13 yaşlarında ortalama 23-28 cm, erkeklerde 14-15 yaşlarında 26-28 cm şeklinde olur. Boy sıçraması yaşayan çocuklarda pubertal dönem sonuna doğru epifizyal plakların kapanması ile uzama yavaşlar. Boy artışının en hızlı olduğu dönemden yaklaşık 6 ay sonra ağırlık artışı belirginleşir. Pubertal ağırlık artışı ortalama 7-30 kg arasındadır (10, 81). Kızlarda kalçalar, erkeklerde omuzların genişlemesi yanı sıra her iki cinsten baş, toraks ve pelvis çevresi erişkin ölçülere ulaşır, yüz gelişimi tamamlanır. Gonadlar, penis ve uterus gibi genital sistem organları yanı sıra; kalp, akciğerler, karaciğer, böbrekler gibi iç

organ ve dokular iki katına kadar büyüyerek ağırlık artışı gösterir. Beyin gelişimi 10 yaş civarında %96 oranında tamamlanmış olduğundan bu dönemde belirgin bir fark gözlenmez (82).

2.1.6.1. Kızlarda İkincil Cinsiyet Özellikleri Gelişimi

Kızlarda ikincil cinsiyet özellikleri gelişimi; overler, uterus, vajina, labia ve meme bezlerinde büyüme ile aksiller ve pubik kıllanmanın olması şeklinde gerçekleşir. Pubertenin fiziksel bulguları görülmeye başlamadan bir yıl önce pulsatil GnRH uyarısı ile uykuda LH yükselmeleri başlar (49). Puberte kızlarda % 80-85 oranında meme gelişimi (telarş) ve % 15-20 oranında adrenarş (pubik ve aksiller kıllanma) ile başlar (80, 83). Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) 6-7 yaş civarında, androstenedion ise bundan 1-2 sene sonra yüksek oranda salgılanmaya başlanır (50). Adrenarşın göstergeleri; erişkin tipi vücut kokusu, saçlarda yağlanma, akne ve/veya komedonlar, aksiller ve/veya pubik kıllanmadır (84). Pubertal süreçte artan gonadotropin seviyeleri östrojen salgılanımını artırır. Östrojen meme ve genital organların gelişimini, yağ dağılımı ve kemik olgunlaşmasını, zamanla daha yüksek seviyelere ulaştığında sırasıyla telarş ve menarş olmasını sağlar (85). Menarş evresi 10-15 yaşlar arasında değişmekle beraber ortalama 12.5-14 yaşları arasında gerçekleşir. Menarş sonrası östrojen pozitif geri dönüşüm mekanizmasının oluşması ile ilk ovulasyon ortalama 9-10 ay sonra gerçekleşir. Epifiz plaklarının tamamen kapanıp boy uzamasının durması ise 2 yıllık bir süreçtir (50). Kızlarda erkekler kadar belirgin olmasa da plazma androjen seviyeleri artar. Menarş sonrası progesteron artışı genellikle ovulasyonun başladığının göstergesidir (50, 86).

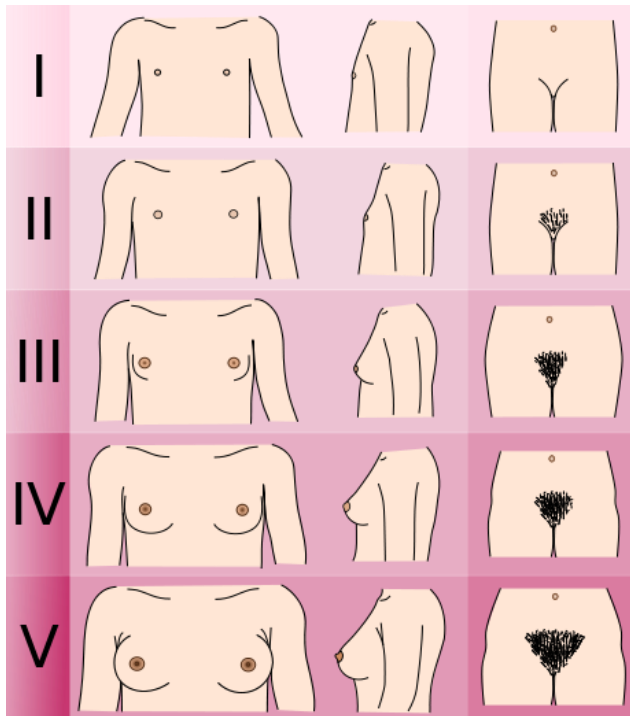
Meme gelişimi ve pubik kıllanma kriterleri değerlendirilerek Tanner 'puberte evreleme standartları' geliştirilmiştir (10). Tanner evrelemesine göre ilk görülen ikincil cinsel özellik olan telarş evre 2'dir ve pubertal süreç aralığı 8-13 yaş olarak belirlenmiştir (10) (Tablo 2.2, Tablo 2.3, Şekil 2.5). Türk çocukları ile ilgili Neyzi ve ark'nın yaptığı ilk kapsamlı çalışmada kız çocuklarında telarş ve menarş yaşları sırasıyla; 9.8+/- 1.3 yıl, 12.4+/-0.1 yıl olarak tespit edilirken, sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda menarş yaşının diğer gruptan 0.8- 0.9 yıl ileri olduğu bulunmuştur (87).

Tablo 2.2. Kadınlarda meme gelişim evreleri (36)

Evre 1	Preadolesan evre (meme gelişiminin olmaması)
Evre 2	Meme tomurcuğunun görülmesi (pubertal gelişimin başlangıcı)
Evre 3	Meme ve areolada konturları birbirlerinden ayrılmadan genişleme olması
Evre 4	Meme başı ve areolanın memenin üzerinde kontur oluşturması
Evre 5	Yetişkin normal meme gelişimi

Tablo 2.3. Kadınlarda pubik kıllanma evreleri (36)

Evre 1	Preadolesan evre (pubik kıllanmanın olmaması)
Evre 2	Kıllanma labialar üzerindedir ve kıllar ince, uzun ve zayıf yapıdadır
Evre 3	Koyu, sert yapıda kıllar monspubis üzerine yayılım gösterir
Evre 4	Kıllar tüm mons pubisi kaplar
Evre 5	Yetişkin özellikte pubik kıllanma, bacak aralarına yayılım

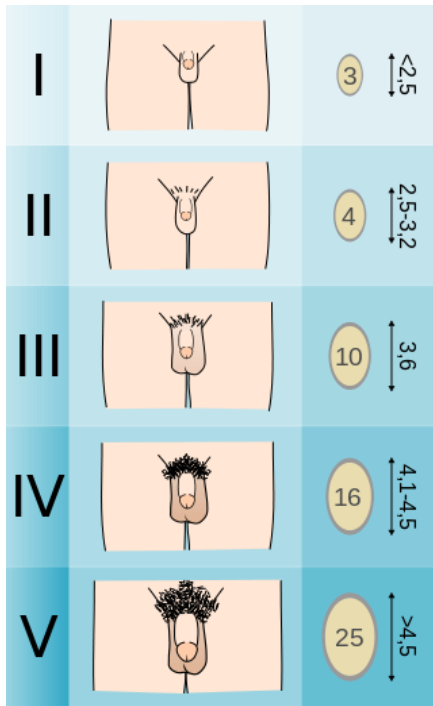


Şekil 2.5. Tanner evrelemesine göre kızlarda puberte evreleri (36)

2.1.6.2. Erkeklerde İkincil Cinsiyet Özellikleri Gelişimi

Erken pubertal dönemden itibaren başlasa da büyüme 14-15 yaş döneminde en hızlı şekilde olur. Erkeklerde DHEA ve DHEAS sentezi 8-9 yaşlarında başlar. Aksiller

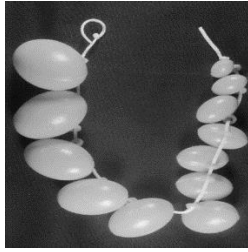
ve pubik kıllanmadan sorumlu olan adrenal androjenler erkek çocuklarda pubertal dönem hormonal değişikliklerinde bir önem taşımazlar (50). Tanner evrelemesine göre erkeklerde görülen ilk fiziksel değişiklik pubik kıllanmadır. Seminifer tübüllerin FSH etkisi ile büyümesi testiküler hacim artışı sağlar (88). Testiküler hacim artışı cinsel organlarda değişim ve pubertal sürecin önemli bir kriteri olarak Tanner evrelemesinde direkt dahil değildir. Ancak LH uyarısı ile interstisyel Leydig hücrelerinde testosteron sentez ve salgılanımı başlar (88). Erkeklerde pubertal süreçte skrotum cildi incilmesi ve testiküler hacim artışı pubik kıllanma ve penis büyümesi izler (10) (Tablo 2.4, Şekil 2.6). Prepubertal dönemde 2 ml'nin altında olan testiküler hacim puberte başlaması ile 2-6 ml'ye kadar artar (88). Aksiller kıllanma sonrasında kıllanma; yüz, göğüs, sırtın üst kısmı karın ve kalça üst kısımları gibi androjen'e duyarlı bölgelerde devam eder. Testis hacminin 3 ml'nin üzerinde olması gonadotropin uyarısı göstergesidir ve 14.6 yaş döneminde bu hacme ulaşılmaması pubertal bozukluk açısından değerlendirme gerektirmektedir (89). Günümüzde testis hacim ölçümlerinde Prader orşidometresi yaygın olarak kullanılmaktadır (89) (Şekil 2.7).



Şekil 2.6. Tanner evrelemesine göre erkeklerde puberte evreleri (36)

Tablo 2.4. Erkek Tanner Genital Gelişim Evrelemesi (36)

Evre 1	Pubik kıllanma yok, genital gelişme infantildir, testis volumü 4 ml altındadır
Evre 2	Penis kökünde seyrek hafif pigmente, düz veya kıvrıkcık uzunca tüyler, peniste hafif büyüme, skrotum derisinde pigmentasyon başlamış, testis volumü 4-9 ml
Evre 3	Kıllanma daha belirgin ve yaygın, kıllar koyu renkte ve kıvrıkcık, penis boy ve çevresinde belirgin büyüme, skrotumda belirgin pigmentasyon, testis volumü 10-14 ml
Evre 4	Kıllanmanın dağılımı erişkine benzer, peniste büyüme devam eder, skrotum pigmentasyonu daha da artar, testis volumü 15-19 ml
Evre 5	Kıllanma artar, bacakların medial kısımlarına ve umbilikusa doğru yayılmaya başlar, erişkin büyüklükte penis, testis volumü 20 ml ve üzerindedir



Şekil 2.7. Prader orşidometresi (90)

2.2. Çocuklarda Kronik Hastalıklar

En az 6 ay sürmüş veya sürmesi öngörülen, tekrarlama veya kötüye gitme ihtimali olan, patolojik değişiklikler sonucu oluşup normalden sapma ve/veya bozukluk göstererek kalıcı yetersizliklere neden olabilen, hastane yatışı ve/veya evde sağlık bakımı ve/veya kapsamlı tıbbi bakım gerektiren, nadiren tam tedavi sağlanabilen hastalıklar kronik sağlık sorunu ve/veya kronik hastalık olarak tanımlanır (91-92).

Çocuk popülasyonunda ortalama %10-15 oranında kronik sağlık problemi bulunmaktadır. Bu hastalıkların başında astım, T1DM, migren, epilepsi, artrit, orak hücreli anemi, konjenital kalp sorunları gelmektedir (93-95). ABD’de 17 yaş ve altında; 9 milyonu astım, 200.000’i tip 1 veya 2 DM olmak üzere her dört çocuktan birinde kronik bir sağlık problemi olduğu tespit edilmiştir (96-97). Ayrıca her yıl 13.000 çocukta yeni diyabet teşhisi konulmaktadır. Çocukluk ve adolesan dönemde normalde T1DM görülme ihtimali daha yüksek iken, günümüzde obezitenin yaygınlaşması ile T2DM oranları da yükselmektedir (98).

2.2.1. Ergenlik Dönemi ve Kronik Hastalıklar

Ergenlik dönemi psikososyal olarak; erken ergenlik-adolesan dönemi (11-14 yaş), orta ergenlik dönemi (15-18 yaş) ve geç ergenlik dönemi (18 yaş ve üstü) olarak üç döneme ayrılır (99).

Adolesan dönem; yoğun fiziksel, kognitif ve psikososyal değişimlerin olduğu bir gelişme ve yetişkinliğe geçiş dönemidir (9). Fiziksel olarak adolesanlar puberteye girer. ‘Ergenlik fırtınası’ olarak bilinen erken ergenlik döneminin en belirgin özelliği, puberte sürecinde oluşan biyolojik değişiklikler ile gencin uyum ve baş etme çabalarıdır. Bu dönemde ergenler kognitif muhakeme becerileri kazanırlar. Psikososyal olarak adolesanlarda bireysel kavramlar gelişir ve akran gruplarına daha fazla dahil olunur (9). Sınırlarını test etmeye başlayan ergen bu dönemde bağımsızlık uğraşı içine girer (99).

Kronik hastalığın psikososyal etkisinin en belirgin olduğu dönem ‘orta ergenlik’ dönemidir. Ergenin medikal tedaviye uyumsuzluğu bu dönemde sık görülen bir problemdir (99). Çocuk ve ergenlerin kronik hastalığın kontrol ve tedavi sürecinde okuldan uzak kalması; arkadaşlık ilişkilerini etkileyebilmekte, çocukların akademik performansla ilgili kaygı duymalarına ve okul başarılarının olumsuz etkilenmesine neden olabilmektedir (93). Ergenlik döneminde kronik hastalıklara karşı en çok geliştirilen savunma mekanizmalarından biri inkârdır (100).

Kronik böbrek hastalığı, kistik fibrozis, orak hücreli anemi, DM, enflamatuar bağırsak hastalığı, idiopatik artrit gibi bazı kronik hastalıklar pubertal gelişimi geciktirebilmektedir (101-104). Bunun yanı sıra pubertal süreç, diyabet ve böbrek fonksiyonlarında bozulma (105) gibi bazı sağlık sorunu ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Finlandiya’da diyabet başlama yaşı, menarş yaşı ve tip 1 diyabette diyabetik nöropati ve retinopati riskinin değerlendirildiği, 1304 kadın ile yapılan bir anket çalışmasında prepubertal diyabet başlama yaşı ile menarş arasında ters bir ilişki tespit edilmiş ve gecikmiş menarşın diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar açısından bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (2).

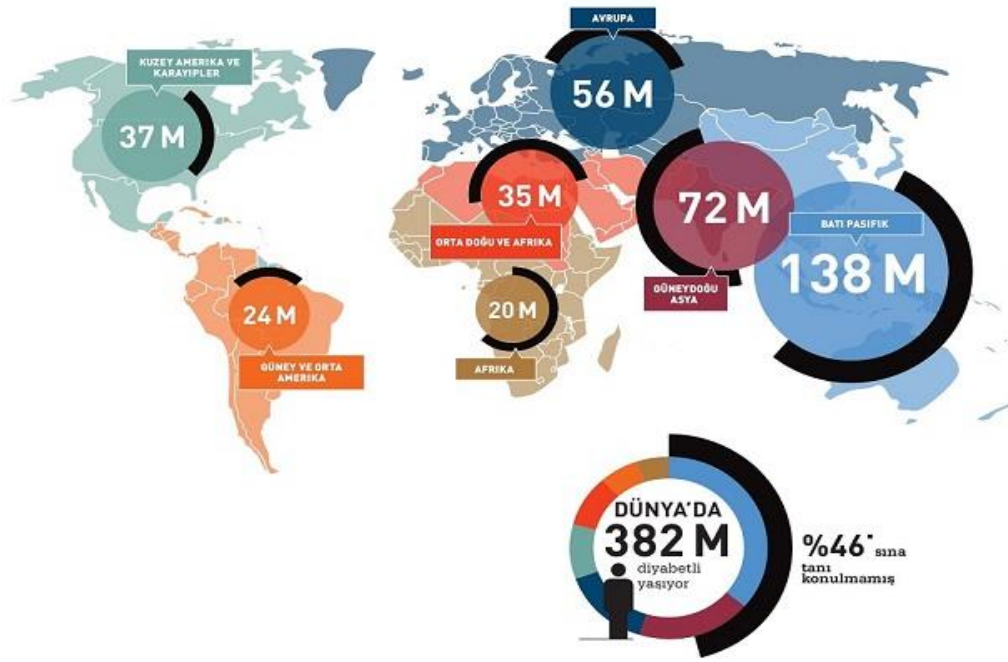
İsveç’te 30.000 çocuk ve ergen üzerinde yapılan bir çalışmada; psikiyatrik hastalıkların, diyabetik çocuk ve ergenlerde genel popülasyonla kıyaslandığında teşhis sonrası ilk 6 ay içinde üç kat, sonraki dönemde ise iki kat arttığı gösterilmiştir (106-107).

2.3. Diyabetes Mellitus (DM)

2.3.1. DM Tanımlaması

Diyabetes Mellitus; insülin salgılanım yetersizliği ve/veya dokulardaki insülin direnci nedeni ile oluşan serum glukoz seviyesi yüksekliği (hiperglisemi) olarak tanımlanır (108). DM; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, devamlı olarak medikal bakım gerektiren, tedavi edilmesine rağmen akut ve kronik komplikasyonların sıklıkla görüldüğü metabolik bir hastalıktır (41, 109). DM teşhis edilmediği veya doğru müdahale edilmediği takdirde ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir (3). Hipergliseminin erken dönem semptomları poliüri, polidipsi, bulanık görme, yorgunluk ve baş ağrısıdır. DM akut ve kronik komplikasyonları olan bir hastalıktır. Akut komplikasyonları ketoasidotik koma ve tedaviye bağlı hipoglisemidir (41). Tedavi edilmediği durumlarda; nefeste aseton kokusu, bulantı-kusma, solunum sıkıntısı, ağız kuruluğu, zayıflık, konfüzyon, karın ağrısı ve koma semptomları ile ortaya çıkabilen ketoasidoza neden olabilir (110). Kronik hipergliseminin ise büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yol açtığı bilinmektedir (3).

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları; görme kaybına neden olabilen retinopati, böbrek yetmezliği ile sonlanabilen nefropati, ayak ülseri ve amputasyon riskine yol açan periferik nöropati ile gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona neden olabilen otonomik nöropatidir (111). DM mikrovasküler komplikasyonları açısından; DM'nin süresi, puberte, genetik, kişisel özellikler değiştirilemeyen faktörler iken, glisemik kontrol değiştirilebilir en önemli risk faktörlerinden birisidir (111). Her yaş grubunu etkileyen DM günümüzde pandemi haline gelmiş bir hastalıktır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Dünya’da bölgesel DM yaygınlığı (M=milyon) (112)

2.3.2. DM Tarihçesi

Diyabet eski uygarlıklardan günümüze uzanan belgelerde; enfeksiyonlar, aşırı susama, kilo kaybı, üzerine karınca ve sineklerin üşüştüğü bol miktarda tatlı idrar yapımı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. M.Ö. 1500 yıllarına dayanan Ebers Papirüslerinde bu hastalığa maruz kalanların sık idrara çıkmasını engellemek için bira, meyve, tahıl ve bal diyetine girmesi önerilmektedir (113). M.Ö. 600 yılında Eski Hint uygarlığında kullanılan “*Charak Samhira*” adlı tıp kitabında diyabetüriner hastalıklar arasında sayılmaktadır (114).

Diyabetin bilinen ilk klinik tanımı Cornelius Celsus (M.Ö. 30 - MS 50) tarafından yapılmıştır. Ancak ayrıntılı ve günümüzdeki tanımına yakın bir şekilde Kapadokya’lı Aretaeus (MS 2. yüzyıl) tarafından (115); kas ve ekstremitelerin eridiği, aşırı idrara çıkma, aşırı susama, bulantı, halsizlik ve kısa hayat beklentisi olunan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Aretaeus çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçıya benzeterak ‘sifon’ kelimesinin Yunanca karşılığı olan ‘diabetes’ kelimesi kullanmıştır (113) (Şekil 2.9.a). Amidinus (MS 6. yüzyıl) DM hastalarının hayat kalitesini arttırmaya yönelik bilinen ilk tedavi uygulamasını; seyreltilmiş şarap, soğuk uygulaması, ileri aşamalarda ise opiat ve adamotu (içeriğinde atropin, skopolamin gibi alkaloidler bulunmaktadır) kullanarak yapmıştır. İbn-i Sina (MS 960-1037) (Şekil 2.9.b) kitabında

birincil ve ikincil diyabetlerden bahsederek diyabetin mükemmel bir tanımını yapmıştır. Bu tanımda; idrarın tatlılığı ile anormal iştah ve cinsel işlev yetersizliği semptomlarından bahsetmiş, bunun yanısıra diyabetik kangreni tarif etmiştir (113).

Diyabet hastalığı 1670 yılında idrarın tatlı olmasından dolayı, Avrupa tıp literatüründe ilk olarak Thomas Willis (1621-1675) tarafından “Diyabetes mellitus” (mellitus=bal) olarak adlandırılmıştır. Bu dönemde DM tedavisinde idrarla kaybedilen şekerin replasmanına ve şeker kısıtlamasına yönelik iki farklı tedavi protokolü denenmiştir (113).

On sekizinci yüzyıl ile on dokuzuncu yüzyılın başlarında glukozurinin diyabetiklerin tanısall bir özelliği olduğu ve hastalığın metabolik bir bozukluk olduğu kabul edilmiştir. 1869’da Paul Langerhans (1849-1888) pankreas dokusunda adacıkları keşfetmiştir (115). Von Mering (1849-1908) ve Oscar Minkowski (1858-1931) köpeklerde pankreasın ortadan kaldırılmasının diyabetin gelişimine yol açtığını göstermişlerdir. 1921’de Frederick Grant Banting ve Charles H. Best, insülinin pankreas adacık hücrelerinden salgılandığını göstermişler ve kimyasal ekstraksiyon yöntemleriyle insülin ekstresi elde etmişlerdir (Şekil 2.9.c). Pankreas ekstresinin, 11 Ocak 1922’de Toronto Genel Hastanesinde Leonard Thompson’a verilmesi ile insülinin kan glukoz düzeyini düşürüp, glukozüri ve ketonemiye engellediği gösterilmiştir. 1936’da tip 1 diyabette insülin duyarlılığı ile tip 2 diyabette insülin direnci arasındaki farklılıklar açıklanmıştır (113). Bulunduğu günden beri insülin T1DM tedavisinde kullanılan temel ilaçtır (Şekil 2.10).

1926 yılında bugünkü oral antidiyabetiklerin atası olan ‘Synthalin’, 1942 yılında ‘sülfonilüre’ türevleri diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (116).

Alberti 1973 yılında somatostatinin insülin salgılanmasını inhibe ettiğini göstermiştir (117). 1975 yılında ise Langerhans adacıklarında insülinin yanısıra somatostatin ve glukagon salgılandığı gösterilmiştir (118).

Gıda alımı sonrası gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanarak insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlara inkretinler adı verilir. DM tedavisinde inkretin-temelli ilaçlar 2005 yılında kullanılmaya başlanmıştır (119).

Geleceğe yönelik T1DM tedavisi konusunda; insülin pompaları ve glukoz monitorizasyon sistemlerinin beraber kullanımları, yeni insülin preparatları, inkretin-temelli tedaviler, pramlintid ve leptin gibi maddeler üzerine araştırmalar yapılmaktadır(120).

a.



b.



c.



Şekil 2.9. a. Aretaeus b. İbn-i Sina c. Frederick Banting ve Charles Best. Frederick Banting ve Charles Best köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada 1921 yılında insülini bulmuşlardır.



Şekil 2.10. Dünyada insülin tedavisi (121).

“Gülmek en iyi ilaçtır... tabii eğer diyabetiksen, o zaman insülin muhtemelen daha iyidir.”

2.3.3. DM Yaygınlığı ve Tanısı

2015 yılı itibarı ile dünya çapında 347 milyon olan DM hasta sayısı alınan önlemler ve korunma çalışmalarına rağmen hızla artmaktadır. Avrupa ülkelerinde, çocukluk ve ergenlik çağı DM hastalarının % 90 oranında T1DM olduğu görülmüştür (111). T1DM'nin, 5 yaş altı çocuklarda görülme oranının her yıl %3-5 oranında arttığı rapor edilmiştir (111). Bu oran, diyabeti çocuklar arasında en hızlı ilerleyen kronik hastalıklardan biri yapmaktadır (3).

Klinikte DM; rastgele ölçülmüş plazma glukoz (PG) seviyesinin ≥ 200 mg/dl, açlık plazma glukozunun (APG) ≥ 126 mg/dl, 75 gr 'oral glukoz tolerans testi' (OGTT) 2 saat sonrası kan glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dl, glikolize hemoglobin (HbA1c)'nin $\geq 6,5\%$ olarak ölçülmesi ile teşhis edilir (122-123)(Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Diyabet tanı kriterleri (122)

Diyabet Teşhis Kriterleri: 4 Kriter
1. AKG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L)*
2. 2- saat PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) OGTT’i ile (75-g)*
3. HbA1C \geq 6.5% (48 mmol/mol)*
4. Rastgele PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bireylerde)

- Açlık \geq 8 saat boyunca kalori alımı olmaması olarak tanımlanmaktadır.
- *Hiperglisemi yokluğunda testler tekrar edilmelidir.
- Yapılan tetkikle teşhis net olarak konamazsa tetkik hemen tekrarlanır.
- Aynı testte aynı veya benzer sonuçlar: Teşhis konulur.
- Farklı testlerde sınır üzerinde sonuçlar: Teşhis konulur.
- Farklı testlerde uyumsuz sonuçlar: Tetkik tekrarlanır.

T1DM ve T2DM dışında diyabetin etiyolojik sınıflandırmasında nadir görülen farklı tipler de bulunmaktadır (Tablo 2.6). Hastalığın patogenezinin anlaşılıp etkili tedavi protokollerinin uygulanması çoğu kez diyabet tipinin tanımlanmasından daha önemli kabul edilmektedir (124-125).

2.3.4. DM Sınıflandırması

2.3.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)

‘İnsüline bağımlı diyabetes mellitus’ olarak da adlandırılan T1DM, pankreas beta hücrelerinin otoimmün hasarlanması sonucu insülin üretim yetersizliği ve yokluğu ile (122) ortaya çıkan bir hastalıktır. Klasik T1DM pankreas adacık proteinlerine (antijen), antikor (humoral) ve T hücre (hücrel) yanıtlarının varlığı ile karakterizedir (126).

Çocukluk döneminde en sık görülen metabolik hastalıklardan biri T1DM’dir (127). T1DM prevalansı topluluklar arasında olduğu gibi aynı topluluk içinde de genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda T1DM prevalansında; yaş, cinsiyet, ırk, genotip, doğum zamanı, hastalığın görülme dönemi, erken bebeklik beslenme durumu, anne sütü alımı, D vitamini ve omega 3 çoklu doymamış yağ asidi alımı, glutene maruz kalma süresi, beslenme alışkanlıkları gibi pek çok faktörün etkili olabileceği gösterilmiştir (126, 128).

T1DM genetik yatkınlığı olan kişilerde özellikle enfeksiyon, stres veya travma gibi bir olay sonrasında ortaya çıkmaktadır (129). T1DM’de subkutan insülin tedavisi uygulanmaktadır (130).

Tablo 2.6. DM'nin etiyolojik sınıflandırılması (122)

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

- İmmünolojik
- İdiopatik

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

DiĞER SPESİFİK TİPLER

a) Hücre fonksiyonunda genetik defektler

- MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4)
- MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
- MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1) ve diğeri
- Geçici neonatal diyabet
- Kalıcı neonatal diyabet
- 3,243 tRNA mutasyonu vb.

b) İnsülin etkisinde genetik defektler

- Tip A insülin rezistans
- Leprechaunizm
- Rabson Mandenhall Sendromu
- Lipoatrofik diyabet vb.

c) Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreatit
- Travma / Pankrerektomi
- Neoplazi
- Kistik Fibrozis
- Hemokromatozis
- Fibrokalküloz Pankreatopati vb.

d) Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidizm
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma vb.

e) İlaç ya da kimyasal maddeler

Vakor, Pentamidin, NikotinikAsit, Glukokortikoidler, Tiroid Hormonu, Diazoksit,

α -adrenerjik agonistler, Tiazidler, Dilantin, α -INF vb.

f) İnfeksiyonlar

- Konjenital Rubella
- CMV vb.

g) İmmün kaynaklı nadir diyabet formları:

- Stiff-Man Sendromu
- Acanthosis Nigricans

h) Gestasyonel diyabetes mellitus

2.3.5.1. Tip 1 Diyabet Patofizyolojisinde Rol Oynayan Faktörler

T1DM patofizyolojisinde rol alan temel etkenler genetik ve çevresel faktörler olarak gösterilse de T1DM'nin etiyolojisi net olarak bilinmemektedir (131). Bu konuda multidisipliner araştırmalar yapılmaktadır.

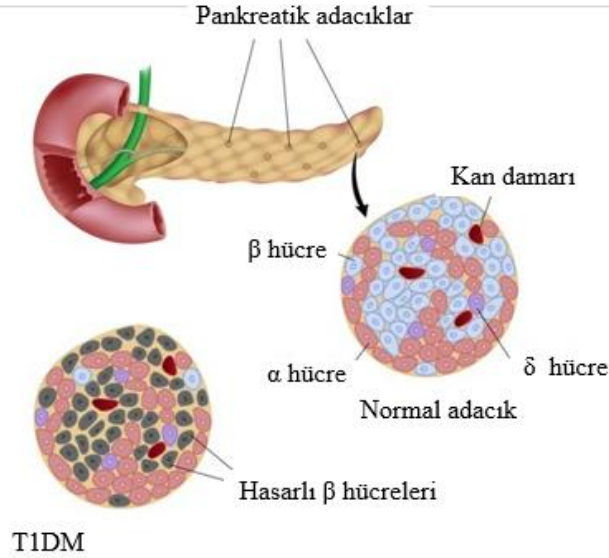
2.3.5.2. T1DM Genetik

T1DM kalıtımında dominant veya resesif bir özellik tanımlanmamıştır. Çoğu olgu sporadik olsa da, birinci derece akrabalarından kalıtılan genin özelliğine göre çocuğu etkileyebildiği gösterilmiştir (132). T1DM'de genetik olarak 40 civarında bölgenin etkilendiği, T1DM ile ilişkili temel genin 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan HLA bölgesi olduğu gösterilmiştir. İnsan lökosit antijeni (HLA), bağışıklık hücreleri ile etkileşen ve T1DM riskinde % 40'a kadar katkıda bulunan önemli bir gen ailesi olan hücre yüzeyi proteinlerini kodlar. HLA Sınıf II bölgesi DM oluşumunda en etkili bölge olarak kabul edilmektedir (126). Bu bölgede bulunan HLA DR ve DQ genotipleri, duyarlılığın yaklaşık %50'sinden sorumludur (120). Beyaz ırkta HLA tip DR3-DQA 0501-DQB1 0201 ve DR4-DQA1 0301-DQB1 0302 riskli bölgelerken, DQB1 0602'nin koruyucu olduğu gösterilmiştir (126).

2.3.5.3. T1DM-Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde T1DM gelişiminin çevresel faktörlere maruziyet sıklığı ve süresine bağlı olduğu, çevresel faktörlerin en az genetik faktörler kadar önemli rol oynadığı bilinmektedir (133).

T1DM patogenezinde; koksakivirus B4, enterovirüs gibi viral hastalıklar, ilaç ve kimyasallar (alloksan, streptozotosin, siklosporin, atorvastatin, nitrozaminler), beslenme içeriği, erken süt çocukluğu döneminde seyreltilmemiş inek sütü tüketimi, D vitamini eksikliği, emosyonel ve fiziksel streslerin rol aldığı gösterilmiştir (129). Epidemiyolojik çalışmalarda anne sütü ile beslenmenin otoimmün hastalık riskini azalttığı, T1DM için koruyucu olduğu sonucuna ulaşılmıştır (129).



Şekil 2.11. T1DM patogenezi. Pankreasın hormon üretimi yapan bölümü Langerhans adacıklarıdır. Langerhans adacıklarında dört tip hücre bulunur. α hücrelerinde glukagon, β hücrelerinde insülin, δ hücrelerinde somatostatin, f hücrelerinde pankreatik polipeptid üretilir. T1DM β hücre hasarı sonucu oluşan insülin yetmezliği veya yokluğu olarak tanımlanmaktadır (134).

2.3.5.4. T1DM- Otoimmünite

T1DM ve T2DM tanıları ayırımında temel nokta T1DM’de β hücrelerine karşı gelişmiş otoantikorların gösterilmesidir. Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler. T1DM hastalık semptomları antikor tespitinden aylar ve dekatlar sonra ortaya çıkabileceği gibi, % 5 oranında hastalık görülmeyebilir. T2DM hastalarında da insülin otoantikor tespit oranı % 5-15 arasındadır ve bu durum T1DM ve T2DM teşhisi ayırımını zorlaştıran bir faktördür (120).

T1DM patofizyolojisinde timus, kemik iliği, immun sistem ve beta hücrelerinin birlikte rol oynadığı gözlenmiştir (135-136). T1DM’nin beta hücrelerinin spesifik kaybı ile oluştuğu (Şekil 2.11), tam insülin yokluğu olan hastalarda β adacık hücrelerinin % 70’inin fonksiyon göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (120). T1DM hastalarının % 70-90’ında otoantikor varlığı gösterilmiştir (120). İnsülinit enflamasyon patogenezinde; $CD8^+$ T hücreleri, $CD4^+$ T hücreleri, makrofajlar, B lenfositleri, plazma hücreleri rol almaktadır. Bu hastalarda pankreas boyutlarının normale göre küçük olduğu gösterilmiştir (120).

2.3.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

‘İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus’ olarak tanımlanan T2DM daha çok yetişkinlerde görülür (137). T2DM; insülin salgılanımının bozulması, dokularda insülin direnci oluşumu ile insülin duyarlılığının azalması ve karaciğerde glukoz yapımının artması ile karakterizedir (108) (Şekil 2.12). Son yıllara kadar kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilmiş olsa da günümüzde obezitenin dünya çapında artışı yetişkin ve çocuklarda T2DM’nin görülme sıklığını arttırmıştır (137). DM hastalarının % 90’dan fazlasını genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan ve yaşla insidansı artan T2DM hastaları oluşturur. T2DM hastalığının ilk dönemlerinde diyabet belirtileri görülmeyebilir. Pankreas adacık fonksiyonlarında azalma ile açlık kan glukoz seviyesi yükselmesi T2DM teşhisinden 10-12 yıl önce ortaya çıkar (126). Bu asemptomatik dönem içinde açlık plazma glukozu ölçümü veya oral glukoz yükleme testleri ile karbonhidrat metabolizma bozuklukları gösterilebilir (125). Bu dönemde hiperglisemi, semptom vermeksizin patolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. Obezite insülin direnci gelişmesinde önde gelen patojenik bir faktördür. İskelet kası, karaciğer ve pankreas adacıklarında hücre içi yağ artışına neden olarak enerji metabolizmasında bozulmaya yol açar (126). β -hücreleri, dokularda oluşan azalmış insülin duyarlılığı ve artmış insülin direncini telafi etmek için yüksek miktarda insülin salgılamak durumunda kalır. Bu durum β -hücre apopitozunda artışa ve β -hücre kütlelerinde azalmaya neden olur. Sonuç olarak insülin salgı bozukluğu ve fonksiyonel β hücresi kaybı T2DM hastalığına yol açar (126).

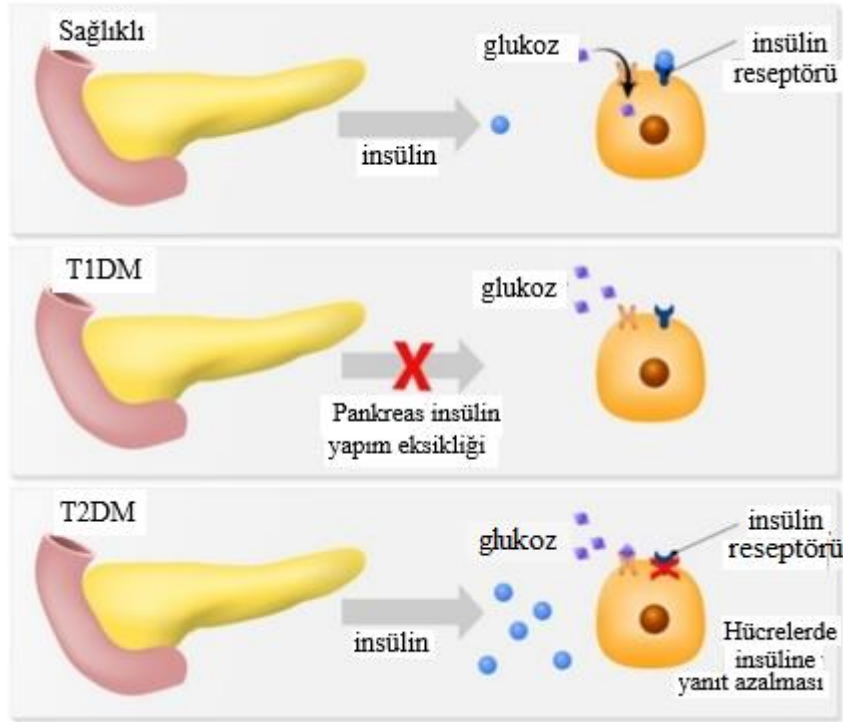
T2DM hastalarda yeterli glisemik kontrol; kilo verme, egzersiz ve/veya oral kan seviyesi glukoz düzenleyici ilaç kullanımı ile sağlanabilir. Yukarıda sayılan tedavilerin yetersiz kaldığı, yoğun β hücre hasarı olan ve rezidüel insülin salgılanımı olmayan bireylerde eksojen insüline ihtiyaç duyulabilir (125).

2.3.6.1. T2DM Patogenezi

Glukoz yüksekliğine bağlı β hücre uyarılması ile salgılanan insülin glukozun dokular tarafından alınmasını ve kan glukoz seviyesinin düşmesini sağlar. İnsülin direnci oluşumu ile geri bildirim mekanizması bozulur. Bu durum insülin salgılanımı artışına, bir süre sonra ise β hücrelerinin devamlı yüksek düzeyde insülin üretmekte zorlanması sonucu β hücre apopitozisine yol açar. Hastalığın klinik belirtileri oluşmaya başlar (138).

2.3.6.2. T2DM - İnsülin Yetmezliği

Plazma insülin seviyeleri kan glukoz seviyesi yükselmesi sonrası pankreastaki mevcut insülinin salgılanımı ile hızla artar. Serum glukoz düzeyi yüksekliğinin devamı ile β hücrelerinde yeni insülin yapımı olur (41). Klinik öncesi saptanabilecek ilk β hücre disfonksiyonu bulguları insülin salgılanmasında hızlı yanıt dönemi yokluğu ve fizyolojik pulsatil salgılanım bozulmasıdır (139).



Şekil 2.12. Tip 1 ve Tip 2 DM’de görülen bozukluklar. T1DM’de pankreasta insülin yapım yetersizliği, T2DM’de ise reseptör düzeyinde insüline yanıt azalması gerçekleşir (140).

2.3.6.2. T2DM - İnsülin Direnci

İnsülin direnci iskelet&kalp kası, yağ dokusu, karaciğer gibi insüline yanıt veren hedef dokularda sinyal yolağında yetersizlik ve yanıt bozukluğu olarak tanımlanır. İnsülin direnci gelişimi reseptör düzeyinde ortaya çıkar (141). İnsülin duyarlılığı; yaş, ağırlık, fiziksel aktivite seviyesi, hastalık ve kullanılan ilaçlardan etkilenebileceği gibi sağlıklı insanlar arasında ve aynı bireyde zaman içinde farklılıklar gösterebilmektedir (142). İnsülin direncindeki olası mekanizmaların; insülin reseptörleri, insüline duyarlı substratlar veya fosfotidilinositol proteinlerinin tirozin fosforilasyonu bozukluğu, eksikliği veya genetik polimorfizmleri ile GLUT 4 işlevinin anormallikleri olduğu

düşünülmektedir (143). İnsülin direnci gestasyonel diyabet, obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve polikistik over sendromu gibi pekçok hastalıkta görülür (126). Yüksek oranda visceral adipoz dokuda sentezlenen bir adipokin olan visfatinin vücuttaki işlevi tam olarak bulunmamışsa da insülin duyarlılığını arttırıcı ve serum glukoz seviyesini düşürücü etkileri olduğu gösterilmiştir (144).

İnsülin direncinin mekanizmasını tanımlamak için; obezite, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, hiperinsülinemi, lipotoksisite/hiperlipidemi, genetik, endoplazmik retikulum stresi, yaşlanma, oksidatif stres, karaciğer yağlanması, hipoksi, lipodistrofi, gebelik gibi farklı konular üzerinde çalışılmaktadır (145).

2.3.6.3. T2DM - Bozulmuş İnsülin Salgılanımı

Pankreasta sentezlenen proinsülin daha sonra endopeptidazlar tarafından insüline dönüştürülür (146). Normalde serumda bulunan insülin'in % 10-20'sini proinsülin oluştururken T2DM bireylerde bu oran %40'ın üzerine çıkmıştır. Bu durumun β hücre disfonksiyonundan, T2DM'de proinsülin- insülin dönüşüm yolağı bozukluğu ve hızlı insülin salgılanım gereksiniminden kaynaklandığı düşünülmektedir (147).

2.3.6.4. T2DM- Genetik

Henüz 40 genom bölgesi üzerinde çalışılmış olsa da, T2DM ile ilişkili olduğu düşünülen 330 gen, 161 muhtemel bölge ve 103.077 tekli nükleotid polimorfizmi tespit edilmiştir (148). Szabo ve ark.'nın yaptığı derleme çalışmasında (2017), beyaz ırkta ebeveynlerden birinin T2DM olması durumunda T2DM riskinin %40 (normalin 3 katı), ebeveynlerden her ikisinin de T2DM olması durumunda T2DM riskinin % 70 (normalin 6 katı) olduğu bildirilmiştir (149).

2.3.6.5. T2DM - Azalmış β hücre sayısı ve α -hücre disfonksiyonu

Glukagonun α -hücrelerden düzensiz salgılanımı, artmış açlık glukagon konsantrasyonları ve besin sindirimini takiben glukagon salgılanımını uygun şekilde baskılamadaki yetersizlik olarak gözlenebilmektedir. Bu durum hiperglisemiye neden olabilmektedir (150).

2.3.7. DM’de Hücre Hasarı Mekanizmaları

2.3.7.1. Diyabetik Mikroanjiyopati Patogenezi

Diyabetik mikroanjiyopati patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Temel neden kronik hiperglisemidir ve kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi komplikasyon riskini azaltır (111). DM’de hücre hasarı mekanizması ile ilgili çalışılan iki temel teori vardır; metabolik ve hipoksi teorileri. Her iki teori pratikte birbirini tamamlamaktadır (151).

Metabolik teoriye göre hiperglisemiye maruz kalan dokularda hücre içi glukozun sorbitole dönüşmesi sonucu, sorbitol akümülyasyonu ve miyoinositol seviyesinin düşmesi ile doku hasarı oluşur (Şekil 2.14). İndirgenen şekerlerin (örn. glikoz) karbonil grupları, özellikle arteryel endotel hücreler ve kalpte artmış (non-esterifiye) yağ asitleri (3-deoksiglukozon, metilgloksal, gloksal vb.) ile makromoleküllerin (örn. proteinler, DNA) amino gruplarının enzimatik olmayan reaksiyonları sonucu ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşur (152).

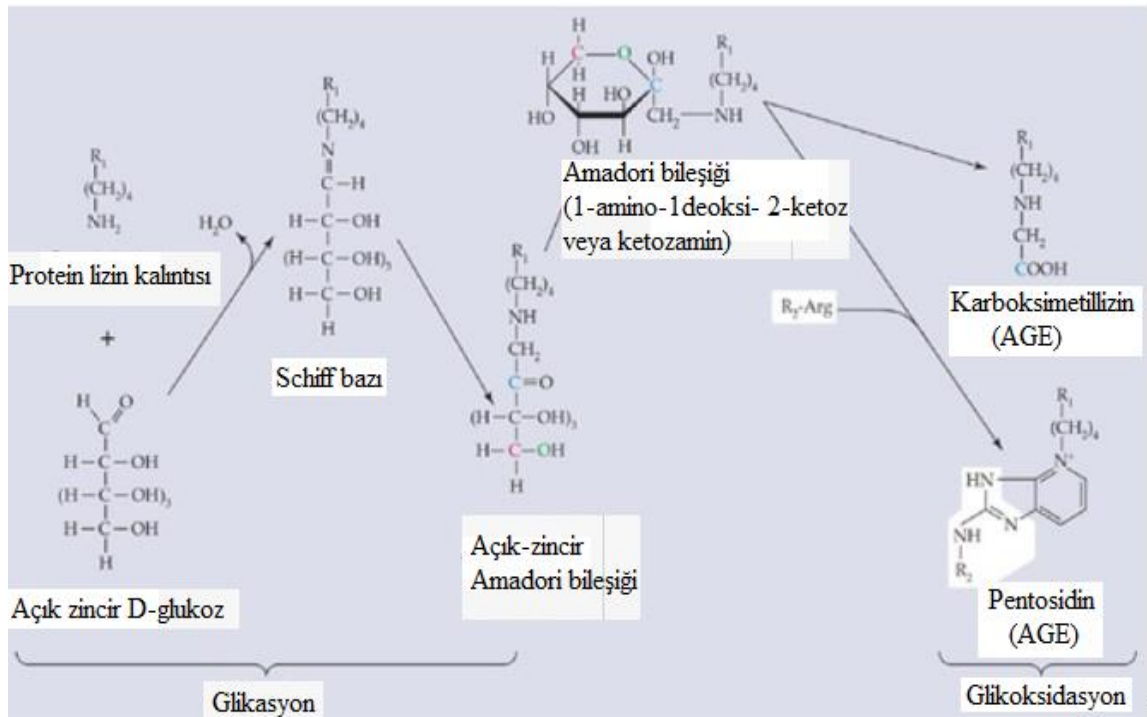
DM’de ekstraselüler matrikste yüksek miktarda AGE bulunur. AGE prekürsörleri hücreye üç mekanizma ile zarar verir.

- i. AGE’ler ile modifiye edilen hücre içi proteinlerin bozulmuş aktivitesi.
- ii. AGE prekürsörleri ile modifiye edilen ekstraselüler maddelerin diğer komponentlerle olan bozulmuş aktivitesi.
- iii. AGE prekürsörleri tarafından modifiye edilen plazma proteinlerinin; makrofaj, vasküler endotel hücre ve vasküler düz kas hücreleri gibi birtakım hücrelerin yüzeyinde bulunan ‘artmış glikasyon son ürün reseptörü’ (RAGE)’ne bağlanması ile RAGE’nin gen ekspresyonunda patolojik değişikliklere neden olacak pleiotropik transkripsiyon faktörünü ve nükleer faktor kappa B’yi aktive etmesi (152).

AGE oluşumu, özellikle uzun ömürlü proteinler açısından önemlidir ve diyabet komplikasyonlarında rol oynamaktadır. AGE reseptörü RAGE’ler; vasküler düz kas, mononükleer fagositler, nöronlar, mezangial, endotel hücre ve akciğer alveolar epitel hücrelerinde ekspresyon edilir (23). RAGE'nin aşırı ekspresyonu ve aktivasyonunun; nörodejeneratif bozukluklar, diyabetik nefropati, diyabetik olmayan vasküler hastalıklar, akut karaciğer-akciğer hasarı ve malign tümörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (153). Hiperglisemi periyodları diyabetli hastalarda glikasyon artışına neden olur. Klinikte

diyabet prognozunda biyokimyasal olarak ölçülen maddelerden biri glikolize hemoglobindir (23).

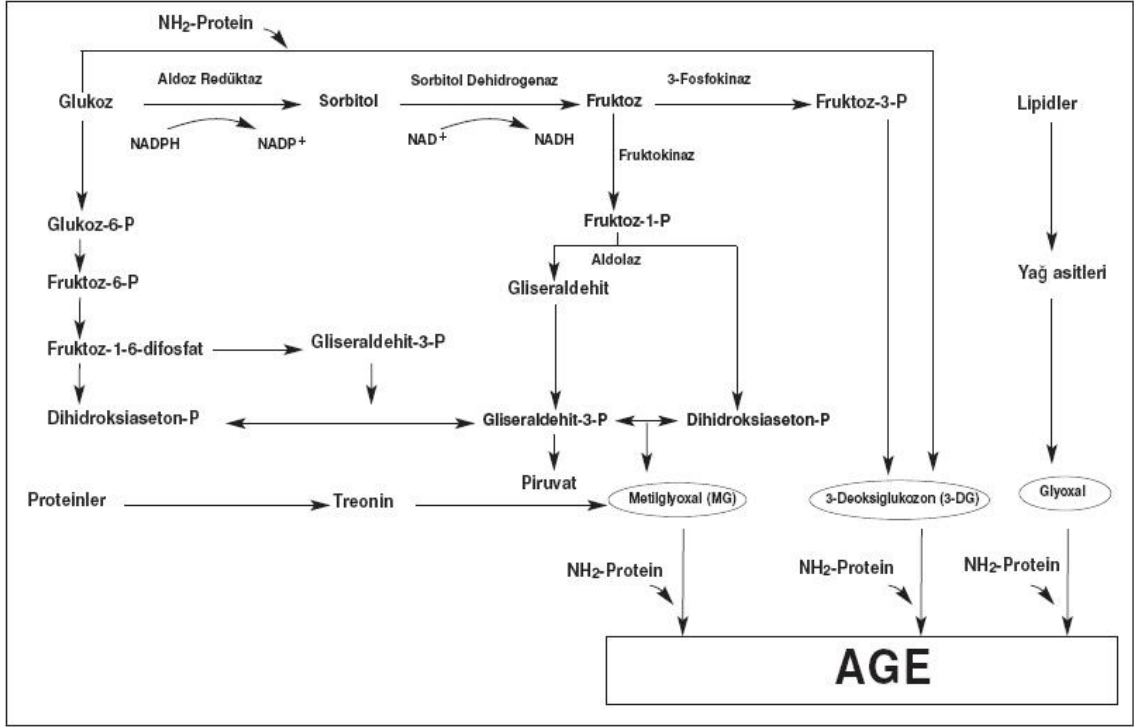
Özellikle hücrenin fonksiyonel yapıtaşı olan proteinlerin yüksek glukoz maruziyeti glikolizasyon oranını yükseltir. Diyabetik nöropatide segmental miyelin kaybı; glikolize miyelinin özel reseptörler tarafından tanınması sonrası makrofajlarca endosite edilmesi ile açıklanabilir. Hiperglisemi nedenli oluşan ‘artmış glikasyon son ürünleri’ (AGE) sinir sisteminde miyelin dışında tubulin, nörofilaman ve aktini de değiştirmektedir. Hücre iskelet proteinlerindeki farklılıklar; aksonal atrofi, dejenerasyon ve bozulmuş aksonal transporta neden olurken, laminin glikasyonu rejeneratif aktiviteyi engeller. AGE-AGE reseptörü (RAGE) etkileşimi ile proinflamatuvar gen transkripsiyonu ve hücrel oksidatif stres artar. Bundan dolayı sinir hücresinde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşur. Hücre içi proteinlerin non-enzimatik glikasyonları da akson ve mikrodamar yapılanmasında bozukluğa yol açmaktadır (151) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Glikasyon, glikoksidasyon ve AGE oluşumu (23).

Hipoksi hipotezine göre kan damarlarının endonöral, perinöral ve epinöral enflamasyonu ile disfonksiyonu sonucu sinirler iskemiye maruz kalmaktadır. Hipoksi; motor ileti hızı, miyoinositol içeriği, aksoplazmik ileti hızı, sodyum-potasyum ATP’az aktivitelerinde azalmaya, bunun yanısıra sinir zarı albumin geçirgenliğinde artışa neden olur. Bu patolojiler lokal iskemi oluşumu, endotelin ve nitrik oksitte değişimlere yol açar.

Endotelinin vazokonstriktif etkisi nöral iskemi ve hücre hasarını artırır. Nitrik oksitin vazodilatör etkisi ise AGE ve damarlarda gelişen direnç ile ortadan kalkar (151).



Şekil 2.14. Karbonil bileşikler ve AGE'nin oluşum mekanizmaları (154).

2.3.7.2. Oksidatif Stres ve Diyabet

Serbest radikallerin oluşması ile etkisiz hale getirilmeleri arasındaki dengenin bozulması 'oksidatif stres' olarak tanımlanır. Oksidatif streste serbest radikallerin makromoleküller ile etkileşmesi sonucu membran bütünlüğünde kayıp, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile mutasyonlar meydana gelir. Bu durum romatoid artrit, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser gibi çeşitli hastalıkların gelişimine yol açar (155).

DM'de kronik hiperglisemi, β hücrelerinde oksidatif stresi arttıran 'reaktif oksijen ürünleri' (ROS) oluşumuna neden olur. Bu durumda β hücrelerinde insülin salgılanımı artışı gerekliliği yanısıra oksidatif stres sonucu ortaya çıkan ürünler hücreye hasar verirler. ROS, makromoleküler hasar dışında, hücresel strese bağımlı yolları aktive ederek insülin direncine ve azalmış insülin sekresyonuna neden olur (156).

Oksidatif stres DM'nin mikrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlarının oluşmasında temel bir rol oynar. Diyabetteki metabolik bozukluklar yüksek miktarda mitokondriyal süperoksit oluşumuna neden olarak; heksozamin yolağı aktivite artışı,

artmış AGE oluşumu, RAGE ekspresyonu artışı, poliol yolağı, protein kinaz C (PKC) izoformlarının aktivasyonu mekanizmaları ile diyabetik doku hasarına yol açar (152, 157).

Hiperglisemi ve insülin direnci ile indüklenen aşırı yağ asidi oksidasyonu, früktoz-6 fosfatın heksozamin yolağına girmesine ve diyabetik komplikasyon patogeneğinde rolü olan diaçilgliserol (DAG) ve PKC aktivasyonu artışına neden olur. PKC aktivasyon artışı sonucu oluşan lokal hipoksi ise vasküler endotelial büyüme faktörü, TNF- α , endotelin-1 seviyeleri artışı ile neovaskülarizasyon ve ödeme yol açar (152).

Poliol yolağı, karbonil bileşikleri kullanıp onları 'nikotik asit adenin dinükleotid fosfat' (NADPH) ile poliollerine indirgeyen bir grup aldo-keto redüktaz enziminden oluşmaktadır. Aldoz redüktaz; sinir, retina, lens, glomerulus ve vaskular hücreler gibi çoğunlukla insülin bağımsız glukoz alımı yapan dokularda bulunur. Sorbitol ve früktoz birikimi, membran fosfolipitlerinden miyoinositolün azalmasına yol açarak Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin azalması ile hücre içi Na⁺ birikmesi sonucu ozmotik basınç artışına neden olur (152).

2.3.8. DM ve Ensefalopatik Komplikasyonlar

Kognisyon; bilinçli veya bilinçsiz birbiri ile ilişkili zihinsel aktiviteler, odaklanılmaksızın yapılan duyuşal perdelemeler, dikkat, öğrenme ve hafıza, problem çözme, muhakeme ve yargı, anlama, bilme ve hayata geçirme, yaratıcılık, sezgi ve içgörü, spontan düşünme, iç gözlem, zihinsel zaman yolculuğı, kişisel farkındalık yetilerinin olması olarak tanımlanmaktadır (158). Sağlıklı bireylerde normal yaşam süreci içinde otuzbeş yaş sonrası; soyut düşünme, hafıza ve zihin hızında azalmalar oluşmaya başlar (159). T1DM hastası çocuk (4) ve yetişkinlerde ise kognitif fonksiyon bozuklukları daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Son dönemde DM'nin diyabetik ensefalopatik komplikasyonları üzerine olan çalışmalar yoğunluk kazanmıştır (137, 160). Orta düzey kognitif fonksiyon kaybı bu patolojiler arasında öne çıkmaktadır (137). Glisemik kontrolü zayıf olan çocuklarda genel kognitif yetilerin zayıf olduğu, ince motor yetilerin yavaşladığı ve reseptif dil skorlarının düşük olduğu görülmüştür (4). Kognitif fonksiyon bozukluğu, kronik hipergliseminin MSS'deki etkileri sonucu serbest radikallere bağılı olarak görülen, oksidatif stres, AGE-RAGE etkileşimi ve serebral insülin sinyal sistemi bozuklukları (161) sonucu oluşmaktadır. İnsülin direnci ve uzun süreli hiperinsülinemi kan-beyin bariyer fonksiyonlarına ve insülin aktivitesine zarar verir. İnsülin direncinden dolayı nöronların uzun süreli yüksek insüline maruz kalması, nöronal dejenerasyona

neden olarak geridönüşümsüz hafıza problemlerine yol açar. Periferik dokulardaki insülin direnci, beyinde insülin alımını azaltmak ve β amiloid seviyesini arttırmak yolu ile beyin insülin direnci oluşumunu kolaylaştırır (162). Alzheimer hastalığı, DM hastalarında geç dönemde normal yaşlı popülasyonuna oranla iki kat fazla görülmektedir. Bu durumun pankreas adacık β hücre disfonksiyonunun neden olduğu insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direncinin yol açtığı sinir sistemi hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir (162). Kognitif fonksiyonlarda önemleri gösterilmiş NGF ve BDNF düzeylerinin de DM'de düştüğü gösterilmiştir (163).

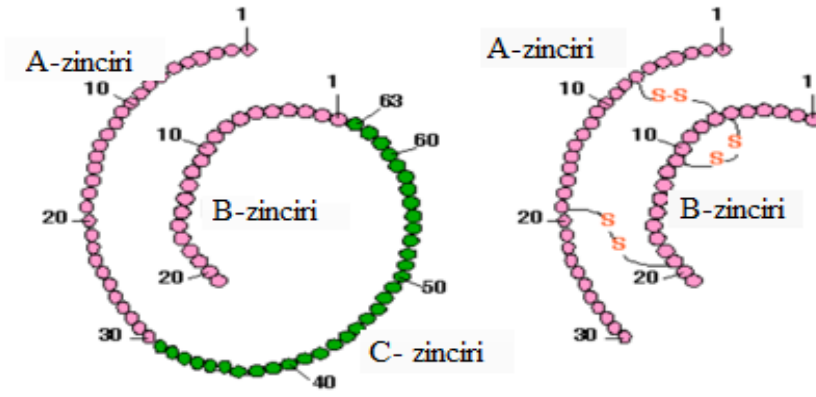
2.3.9. İnsülin

İnsülin geni, pankreas β hücrelerinde preproinsülin olarak bilinen 110 amino asitli bir öncülü kodlar. Bu öncüden, moleküler ağırlığı 5.8 kDa olan 51 amino asitli insülin oluşur. Monomerik insülin üç adet disülfür bağı ile bağlanan, 21 amino asitli "A" zincirinden ve 30 amino asitli "B" zincirlerinden oluşmaktadır. İnsülin monomerinin tersiyer yapısı, amino asit yan zincir etkileşimleri ile organize olur ve dengelenir (Şekil 2.15).

İnsülin normal metabolizma için gerekli olan önemli bir hormondur. β hücreleri damar sistemine bağlanan adacıklar halinde kümelenir (126). Bu adacıkların etrafındaki kılcal damarlarda çok sayıda fenestra bulunur. Geçirgenliği arttıran fenestral yapı sayesinde β -hücreleri bazı besin maddelerinin seviyelerini (spesifik olarak kandaki glukoz olmak üzere) hızlı bir şekilde algılayarak gerekli miktarda insülin salgılar. İnsanlarda glukoz gıda alımından hemen sonra kanda görüldüğünden dolayı insülin salgılanımı için başlıca uyarıcıdır (126) (Şekil 2.16). Glukozun yanısıra belirli monosakkaridler, amino asitler ve yağ asitleri de insülin sekresyonu düzenlenmesinde etkilidir. Tek amino asitler fizyolojik konsantrasyonlarda zayıf insülin salgılanımı sağlarken, amino asitlerin belirli kombinasyonları (glutamin-lösin gibi) β hücrelerinden insülin salgılanımını artırabilir (Tablo 2.7) (126).

Artmış plazma glukoz seviyesi, glukoz aracılı insülin sekresyonunun "ilk fazını" indükleyerek, β hücresi salgılayıcı granüllerinde depolanmış insülinin sekresyonunu sağlar. β hücresine glukoz girişi, glukozu glukoz-6-fosfata (G6P) fosforile eden glikokinaz (generating ATP) tarafından algılanır. K^+ -ATP bağımlı kanalların kapanması, membran depolarizasyonu ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artışı sağlar. Bu durum pulsatil insülin sekresyonunu tetikler.

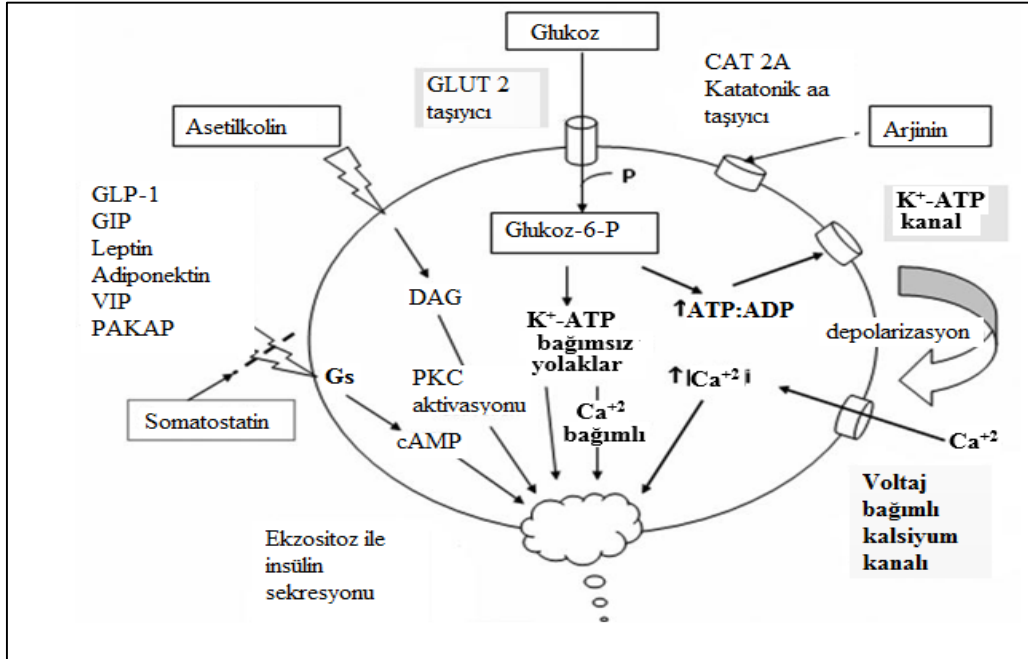
İnsülin sekresyonu cevabının artışı, glukozun; K^+ -ATP kanalı bağımsız ve Ca^{2+} yolları (bağımlı-bağımsız) ile olur. İnsülin salgılanımını sağlayan diğer faktörler; fosfolipaz aktivasyonu, protein kinaz C aktivasyonu (asetilkolin vb.), adenil siklaz aktivitesi uyarılması ve β hücresi protein kinaz A aktivasyonudur. Bu yollar; vazoaktif intestinal peptit, hipofizel adenilat siklaz-aktive edici polipeptid (PACAP), GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi hormonlar tarafından aktive edilebilir (Şekil 2.16). Bu faktörler glukoz aracılı insülin salgılanımının ikinci fazında, insülin rezervi havuzlarındaki salgılayıcı granüllerin yeniden doldurulmasından sonra önemli bir rol oynamaktadır (143).



Şekil 2.15. İnsülin'in Yapısı. İnsülin mRNA'sı preproinsülin adı verilen tek zincirli bir prekürsör olarak üretilir ve endoplazmik retikulumda yapısından sinyal peptidinin çıkması ile proinsülin oluşur. Proinsülin üç yapıdan oluşur: karboksi-terminal A zinciri, amino-terminal B zinciri ve ortada C peptidi olarak bilinen bağlayıcı peptid. Proinsülin C peptidi endoplazmik retikulumda endopeptidazlar tarafından çıkarılır, böylece olgunlaşmış insülin oluşur. İnsülin ve serbest C peptidi, Golgi içinde sekresyon granüllerinde paketlenir ve sitoplazmada birikir (146).

Tablo 2.7. İnsülin sekresyonunu arttıran ve azaltan faktörler (Guyton-Textbook of Medical Physiology, 2011'den modifiye edilmiştir.) (41, 164).

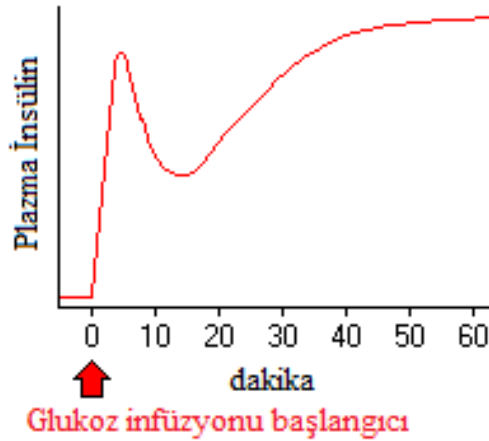
İnsülin Sekresyonunu Arttıran Faktörler	İnsülin Sekresyonunu Azaltan Faktörler
Artmış kan glukozu	Azalmış kan glukozu
Artmış kan serbest yağ asidi	Açlık
Artmış kan aminoasidi	Somatostatin
Gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastrik inhibitör peptid, glukagon benzeri peptid-GLP)	Nöropeptid Y
Glukagon	Leptin
Büyüme hormonu	
Kortizol	
Parasempatik stimülasyon; asetilkolin	
β -adrenerjik stimülasyon	α -adrenerjik aktivite
İnsülin direnci; obezite	
Sülfonilüre grubu ilaçlar (gliburid, tolbutamid)	



Şekil 2.16. Glukoz ve diğer faktörlerin β hücrelerine etkisi (143).

Şekil 2.17'de gösterildiği gibi insülin sekresyonu bifazik bir süreçtir. İnsanlarda, plazma glukozu 70-110 mg/100ml üzerine çıktığında ortalama 10 dakika süren birinci fazda depolanmış insülin salgılanır, sonrasında ise uzun süreli ve yavaş ikinci faz izlenir (41).

İnsülin reseptörleri (IR) organizmada pek çok farklı hücrede bulunur. IR'leri α ve β glikoprotein altbirimlerinden oluşan tetramer yapıya sahiptir. İnsülinin IR'ye bağlanması β altbirimlerinin otofosforilasyonunu sağlar ve insülin reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır (54). Otofosforilasyon, özellikle serin ile treonin kalıntıları başta olmak üzere bazı hücre içi proteinlerin fosforilasyon ve defosforilasyonlarını tetikleyerek β altbirimlerinde tirozin kinaz etkinliğini başlatır. Tirozin fosforilasyonunun hedefi insülin reseptör-substratları (IRS) olarak bilinen IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4 ve SHC gibi diğer sitozolik proteinlerdir. Tirozin fosforilasyonu hücre içinde üç ana yolu aktifleştirir. Bu yollardan ilki fosfatidilinozitol-3 kinazın (PI3K) fosforile IRS'lere bağlanması ile aktive olur. İkinci yolak IR'nin SHC'yi fosforillemesi veya büyüme faktörü reseptörü bağlı protein-2 (GRB2)'nin IRS'ye bağlanması ile aktiflenir. Üçüncü yolak ise PI3K ve GRB2 dışındaki SH2 (Src homoloji-2 alanı) ihtiva eden proteinlerin insülin reseptörü veya IRS proteini üzerindeki özel fosfotirozin gruplarına bağlanmasıyla aktive olur (23).



Şekil 2.17. İnsülin salgılanımı (146)

İnsülinin periferik glukoz homeostazı düzenlemesi, üç organın eşgüdümlü işlevi ile gerçekleşir: kan glukozu artışına yanıt olarak insülin salgılayan pankreas, insülin düzeyi yükselmesi sonrası glukoz üretimini düşüren karaciğer, glukoz alımını artırarak insüline cevap veren iskelet kası, yağ dokusu vb. dokular. İnsülin glukoz regülasyonunun yanısıra, yağ ve protein metabolizmasında da önemli bir rol oynar. Amino asitlerin protein yapısına katılma oranını artırır ve protein parçalanmasını azaltır, karbonhidrattan lipid sentezini uyarıp dokudaki yağ asidi salgılanımını azaltarak, toplam vücut lipid depolanmasında artış sağlar (165).

İnsülin salgılanımının östrojen, leptin, melatonin ve GH gibi pekçok faktörden etkilendiği gösterilmiştir. β hücreleri klasik östrojen hedefleri olmasa da 17β -estradiol'un pankreas β -hücrelerinden insülin salgılanımını, glukoz uyarımlı insülin sekresyonunu güçlendirerek arttırdığı gösterilmiştir (126). Melatonin, pineal bez tarafından salgılanan ve biyolojik saatin ayarlanmasına yardımcı olan bir hormondur. β -hücrelerinde reseptörleri gösterilen melatoninin, insülin sekresyonu ve glukoz metabolizmasında inhibitör, nötr veya stimülatör etki yaptığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (126). Çocukluk döneminde melatonin konsantrasyonları yüksekken, 9-10 yaş döneminde melatoninin belli bir eşik değeri altına düşmesinin HPG aksında pubertal değişikliklerin başlamasında önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (35, 166). Diyabetik hastalarda melatonin seviyelerinin düştüğü ve melatonin ile insülin arasında fonksiyonel bir ilişki olduğu, sirkadiyen ritmin bozulmasının melatonin takviyesi ile düzeltilebilen glukoz intoleransı ile insülin direncine neden olduğu saptanmıştır (167). Bunun yanısıra melatoninin IGF üretimini ve insülin reseptör tirozin fosforilasyonunu arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Melatonin ve insülin etkileşimi ile pubertal süreçteki etkileri üzerinde araştırmalar yapılan bir konudur (167).

Yağ hücreleri tarafından salgılanan leptin, üreme sistemini düzenleyen hipotalamustaki reseptörleri üzerinden işlev gösterir. Leptin miktarı bireyin beslenme durumunu belirleyerek enerji homeostazı konusunda beyni bilgilendiren bir faktördür ve dolaşımdaki leptin seviyeleri pubertal süreçte önemli bir etkiye sahiptir (168). Leptinin genel olarak insülin sekresyonu üzerinde engelleyici etkisi olduğu kabul edilmektedir (77). NPY pankreas adacık hücreleri ve adacık hücrelerini inerve eden sempatik nöronlarda ekspres edilen bir nörotransmitterdir, somatostatin ise pankreas δ hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücreden salgılanan ve reseptörleri β hücrelerinde ekspres edilen bir peptiddir. Her ikisinin de farklı yollarla insülin salgılanımını inhibe ettiği gösterilmiştir (164). Leptin ve NPY'nin, GnRH salgılanımı üzerinde etkinliği gösterilmiş Kp nöronlarında etkileri olduğu ve dolaşımdaki Kp'nin farklı seviyelerde glukoz bağımlı insülin sekresyonu üzerine farklı etkileri olduğu rapor edilmiştir (60, 63).

Serum insülin seviyeleri üzerinde en etkili maddelerden biri GH'dur. GH karaciğerden glukoz çıkışını hızlandırdığı ve kasta antiinsülin etki gösterdiği için diyabetojenik bir hormon olarak bilinmektedir (54). GH'nun en iyi bilinen işlevlerinden biri IGF-I üretimini ve bağlayıcı proteinleri uyarmaktır. Normal insanlarda IGF-I'in serum insülin ve C-peptit düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (126). İnsülin salgılanımını etkileyen faktörler hakkında yaygın, multidisipliner çalışmalar yapılmaktadır.

2.3.9.1. İnsülin'in HPG Aksı Üzerinde Etkileri

İnsülinin GnRH/LH salgılanım düzenleyicisi olarak rolü, etkileşim içinde bulunduğu faktörler ve metabolitler değerlendirildiğinde farklılıklar gösterir. Temelde hiperinsülineminin LH salgılanma sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalar sonucunda insülinin GnRH/LH salgılanımında permisif bir etkisi olduğu neticesine ulaşılmıştır (165). İnsülin reseptörleri (IR); olfaktor bulbus, hipotalamus, serebral korteks, serebellum ve hipokampusta yaygın olarak bulunur. IR'lerin yüksek oranda bulunduğu ARC, ventromedial hipotalamik çekirdek ve preoptik alan üreme faaliyetlerinde önemli rol oynayan alanlardır (165).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci neden-sonuç ilişkisi açısından obezite ile ilişkilidir. Obez kadınlarda hiperinsülinemi ve insülin direncinin doğurganlık üzerinde olumsuz etkisi olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Obezitede kilo vermenin ovulasyonu ve gebelik ihtimalini, ovulasyonu olan obez kadınlarda kilo vermenin ise spontan gebelik ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durumun yanısıra obezite ve hiperinsülineminin önemli göstergeleri olduğu, polikistik over hastalığı (PCOS) kadınlarda sık görülen bir infertilite nedenidir (165). Bu bulgular hiperinsülineminin over fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir (165).

Hiperinsülinemi, LH salgılanımını direk olarak uyarır ve ovaryan LH reseptör sayısını dolaylı olarak artırır. Bu durum ovaryen teka hücrelerinde IGF-1 sinyal iletim yolunun aşırı derecede uyarılması ve LH düşüşü ile sonlanacak yolağı bloke ederek ovaryen androjen sekresyonunu arttırmaktadır (165).

Erkek fertilitesi ve insülin etkileşimi hakkında çok bilgi bulunmamaktadır (165). Testiküler gelişme döneminde insülinin erkek cinsiyet belirginleşmesinde modülatör rolleri olduğu bilinen genlere etki ettiği, bunun yanısıra; postnatal testis gelişimi, puberte öncesi ve sonrası germ hücre üretiminin düzenlenmesi, testis boyutu ve FSH üretiminde etkisi olduğu bilinmektedir (165).

2.3.10. Nöronal Büyüme Faktörü -DM Etkileşimi

Nöronal büyüme faktörü (neuronal growth factor-NGF) memelilerdeki sinir hücrelerinin büyüme, diferansiyasyon ve hayatta kalmalarını artırma özellikleri gösterilmiş nörotrofik bir proteindir (169-170). Bu proteini kodlayan gendeki mutasyonların herediter duysal-otonomik nöropati tip 5'e neden olduğu gösterilmiştir (169). NGF'nin azalmış transportunun periferik nöropatilerde olduğu gibi sinir

hücrelerinin hasar görmesine neden olabildiği, ekzojen NGF uygulamasının periferik sinir büyümesinde artış ve hasar gören nöronların fonksiyonel aktivitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (170). NGF sentez/salgılanımı ve beyin NGF sinyallemesinin belirgin şekilde etkilendiğinin görüldüğü nörodejeneratif bozukluklarda eksojen NGF uygulamasının dejenere olan nöronları koruyabilme özelliği rapor edilmiştir (170).

NGF'nin kognitif fonksiyonları ile ilgili yapılan çalışmalarda kognitif bozukluklarda NGF düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü (171), eksojen NGF uygulamalarının kognitif bozukluklarda düzelme sağladığı (172), diyabetik hastalarda NGF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu (173-174) sonuçlarına ulaşılmıştır. Çalışmalarda diyabette proNGF miktarının NGF'ye göre arttığı, NGF seviyelerinin testis, retina gibi diyabetik dokularda, nöropati ve retinopatide değişiklikler gösterdiği tespit edilmiştir (174-176). Bu tespitlerden dolayı NGF'nin diyabetik komplikasyonlar ve diyabetik nöropatik ağrıda rolü olabileceği düşünülmektedir (177). İnflamatuar hastalıklarda, inflame doku ve TRPV kanal ilişkili inflamatuvar ağrıda NGF sentezinde belirgin bir artış olduğu saptanmıştır (178). TRPV kanalları diyabetik nöropatik ağrıda etkinlikleri araştırılan kanallardandır ve bu durum NGF ile diyabet ilişkisi açısından araştırılacak önemli bir konu oluşturmaktadır (179).

NGF ve BDNF eksikliklerinin Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarının patoloji ve semptomları ile ilgili olduğu, replasmanlarının potansiyel terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir (180). NGF'nin insan kutanöz, korneal ve bası ülserlerinde topikal uygulanması ile herhangi bir yan etki oluşmaksızın olumlu sonuçlar elde edilmiş ve NGF tedavi etkinliği konusunda klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (170).

NGF'nin nörotropik ve metabotropik potansiyellerinin diyabetin moleküler mekanizması ve patogenezinde etkisi olduğu düşünülmekte (163) ve NGF- DM etkileşimi konusunda multidisipliner çalışmalar yapılmaktadır.

2.3.11. Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör-DM Etkileşimi

Beyin kaynaklı nörotropik faktör (brain derived neurotrophic factor–BDNF), nörotropin ailesinin bir üyesidir. BDNF ve reseptörü TrkB MSS ve perifer nöronları yanı sıra iskelet kası, kalp, karaciğer ve yağ hücreleri de dahil olmak üzere bir çok dokuda eksprese edilmektedir (181-182).

BDNF, MSS'nde özellikle hipokampus başta olmak üzere hipotalamus, serebral korteks, serebellumda ve periferik sinir sisteminde eksprese edilir. Nöronların kök

hücrelerinden farklılaşması, gelişmesi, sürdürülmesi ve plastisitesinde önemli rol oynayarak apoptozu önleyebilir (181-183). Yapılan farklı çalışmalarda BDNF'nin enerji düzenleme mekanizması ve kognisyon gibi farklı fonksiyonlar üzerinde etkinliği saptanmıştır (181-182). Özellikle yaşlılarda azalmış BDNF düzeyleri hipokampal atrofi ile ilişkilendirilmiş ve Alzheimer'de görülen kognitif bağlantılı bellek bozukluğunda etkisi olduğu düşünülmüştür (181).

Ergenlik dönemi psikolojik ve kognitif değişikliklerin yoğun olarak yaşandığı bir süreçtir. Bu dönemde kızlarda daha yüksek oranda olmak üzere anksiyete bozuklukları, depresyon ve yeme bozuklukları gibi bazı psikopatolojilerin arttığı rapor edilmiştir (184-185).

Çalışmalar BDNF'nin büyüme döneminde nörogenez ve sinaptik plastisiteyi düzenlerken, erişkin dönemde ekspresyonlarının; gıda alımı, vücut ağırlığı, aktiviteye bağlı enerji tüketimi ve hormon salgılanmalarından etkilendiğini göstermektedir (184-187). Pubertal dönemde BDNF seviyelerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ile ters orantılı, serum östrojen konsantrasyonları ile ise doğrusal olarak arttığı, bu artışın kızlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (184-185, 187). Arai ve Orwig yaptıkları çalışmada üreme homeostazı ile yakından ilişkilendirilen Kp aktivite artışının BDNF seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (188).

Diyabette yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda BDNF seviyelerinin ROS'a bağlı olarak düştüğü gösterilmiş, bu durumun DM'deki kognitif fonksiyon bozuklukları ve depresyon patofizyolojisinde etkin olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (189-190). BDNF'nin glukagon sekresyonu inhibisyonu ve hepatik glukoz üretimini baskılaması sonucu insülin bağımsız mekanizmalar ile diyabetik hiperglisemi azalttığı gösterilmiştir (191).

Sornelli ve ark.'ları yaptıkları çalışmada BDNF'nin nörotropik ve metabotropik potansiyellerinin diyabetin moleküler mekanizması ile kardiyometabolik hastalık patogenezinde etkin olduğu sonucuna ulaşmışlardır (163).

2.3.12. T1DM'nin Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi

Çocukluk döneminde T1DM'nin büyüme-gelişme ve puberte üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. AIIMS (All India Institutes of Medical Sciences) Genç Diyabet kliniği çalışanları tarafından 1988–1995 yılları arasında yapılan çalışmada diyabetik çocuklarda % 11–14 oranında büyüme-gelişme geriliği, % 8–15 oranlarında

proteinüri, hipertansiyon, retinopati, dislipidemi ve tiroid hastalıkları gibi diğer kronik komplikasyonlar tespit edilmiştir (192).

T1DM teşhisi ömür boyu; kan glukoz seviyesi monitorizasyonu (günde en az 4 kez), insülin enjeksiyonu (günde 3-4 kez veya insülin pompası kullanımı), insülin seviyelerinin diyet ve aktivitelere göre düzenlenmesi, diyet kısıtlamaları ve egzersiz, gerektiğinde idrarda keton takibi gerektirir. Uzun dönemde fiziksel komplikasyon oluşma riski yüksektir (193-194).

Pubertal dönemde yağsız vücut kitlesinin kısa bir dönem içinde iki katına kadar çıkmasına bağlı olarak glisemik kontrol bozulması sonucu insülin ihtiyacı artar. Pubertal dönemde insülin direncinde fizyolojik olarak gerçekleşen artış, ergenlik döneminde ortaya çıkan bazı davranışsal değişiklikler ve psikososyal süreç glisemik kontrolü kötüleştirmektedir (5, 195).

T1DM oluşturulan deneysel çalışmalar ve T1DM hastalarında; artmış anksiyete seviyesi, depresyon, mental hız ve esneklik azalması yaygın olarak saptanmıştır. T1DM hastası çocuk ve gençlerde özellikle; psikomotor hız, dikkat ve yürütme işleyişi, görsel-motor entegrasyonu, fonemik akıcılık gibi alanlarda nörokognitif disfonksiyon oluşma riski (127) hastalık tedavi edilse bile artmaktadır (160). Bu durumun başlıca nedeninin çocukluk dönemi ve pubertede diyet dengesinin ayarlanması, egzersiz ile insülin düzenlemelerinin zorluğu olduğu düşünülmektedir (3, 98). Konvansiyonel manyetik rezonans tetkiklerinde T1DM hastası çocuklarda yaygın miyelinizasyon sorunları ile aksonal dejenerasyon varlığı gösterilmiştir. T1DM hastalarında beynin olumsuz etkilenme sürecinin hastalık ile başladığı ve nörokognitif bozuklukların kaçınılmaz olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (196).

Pubertal süreçte T1DM hastalarında komplikasyonları önlemeye yönelik glisemik kontrol sağlanmasında karşılaşılan temel sorunlar; tedaviye uyumsuzluk, insülin tedavisinin zorlukları ve düzenlenmesi ile istenmeyen kilo alımıdır (197). Normal pubertal süreçte GH artışı nedeni ile insülin duyarlılığında düşüş gözlenir. Pubertal dönem T1DM hastalarında ise insülin duyarlılığının normale göre daha düşük olduğu, bu durumun glisemik kontrol sağlanmasında zorluk oluşturduğu gösterilmiştir (197). Bunun yanı sıra normal pubertal süreçte GH ve IGF-1 seviyeleri artarken, T1DM adolesanlarda GH seviyelerinin daha yüksek, IGF-1 seviyelerinin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. GH/ IGF-1 aksında oluşan bu değişiklikler T1DM adolesanlardaki yüksek insülin direncine bağlanmaktadır (197).

İnsülin yetersizliğinin, düşük GnRH ve düşük gonadotropik hormon seviyelerine neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum T1DM süreci normalizasyonu açısından önemlidir. Günümüzde T1DM çocuklarda uygulanan tedavi protokolleri sonucunda önceki dönemlere göre büyüme ve pubertal gelişme geriliği sorunları daha düşük düzeylerde görülmektedir (162). Ancak T1DM’de temel tedavi yaklaşımı olan ‘insülin’ uygulamalarına rağmen T1DM adolesanların erişkin yaş boy oranı kontrol gruplarına göre daha düşük olmaktadır (198). Ayrıca insülin terapisi ile olan gelişmelere rağmen T1DM hastalarında halen; puberte ve menarş yaşında gecikme, adet düzensizlikleri (özellikle oligomenore), hiperandrojenizm, PCOS, canlı doğan çocuk sayısında azalma ve erken menopoz görülmektedir (199).

HPG aksının metabolik parametrelerle düzenlenmesi temelde insülin ve leptin sinyallerine bağlıdır (5). İnsülin eksikliği normal GnRH nöronal fonksiyonunun bozulması ile puberte gecikmesine neden olabilir (5). Günümüzde T1DM ve T2DM tanısı alan çocuklar tanı sırasında genellikle yaşlılarıyla benzer özellikler gösterse de yetersiz glisemik kontrol, ilgili hastalıklar ve/veya kronik komplikasyonlar nedeni ile çocuklarda büyüme-gelişme geriliği ve/veya pubertal gecikme, pubertal gecikme görülmeyen durumlarda ise menstrual döngüde düzensizlik insidansının arttığı rapor edilmiştir. Özellikle kız çocuklarında sekonder amenore sıklığı artışı görülmektedir (5).

Yukarıda sayılan durumların insülin kullanımına rağmen ortaya çıkmasında temel nedenin insülinin büyüme-gelişme ile ilgili hormonlarla etkileşimi olduğu düşünülmektedir. T1DM’de büyümeyi etkileyen faktörler; cinsiyet, genetik yapı, teşhis yaşı, diyabet süresi, puberte, metabolik kontrol, serum GH, IGF ve IGF’ye bağlanan protein (IGFBPs) düzeyleridir (200). İnsülin GH/IGF aksındaki temel düzenleyicidir; hepatik GH reseptörlerinin ekspresyonunu düzenler, IGF ve IGFBP’nin sentezini GH postreseptör etkilerini düzenlemek yoluyla etkiler, IGF-I’in biyoaktivitesini belirgin olarak artırır. T1DM hastalarında portal insülin miktarının düşük olması GH ve IGFBP-1’in yükselmesine neden olurken, IGF-I ile IGFBP-3 seviyelerini düşürür. Diyabet kontrolü erişkinlik boyuna ulaşmada önemli bir rol oynar (200). Almanya’da yapılan bir çalışmada T1DM çocuklarda cinsel olgunluk (Tanner evre 5) evresinde gecikme olmasa bile puberte başlangıcı ve menarş yaşında belirgin bir gecikme olduğu bildirilmiştir. Bu durumun nedenleri olarak HbA1c ve VKİ yüksekliği gösterilmiştir (5). Çalışmalar glisemik kontrolün ergenlik döneminde sıklıkla bozulduğunu ve HbA1c düzeylerinin diğer zamanlara göre daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Pubertal dönem T1DM

hastalarda benzer terapötik yaklaşımlara ve yüksek doz insülin kullanımına rağmen HbA1c düzeylerinin yetişkinlere göre % 1 daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (5). Farklı çalışmalarda yeterli ve düzgün insülin tedavisinin puberte zamanlaması ve erişkin boya ulaşmada etkin olacağına dair sonuçlar elde edilmiş olsa da (201), bu sonuçları desteklemeyen çalışmalar bulunmaktadır. İki farklı popülasyonun erişkinlik boyu kıyaslanacak olursa; Alman ve Avusturyalı 22.651 çocuk üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında çocukların -0.16 ± 1.0 standart deviasyon skoru ile normal erişkin boya ulaştıkları gözlenmiştir (200). Ancak 72 Sudanlı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ise pubertal büyüme atağı ve nihai erişkin boyunda belirgin bir düşüş olduğu, menarş yaşının geciktiği (15.1 yaş), erkeklerde tam seksüel olgunlaşmanın 17.2 yaşında olduğu, pubertal gecikmenin HbA1C ve puberte öncesi diyabet süreci ile bağlantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (202). Bu gibi çalışmalar T1DM tedavisinde yeni yaklaşımlar gerekliliğini ortaya koymaktadır.

T1DM otoimmün bir hastalıktır ve T1DM hastalarında tiroid disfonksiyonu ve Çölyak hastalığı başta olmak üzere Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi, vitiligo, otoimmün hepatit, pernisiyöz anemi, miyasthenia gravis gibi farklı otoimmün hastalıklar normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir (122).

2.3.13. DM Genel Tedavi Yaklaşımları

2.3.14. T1DM Tedavisi

T1DM tedavisinde temel amaç pankreas β hücrelerinde üretimi azalmış veya ortadan kalkmış olan insülinin replasmanıdır. İnsülinin yanısıra kullanılan ilaçlar altı kategoriye ayrılmaktadır (203).

- i. İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar (Biguanidler- metformin (130), peroksizom prolifer edici aktive edici reseptör (PPAR- γ) agonistleri-rozigitazon (203).
- ii. Gastrointestinal abzorbsiyon modülatörleri (α -glukosidaz inhibitörleri, amilin-pramlintid) (130).
- iii. İmmunoterapotik ilaçlar (teplizumab, otelixizumab) (203-205).
- iv. İnkretin temelli tedaviler (glukagon benzeri peptid-1, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid) (130).
- v. Rekombinant insan IGF-1 faktörleri (mekasermin) (203).

- vi. Diğer ümit verici terapötik yaklaşımlar adacık ve pankreas nakli (125), sodyum&glukoz kotransport 2 inhibitörleri (130), smartinsülin, adacık katmanı teknolojisi, adacık antijen aşıları, sitokin-temelli tedaviler (203).

2.3.14.1. İnsülin

T1DM tedavisinde kullanılan temel terapötik madde intraperitoneal veya subkutan infüzyon olarak kullanılan insülin (125). İnsülin başlangıç dozu 0.4-1 ünite/ kg/ gün olarak düzenlense de, pubertal dönemde artan direnç nedeni ile daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır. İnsülin tedavisinde bireyin; öğünlük karbonhidrat alımı, öğün öncesi glukoz seviyesi ve aktivite seviyesinin temel alındığı dinamik tedavi protokolleri eğitimi verilmesi öngörülmektedir (125). Ancak özellikle pubertal dönem insülin tedavisinde aksaklıklar ve olumsuzluklar yaşanmaktadır.

2.3.14.2. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı İlaçlar- Metformin

Güncel çalışmalar VKI'sı normalden yüksek olan T1DM hastaların oranının % 50 civarında olduğunu göstermektedir. VKI yükselmesi insülin direnci yükselmesine, bu durum ise DM komplikasyonlarının artmasına neden olmaktadır (130). İnsülin tedavisinin serum glukoz seviyesi düzenlenmesinde yeterli gelmediği kilolu/obez T1DM hastalarında tedavi protokolüne metabolik kontrolün düzenlenmesi ve insülin ihtiyacının düşürülmesi amacı ile 'metformin' ilave edilmektedir. Hepatik glukoneogenezi azaltıcı, iskelet kası glukoz alımını arttırıcı ve yağ asidi oksidasyonunu azaltıcı etkileri olan metforminin gıda alımı, gastrik mobilite ve glukagon salgılanımını azalttığı gösterilmiştir (130).

Ibanez ve ark.'ları prepubertal dönem çocuklarda yaptıkları 24 aylık araştırmada metforminin antropometrik ölçümlerde plasebo grubuna göre anlamlı olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (206). Ancak T1DM tedavisinde metforminin insülin dozunun azaltılmasında, bir miktar kilo kaybı sağlayıp kolesterol seviyelerinin düşmesinde etkili olduğu gösterilmesine rağmen, glisemik kontrolde etkinliği tespit edilmemiştir (125).

2.3.14.3. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı İlaçlar- PPAR- γ Agonistleri

Tiazolinedionlar PPAR- γ (peroksizom proliferatif edici-aktif reseptör) agonisti grubu ilaçlardır. PPAR- γ reseptörleri glukoz ve lipid mekanizması ile ilişkili genlerin düzenlenmesinde etkili nükleer hormon reseptörleridir (142). PPAR- γ aktivasyonunun dokuda insülin duyarlılığını arttırdığı, T2DM hastalarında insüline bağlı hücresel glukoz

alımını %30-50 oranında arttırdığı gösterilmiştir (142). T1DM hastaları ile yapılan çalışmalarda özellikle yüksek insülin direnci olan hastalarda insülin ihtiyacını arttırmadan glisemik kontrol üzerinde olumlu etkileri olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (203). PPAR- γ reseptor agonisti olan tiazolidinedionların gestasyonel DM ve T2DM hastalarında insülin duyarlılığını arttırarak pankreas β hücre fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. (130). Ancak farklı çalışmalarda HbA1C ve insülin ihtiyacı üzerinde tutarsız sonuçlar alınması, ayrıca ağırlık artışı ve kardiyovasküler yan etkilerinin yüksek olması T1DM’de kullanımlarını kısıtlamaktadır (89).

2.3.14.4. Gastrointestinal Abzorbsiyon Modülatörleri- α -Glukosidaz İnhibitör

İnce bağırsak yüzeyinde disakkarit yıkımını bloklayarak etki eden α -glukosidaz inhibitörlerinin postprandial glukoz seviyelerini azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Akarboz α -glukosidazların geri dönüşümlü bir inhibitördür. İnsülinin tek başına yeterli olmadığı T1DM hastalarında insülin ile beraber kullanımının özellikle postprandial glukoz seviyelerinde azalma sağladığı ve günlük insülin ihtiyacını düşürdüğü tespit edilmişse de HbA1C seviyeleri üzerinde etkinliği gösterilmemiştir (130). Gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri ve HbA1c seviyeleri üzerindeki tutarsız etkileri α -glukosidaz inhibitörlerinin kullanımları için kısıtlayıcı faktörlerdir (130).

2.3.14.5. Gastrointestinal abzorbsiyon modülatörleri- Pramlintide

Besin alımı sonrası β hücrelerinden insülin ile beraber 37 amino asitlik bir peptid olan amilin salgılanır. Amilin kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer ve beyin; iştahı inhibe ederek glukoz metabolizmasını düzenleyici, serebrovasküler yapıyı rahatlatıcı ve nöronal rejenerasyonunu arttırıcı işlevlerine aracılık eder (207). Amilinin sentetik formu olan pramlintitin beyindeki amilin reseptörlerini aktive ederek besin alımını ve postprandial glukagon salgılanımını azaltırken gastrointestinal motiliteyi yavaşlattığı gösterilmiştir. Çalışmalarda orta dereceli kilo kaybı sağladığının gösterilmesi insülin direnci olan T1DM hastalarda etkili olabileceğini düşündürmektedir (130).

2.3.14.6. İmmünmodülatif Yaklaşımlar

T1DM’nin otoimmün kökenli olması nedeni ile tedavisinde son yıllarda üzerinde yoğunlukla çalışılan konulardan biri de bağışıklık sistemi temelli çalışmalardır. Özellikle küçük çocuklarda T1DM’nin önlenmesi amacı ile antijen-spesifik (örn. İnsüline spesifik) immünoterapiler geliştirmeye yönelik yoğun çaba gösterilmiştir. Bu konuda bazı

ilerlemeler sağlanmış olsa da klinik uygulamaları için daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir (204).

T1DM riskli bireylerde oto-reaktif immün yanıtın gelişimini engellemek ve/veya progresi geciktirmek için antijen spesifik olmayan immünosupresif ajanların kullanımı üzerinde çalışılmaktadır. Bu amaçla araştırılan maddelerin başlıcaları; siklosporin A, siklofosfamid, mikofenalat mofetil, anti-CD20 (rituximab), sitotoksik T-lenfosit bağlantılı-protein 4 immunoglobulin (abatacept ve belatacept), anti-TNF, anti-interlökin-1 (anakinra, canakinumab) ve anti-CD3 (teplizumab, oteelixizumab)'dür (204-205). Bu maddelerden bazılarının klinik remisyonu başlatmada ve uzatmada başarılı olduğu gösterilmiş olsa da etkileri genel bağışıklık baskılanmasına neden olduğundan ilaç kullanımı sonlandırıldığında koruyucu etkilerinin kaybolduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra uygulanmalarının sıklıkla zararlı yan etkilere neden olması bu ilaçların yaygın kullanımlarını sınırlamaktadır (204-205).

2.3.14.7. İnkretin Temelli Tedaviler

β hücrelerinden insülin sekresyonu artışı sağlayan gastrointestinal kökenli hormonların etkisine 'inkretin etkisi' adı verilmektedir. İnkretin etkisi yemekten sonraki toplam insülin salgılanımının yaklaşık % 60'ından sorumludur (119).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) glukoz homeostazında öne çıkan inkretinlerdir. Dipeptidil-peptidaz IV (DPP-4) vücutta salgılanan inkretin hormonları hızla inaktif metabolitlerine parçalamaktadır (119). GLP'nin yarı ömrü 1-2 dakika, GIP'in yarı ömrü ise 5-7 dakikadır (119). Her iki peptidin de düşük biyolojik stabiliteyi nedeni ile bu maddeleri hidrolize eden DPP-4 inhibitörleri ve uzun etkili DPP-4-dirençli GLP-1 analogları/inkretin mimetiklerinin DM tedavisinde kullanımları giderek yaygınlaşmaktadır (119, 125). DPP-4 inhibitörleri glukagon seviyelerini düşürüp insülin salgılanımını artırarak etki eder (130). GLP-1 analogları gastrik boşalmayı geciktirme ve endojen insülin salgılanımı olan hastalarda insülin salgılanımını artırma özellikleri ile kilo kaybında etkili olur. GLP-1 reseptör agonistlerinin β hücrelerini koruyucu ve glukagon salgılanımını suprese etme özellikleri araştırılmaktadır (125). İn vitro ve hayvan modellerinde otoimmün olmayan diyabet çalışmalarında inkretin temelli tedavilerin; β hücre kütlelerini artırıcı, adacık neogenezi ve β hücre proliferasyonunu stimüle edici, β hücre prekürsörlerini diferansiye edici ve β hücre apoptozunu inhibe edici etkileri olduğu gösterilmiştir (203). Bu bulgular inkretin-

temelli ilaçların T1DM tedavisinde etkin olabileceklerini düşündürmektedir ve bu konularda araştırmalar yapılmaktadır (130, 208).

2.3.14.8. Rekombinant İnsan İnsülin Benzeri Faktör (IGF)

T1DM hastalarda GH/IGF-1 aksı bozulmaktadır. İnsülin eksikliği IGF-1'in artması, insülin duyarlılığı azalması ve GH salgılanımının artmasına neden olarak insülin direnci artışına yol açar. IGF-1 replasmanının T1DM'de insülin direncini azaltmak yoluyla glisemik kontrol üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmişse de etki mekanizması tam olarak ortaya çıkartılmadığı için farklı çalışmalar yapılması gerekmektedir (130).

2.3.14.9. Pegvisomant

GH/IGF-1 aksının enerji metabolizması üzerine etkinliği ile ilgili araştırılan maddelerden biri de GH reseptor antagonisti olan pegvisomanttır. Pegvisomantın hepatik insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmişse de bu konuda daha yaygın çalışmalar yapılması gerekmektedir (130).

2.3.14.10. Adacık ve Pankreas Nakli

Adacık ve pankreas transplantasyon tedavisi, glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde en etkili yöntemlerdendir. Ancak adacık graft reddinin engellenmesi için ömür boyu immunsupresyon uygulanması gerekliliği yanısıra immunsupresyonun potansiyel yan etkileri transplantasyon tedavisini seçenekler arasında arka plana itmektedir. Adacık veya pankreas nakli; aynı anda renal transplantasyon uygulanan tip 1 diyabetli hastalarda, renal transplantasyon sonrasında veya yoğun glisemik tedaviye rağmen tekrarlayan ketoasidoz veya ciddi hipoglisemi atakları geçiren hastalarda önerilmektedir (125).

2.3.14.11. Sodyum&Glukoz Kotransport 2 (SGLT2) İnhibitörleri

Glukozun renal tübül ve intestinal emilimini kısmi olarak inhibe eden SGLT-2 inhibitörleri kan glukozunu insülinde bağımsız bir şekilde düşürürler. SGLT-2 inhibitörlerinin insülin dozu azaltılması, ağırlık düzenlenmesi ve HbA1c seviyeleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (125, 130).

2.3.15. T2DM Tedavisi

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa T2DM’de kullanılacak ilk ilaç etkinliği ve güvenliği gösterilmiş olan metformindir. T2DM’de metformin kullanımının kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskini azalttığı tespit edilmiştir. Metformin haricinde kullanılan altı farklı ilaç grubu bulunmaktadır; sülfonilüre, tiazolidinedion, SGLT2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve bazal insülin (125). Metformin ile 3 ay sonunda HbA1c seviyelerinde beklenen % 0.9–1.1’lik düşüş sağlanamazsa diğer grup ilaçlardan uygun biri ile ikili kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır. İkili tedavi ile 3 ay içinde istenen HbA1c seviyeleri sağlanamazsa üçlü kombinasyon tedavisi ve gerekirse insülin tedavisi önerilmektedir (125).

2.3.16. Çocuk ve Adolesanlarda Diyabet Tedavisi

T1DM ve T2DM hastası çocuklarda temel tedavi amacı ve protokolleri birbirine benzerlik göstermektedir. Çocukların tedavisinde doktor, eğitici diyabet hemşiresi, diyetisyen, psikolog ve/veya psikiyatristten oluşan multidisipliner ekip oluşturulması gerekmektedir. Kan glukoz kontrolü yanısıra obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ve mikrovasküler komplikasyonlar gibi ko-morbiditeler de göz önüne alınmalıdır (125). T1DM’deki temel tedavi protokolü insülin, T2DM’deki temel tedavi protokolü ise ketoz ve ketoasidozu engellemek amaçlı metformindir. Kontrolsüz T2DM’de insülin kullanımı da önerilebilmektedir. T1DM ve T2DM ayırımı yapılamayan ve ortalama serum glukoz konsantrasyonları 250 mg/dL (13.9 mmol/L) ve/veya HbA1C seviyeleri % 9 (75 mmol/mol) olan olgularda insülin tedavisi önerilmektedir (125).

Son yıllarda adolesan dönem T1DM hastalarında insülin direncinden dolayı glisemik kontrolü sağlamak amacı ile eskisine oranla daha yüksek doz insülin kullanılmaya başlanmıştır (197). Yüksek doz insülin tedavisinin HPG aksında bozucu etkileri olduğu düşünülmektedir (209). Hiperinsülinemi VKİ yükselmesi ve hipoglisemi atak sıklığına, gonadlarda insülin ve IGF-1 reseptörlerinin aşırı stimülasyonuna, steroid sekresyonu artışına neden olur (130, 209, 210). Tüm bu durumlar, uzun dönemde farklı komplikasyonların oluşmasına yol açar (198, 209).

Pubertal dönemde özellikle insülin direnci ile beraberinde oluşan hormonal değişimler adolesan dönem T1DM tedavi protokollerinde yeni yaklaşımlar gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. İnsülin duyarlılığı ile direncini normalize edecek farklı ve/veya alternatif tedavi protokolleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (111, 198). İnsülin

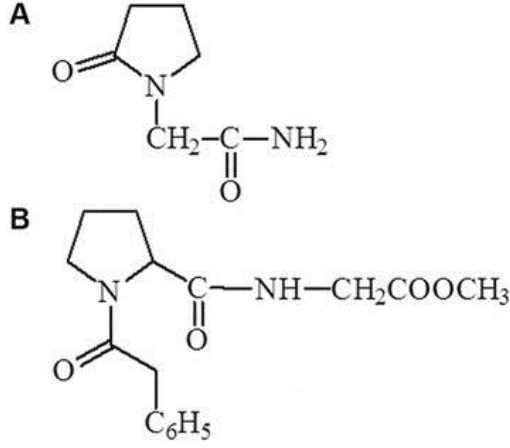
duyarlılığına olumlu etkilerinden dolayı T2DM hastalarında ilk tercih edilen tedavi edici ajan olan metforminin, T1DM adolesan döneminde de insülin direncini engellemede etkin olabileceği gösterilip kullanılmaya başlanmıştır (125). Bu konuda yapılan çalışmalarda metforminin insülin ihtiyacını düşürdüğü ancak glisemik kontrolde istenilen etkiyi sağlamadığı görülmüştür (125). Son yıllarda kognitif fonksiyon artırıcı etkisi için kullanılmakta olan noopept (211), aşağıda anlatılacak etki mekanizmaları nedeni ile deney hayvanlarında DM üzerinde etkinliği çalışılan maddelerden biridir.

2.3.17. Noopept

Şekil 2.18'de açık formülü gösterilen noopept; GVS-111, *N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester* isimli sentetik bir kimyasal ajandır. Bu madde V. V. Zakusov Farmakoloji Enstitüsü'nde Gudasheva ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Noopept vazopressin ve pirasetamın nonpeptid prototipinden üretilmiş rasetam grubu nootropik bir dipeptiddir (6, 211)(Şekil 2.18.).

Nöropeptitler potansiyel çok etkili ilaçlardır. Yüksek biyolojik aktiviteleri (peptid olmayanlardan daha yüksek), farklı hedeflerde tamamlayıcı rolleri olan işlevleri, farklı moleküller ile etkileşim kabiliyetleri ve minimum yan etkileri kullanım alanlarını genişletmektedir. Ancak zayıf kan-beyin bariyeri penetrasyonu ve düşük biyolojik stabiliteleri kullanımlarını engellemektedir. Dipeptitler yüksek biyolojik stabiliteleri ve di/tripeptidler için bağırsak (PEPT1) ve kan-beyin bariyeri (PEPT2)'nde spesifik ATP'ye bağlı transport sistemleri varlığı nedeni ile terapötik kullanımda umut verici maddeler olmaktadır. Bu özellikleri oral alımın da dahil olduğu sistemik uygulamalarda dipeptidlerin beyinde etkinliği için bir temel oluşturur (6-7, 212).

Dipeptid içeren nootropik maddeler arasında noopept; yüksek nootropik aktivite, oral uygulamada beyin dokularında yüksek biyoetkinlik ve özgün etki mekanizması ile ilgi çeken bir maddedir. Yapılan çalışmalarda kognitif özellikleri açısından prototipi pirasetamdan bin kez daha potent olduğu gösterilmiştir. Geniş kognitif düzenleyici etkileri yanısıra, in vivo ve in vitro koşullarda belirgin nöroprotektif etkinlikleri gösterilmiştir (212).



Şekil 2.18. A: Pirasetam, B: Noopept kimyasal yapıları. Her iki molekül de piroolidin halkası, bu halkada açılmış azot, amid parçası ve glisin fragmanını içerir (6, 211)

2.3.17.1. Rasetam Grubu Nootropik Maddeler

Pirasetam ortak özellik olarak 5 karbonlu oxo-pirolidon halkasına sahip rasetam grubu nootropik ajanların ilk bulunanıdır (213). Pirasetam ve pirasetam benzerleri serebral fonksiyon düzenleyicileri olarak bilinmektedir. Klinikte nootropik maddeler serebral korteksi hipoksiye karşı koruyan maddelerdir. Nootropik maddeler öğrenme, hafıza, dikkat ve bilinç gibi işlevleri sedatif veya psikostimulan etki yapmadan güçlendirir. Kafa travması, inme/iskemi gibi farklı etiyolojilerdeki ensefalopatilerde beyin performansı ve hafızanın geri kazanılmasında kullanılmaktadırlar (213).

2.3.17.2. Rasetam Grubu Nootropik Ajanların Etki Mekanizması

Pirasetam ve benzeri ilaçların moleküler etki mekanizması halen tam olarak açığa çıkarılmamıştır. Nöron düzeyinde post-sinaptik sinyallerin eksituar ve/veya inhibitör etkilerini düzenledikleri gösterilmiştir. Pirasetamın enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin beyinde yüksek oksijen kullanımı, hücre ve mitokondriyal membranların Krebs döngüsü ara ürünlerine geçirgenlik artması ve sitokrom b5 sentezi ile olduğu gösterilmiştir (213).

2.3.17.3. Noopept'in Etki Mekanizması

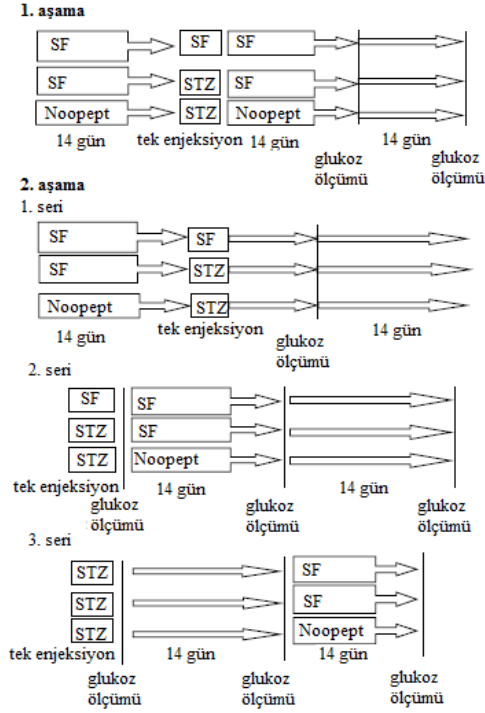
Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda noopeptin mental retardasyon ve kronik nörodejeneratif hastalıklarda etkin olabileceği düşünülmüştür. Ostrovskaya ve ark.'ları 2007 yılında yaptıkları çalışmada noopeptin, patogenezinde DM gibi serbest radikal hasarı olan Alzheimer hastalığı üzerinde etkili olduğunu saptamışlardır (7). Bu

etkilerini; kognitif fonksiyonları normalize ederek, serebral korteks ve hipokampusta sinaptik iletiyi fasilite ederek yaptığı gösterilmiştir (214). Down sendromlu fetal kortikal nöron kültüründe granüler serebellar nöronlarda glutamatın nörotoksik etkilerini azalttığı, serbest radikal oksidatif hasarı ve apoptozu engellediği saptanmıştır (214).

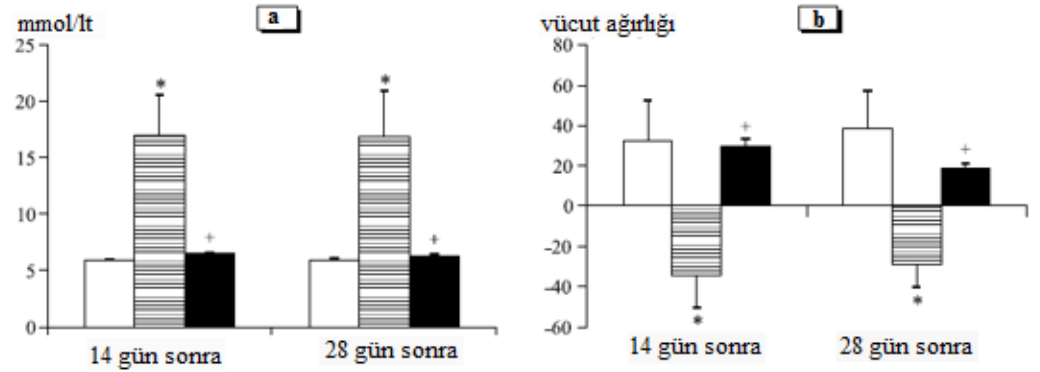
Noopept voltaj bağımlı kalsiyum ve kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını bloke etmektedir (7). NGF ve BDNF nöron büyüme, gelişme ve devamlılığında önemli proteinlerdir. Öğrenme ve hatırlama yetilerinde etkili sinaptik plastisite ve sinyal fonksiyonlarında önemli görevleri olan bu proteinlerin uzun dönem noopept uygulamasında tolerans oluşmadan arttığı görülmüştür. Noopeptin bilişsel ve hafıza fonksiyonlarındaki arttırıcı etkisi rasetam grubunda ortak olan kolinomimetik özelliğine bağlanmaktadır (214). Yarı ömrünün 30-60 dakika arasında olduğu bildirilmiştir (215). Ayrıca yapılan farklı çalışmalarda noopeptin antienflamatuar (211), anksiyolitik, anti-depresan (216) etkileri gösterilmiştir.

2.3.17.4. Noopept Diyabette Tedavi Edici Bir Ajan Olabilir mi?

Noopeptin moleküler lipid peroksidaz son ürünlerinin birikmesini engellemesi, kan ve beyinde endojen anti-oksidan enzim aktivitesini olumlu regüle etmesi, nöron kültüründe lipid peroksidaz aktivitesini suprese etmesi DM üzerinde de etkin olabileceği düşüncesini oluşturmuştur (8). Ostrovskaya ve ark.'nın STZ ile DM oluşturulmuş yetişkin sıçanlarda noopept ile yaptıkları bir çalışmada noopeptin kan glukoz seviyeleri, vücut ağırlığı değişiklikleri ve ağrı duyarlılığı üzerine etkinliğine bakılmıştır. Koruyucu ve tedavi edici protokollerde noopept uygulanmış sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı, olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 2.19) (Şekil 2.20) (8).



Şekil 2.19. Ostrovskaya ve ark.'nın noopeptin diyabet üzerine etkisi çalışması (8). DM ve noopept etkileşimini çalıştıkları 6 haftalık araştırma temel olarak iki aşamada yapılmıştır. Birinci aşamada 14 günlük noopept profilaksisi verilen sıçanlarda STZ uygulaması yapılmış ve sonrasında 14 gün daha noopept verilmiştir. İkinci aşama üç farklı grup üzerinde gerçekleştirilmiş; noopept profilaksisi, STZ enjeksiyonu sonrası ilk dönemde noopept tedavisi ve STZ uygulaması sonrası geç dönemde noopept tedavisi (8).



Şekil 2.20. Noopeptin glukoz ve vücut ağırlığı üzerine etkisi. Birinci aşamada STZ uygulaması öncesi ve sonrası noopept uygulanan grupta kan glukoz seviyelerinin kontrol grubuna çok yakın olduğu, ağırlık kaybının diyabet kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak az olduğu gösterilmiştir (8).

Pankreas β hücreleri ile nöronal dokunun nörokimyasal özelliklerinin benzerliği ve noopeptin nöroprotektif etkileri noopeptin potansiyel anti-diyabetik özellikleri olabileceğini düşündürmüştür (211). T2DM'de insülin direnci bu durumu kompanse

etmeye çalışan pankreatik β hücrelerinde aşırı insülin salgılanması gerekliliği nedeni ile hasara neden olmaktadır. İncretin-temelli maddelerden GLP-1 ile GIP'in temel insülin salgılanımı artırma mekanizması, β hücrelerinin sağ kalım ve proliferasyonlarını artırıcı nörotropik özellikleridir (211). Bu konuda yapılan bir çalışmada prediyabet modelinde noopept ile sitagliptin karşılaştırıldığında, her ikisinin antidiyabetik etkinliğinin de birbirine benzer olduğu gösterilmiştir (211). Noopept ve DPP-4 inhibitörü sitagliptin ile yapılan bir çalışmada da noopeptin GLP-1'i, DPP-4 inhibisyonu yapmadan arttırdığı gösterilmiştir (217). Antihyperglisemik özellikleri birbirine yakın olan bu maddelerden sitagliptinin temel etkisini DPP-4 inhibisyonu ile, noopeptin ise incretin-temelli etkisini nörotropik mekanizma ile sağladıkları tespit edilmiştir (217)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınan onay (2015/ A-62) ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi, Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Histoloji&Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmadaki bütün uygulamalar etik kurul protokolünde belirtildiği şekilde yapılmıştır. Deney süresi boyunca kafeslerin bulunduğu ortam 20-22°C sıcaklık aralığında ve 12 saat ışık/karanlık periyodu olacak şekilde ayarlanmıştır. Hayvanlar normal musluk suyu ve standart sıçan yemi ile *ad libitum* olarak beslenmiştir.

Bu çalışmada etik kurul onayı alındıktan sonra 28 günlük *Sprague Dawley* cinsi toplam 92 adet erkek sıçan kullanılmıştır.

Araştırmada diyabetik sıçanlarda noopept ve insülin uygulamasının puberte ile kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri ölçüleceğinden; erkek sıçanlarda puberte takibinin daha kolay olması ve erkek sıçanlarda pubertal fiziksel özelliklerin dişi sıçanlara göre ortalama 6 gün daha sonra görülmesinden dolayı (218), erkek sıçanlarda puberte öncesi noopept uygulamasının referanslarda olduğu gibi 14 gün uygulama imkanının daha kolay olması ve dişi sıçanlarda kognitif fonksiyon ölçümü hormonal dalgalanmalardan etkilendiğinden erkek sıçanlarda çalışma yapılması tercih edilmiştir.

3.1.1. Deney Gruplarındaki Hayvanlarının Sayısının Belirlenmesi ve Verilerin İstatiksel Analizi

Her gruptaki hayvan sayısının saptanması Power analizine göre yapılmıştır. $\alpha = 0.05$, güç $(1-\beta) = 0.80$ alındığında ratlarda Morris su labirenti (MSL) ölçümündeki değişimin ortalama 5 olması için her bir gruptan en az 10'ar sıçan alınması gerektiği hesaplanmıştır.

Yapılan çalışmalarda prepubertal dönem sıçanlarda STZ uygulaması sonucunda yüksek ölüm oranları görülmesi, her STZ uygulamasının diyabetle sonuçlanmaması (160) ve pubertal dönem çalışıldığından dolayı herhangi bir aksilik durumunda süre kısıtlaması olduğundan diyabet oluşturulacak gruplarda sıçan sayısı onsekiz ($n= 18$) olarak belirlenmiştir. Çalışmamız sürecinde sağlam kontrol ve noopept kontrol gruplarında çalışmaya başlanılan 10 sıçanla deney sonlandırıldı. Diyabet kontrol, diyabet+noopept gruplarında 18 sıçandan 14'ü diyabet kabul edildi, çalışma sürecinde gruplarda 4'er sıçan

öldüğü için çalışma 10 sıçanla sonlandırıldı. Diyabet+insülin ve diyabet+noopept+insülin gruplarında 18 sıçandan 13'ü diyabet kabul edildi, çalışma sürecinde gruplarda 3'er sıçan öldüğü için çalışma 10 sıçanla bitirildi.

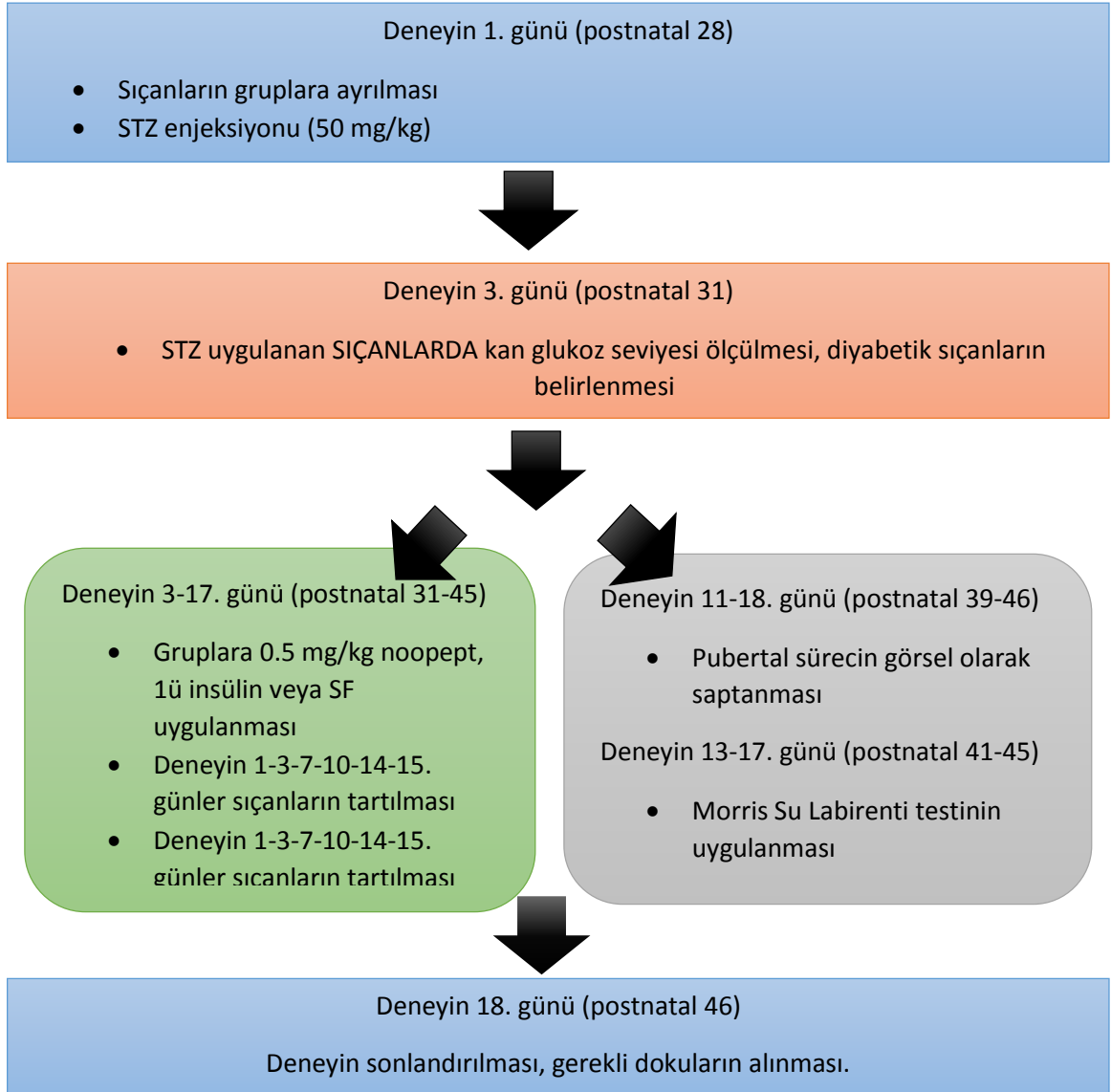
Sonuç olarak araştırma her grupta on (n= 10) sıçan olacak şekilde tamamlandı.

3.2. Deney Grupları

Gruplar oluşturulurken sıçanlar tartılarak ağırlık ortalamaları birbirlerine en yakın olacak şekilde randomize olarak 6 gruba ayrılmıştır.

1. grup: Sağlam Kontrol (K) (n=10)
2. grup: Diyabet Kontrol (DK) (n=18)
3. grup: Noopept Kontrol (NK) (n=10)
4. grup: Diyabet+Noopept (D+N) (n=18)
5. grup: Diyabet+İnsülin (D+İ) (n=18)
6. grup: Diyabet+Noopept+İnsülin (D+N+İ) (n=18)

Diyabet oluşturulan gruplarda STZ (Sigma Aldrich) 50 mg/kg olacak şekilde sodyum-sitrat tamponunda çözülürerek, intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. Üç gün sonra (postnatal 31. gün, deneyin 3. günü) kuyruk veninden kan alınarak glukometre cihazında kan glukoz seviyesi ölçüldü. Kan glukoz seviyesi ölçümünde Easymax Mini Blood Glucose Meter (EPS Bio Technology Corp.) cihazı kullanıldı. Açlık kan glukozu > 200 mg/dl'yi geçen sıçanlar diyabet olarak kabul edildi. Serum fizyolojik içinde çözülmüş noopept (Powder City, ABD) tespit edilmiş gruplarda günlük 0.5 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal (ip) olarak günde bir kere uygulandı (postnatal 31-45. günler, deneyin 3-17. günleri) (8). İnsülin uygulanan gruplara günde 1 kere uzun etkili İnsülin (Levemir Flexpen) 1U olacak şekilde intraperitoneal olarak uygulandı (postnatal 31-45. günler, deneyin 3-17. günleri) (219). Kontrol gruplarında günlük intraperitoneal serum fizyolojik uygulaması yapıldı. MSL testi enjeksiyonlardan sonraki 30-60 dakikalar arasında gerçekleştirildi. Araştırma deneyin 18. günü sıçanlar 70 mg/kg ketamin ve 8 mg/kg xylazine ile anestezi altına alınıp kalplerinden kan alınarak kurban edildi. Gerekli dokular hızlıca alındı.



Şekil 3.1. Deney sürecinin zaman çizelgesi.

3.3. Deney Süreci

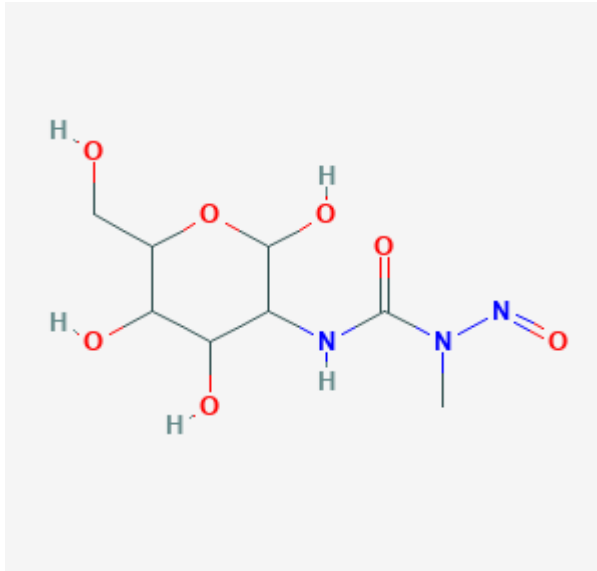
Sıçanların hepsinin STZ uygulaması öncesi, STZ uygulaması sonrası 3, 7, 14. günler ve deneyin sonlandırıldığı gün kan glukoz ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Pubertal girişin tanımlanması amacı ile 39. günden itibaren günlük olarak ‘prepuce-glans penis ayrılması’ gözlemlendi. İnsülin direnci; $HOMA-IR = \text{glukoz (mg/ dl)} \times \text{insülin (IU/ mL)} / 405$ formülü ile hesaplandı (220) (Şekil 3.1).

3.3.1. Streptozotosin (STZ)

Streptozotosin nitrozüre grubundan karsinoid tümör tedavisinde kullanılan, DNA bölünmesini engelleyerek etki eden neoplastik bir ajandır. STZ (2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) (Şekil 3.2) '*Streptomyces achromogenes*' adlı bakteri kültürlerinden elde edilir (221).

T1DM ve T2DM deneysel modeli oluşturmak için yaygın olarak kullanılır. STZ enjeksiyonundan 2 saat sonra insülin seviyesi düşüklüğü ile beraber hiperglisemi, 6 saat sonra ise insülin seviyesi yüksekliği ile hipoglisemi oluşur. Sonuç olarak β hücre fonksiyon bozukluğu ile beraber hipoinsülinemi ve hiperglisemi tablosu oluşur. STZ pankreas β hücrelerine glukoz taşıyıcı GLUT2 tarafından alınır. STZ hücre içinde nitrik oksit ve reaktif oksijen ürünleri yolu ile DNA fragmantasyon bozukluğu yapar (222).

Yetişkin sıçanlarda T1DM oluşturmak için kullanılan ortalama doz tek seferde, intravenöz veya intraperitoneal uygulanacak 40-60 mg/kg'dır. Yenidoğan sıçanlarda uygulanacak 100 mg/kg'lık STZ insülin bağımlı olmayan diyabet modeli oluşturmada kullanılabilir. Yenidoğan STZ uygulama protokolü ile sıçanlar 8-10 haftalık olduğunda bazal hiperglisemi, glukoz entoleransı ve glukoz duyarlılık bozukluğu olduğu gözlenmiştir (222).



Şekil 3.2. STZ'nin kimyasal yapısı (221).

3.3.2. STZ Hazırlanması

Çalışmamızda STZ 50 mg/kg olacak şekilde 0.4 ml sodyum-sitrat tamponu (0.1 M) içinde çözdürülerek uygulandı. Sodyum-sitrat tamponu (pH: 4.5); 2.1 g sitrik asit 50 ml distile su içinde çözdürülüp, 2.94 g sodyum-sitrat eklenip 1 litreye tamamlanarak hazırlandı.

3.3.2. Morris Su Labirenti Testi

Morris su labirenti testi (MSL) mekansal ve bölgesel öğrenmeyi ölçebilmek amacı ile 1981 yılında Richard Morris tarafından geliştirilmiş ve 1984 yılında temel prosedürleri yine Morris tarafından tanımlanmıştır (223).

MSL, uzun-dönemli potansiyasyon ve NMDA reseptör fonksiyonları ile ilişkilendirildiğinden dolayı hipokampal döngüyü anlamak için önemli bir tekniktir. Standart bir labirent formatında olmasa da, su yüzeyinin altında gizlenen bir platformun bulunması amaçlandığı için labirent olarak tanımlanmıştır. Deneyin yapıldığı havuz; kuzey, güney, doğu ve batı olmak üzere dört eşit çeyrek bölüme ayrılır. Platform herhangi bir kadranın ortasına yerleştirilir. MSL ile temel olarak; mekansal öğrenme, ters mekansal öğrenme, daha küçük bir platform ile mekansal çift yönlü öğrenme, yinelenen öğrenme, mekansal çalışma belleği, ayrımcılık öğrenimi, gizli öğrenme ve öğrenme isteği testleri uygulanabilir (223). Görünmez durumdaki platformun yerini öğrenmek, havuz dışındaki ipuçlarını kullanarak, kavramsal “ilişkili-fikir yürüterek” kognitif stratejiyi kullanmayı gerektirmektedir (224). Deney hayvanlarının 4 gün boyunca gösterdikleri performans, çalışma belleğinin (working memory) değerlendirilmesini sağlar. 5. Gün yapılan hatırlatma testinde platform havuzun içinden çıkarılır, deneğin platformun bulunduğu kadranda geçirdiği süre kaydedilerek kayıt belleği (referans memory) değerlendirilir (223).

MSL’de kullanılan havuzun sıçanlar için 210 cm, fareler için 122 cm çapında ve 51 cm yüksekliğinde, albino hayvan kullanılacak ise siyah renkte olması önerilmektedir. Platformun; akrilik veya PVC’den yapılmış, kare veya daire şeklinde 10- 11 cm² olması, sıçanlarda su yüzeyinin 1-2 cm, farelerde 0.5–1 cm altında olması gerekmektedir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda 19–22 °C arası su sıcaklığının yorgunluk ve hipotermi için uygun olduğu sonucuna ulaşılmıştır (224). Havuzun etrafındaki farklı maddeler denek tarafından ipucu olarak kabul edildiğinden dolayı, oda konfigürasyonunun deney boyunca değiştirilmemesi, mümkünse havuz etrafının bir

paravanla çevrilmesi önerilmektedir. Deneyi uygulayan kişinin standart protokolleri izlemesi, deneği suya bıraktıktan sonra; odayı terketmesi, bariyer arkasında durması veya kendisinin de denek için ipucu olacağı bilinciyle sabit bir noktada durması gerekmektedir. Oda ışıklandırması indirek olarak yapılmalıdır (224).

3.3.3.1. MSL Testi- Hayvanların Alıştırılması

Çalışmamızda MSL'i uygulaması yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlandı (Şekil 3.3). MSL'deki uzamsal öğrenme testi, ilk 4 gün öğrenme periyodu ve 5.gün probe-test periyodu şeklinde yapıldı. Her deney hayvanına 4 günlük öğrenme periyodunda, her gün 20 dakika aralıklarla 4 (dört) yüzdürme denemesi yaptırılarak, sıçanlar gizli platformu bulabilmeleri için eğitildi.

Her yüzdürme denemesinde sıçanlar dört farklı kadranda suya bırakılarak 90 saniye yüzmelerine izin verildi. 90 saniye içinde platformun bulunmaması durumunda, yardımla platforma çıkarıldılar. Çevre ipuçlarını tanıyıp öğrenmeleri için 30 saniye platformda bekletildiler. 30 saniyelik bekletme süresi sonunda sıçanlar havuzdan çıkartılıp kağıt havlu ve kurutma makinesi ile kurutulularak kafeslerine alındı. 4 günlük öğrenme periyodu boyunca sıçanların kadranda kalış sıklığı, kadranda kalış süresi ve hedef kadrana olan mesafeleri ölçüldü.



Şekil 3.3. Morris su tankı ve test odası

Platformunun kaldırıldığı 5.günde, her bir sıçana 90 saniye süren tek bir yüzdürme yaptırıldı, bu yüzdürmede platform noktasının tam karşısına düşen noktadan suya bırakıldı. Değerlendirmede sıçanların 90 saniyenin ne kadarını daha önce platformun bulunduğu alanda geçirdiği (probe trial) ve önceki günlerde platformun durduğu yere olan mesafeleri ölçüldü.

Sıçanın havuz içindeki hareketlerini izlemek, kaydetmek ve analiz etmek için bilgisayarlı video kamera sistemi (Ethovision, Noldus) kullanıldı.

3.3.4. Dokuların Alınması

Öğrenme deneyi sonrası tüm gruptaki hayvanlar 70 mg/kg ketamin ve 8 mg/kg xylazine ile anestezi altına alınıp kalplerinden kan alınarak sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanların beyin dokusunu çıkarmak için kafatası kemikleri kemik makasıyla (Guj) kırıldı. Beynin hasar görmemesine azami derecede dikkat edilip, hızla beyin çıkarma işlemine geçildi. Beyin dokusundan hipotalamus ve hipokampus ayrıldı. Sol hemisfer hipokampus dokusu alınarak daha sonraki biyokimyasal analizler için -80°C derin dondurucuda saklandı. Hipotalamus ve sağ hemisfer hipokampus dokusu histolojik inceleme için % 10 formaldehit solüsyon içerisine kondu.

3.4 Histolojik Analiz

Deney sonunda alınan hipokampus ve hipotalamus dokuları %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit sonunda çeşme suyunda yıkanan dokular, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitlere, genel morfolojik yapının belirlenmesi için, hematoksilin-eozin (H-E) boyama metodu uygulandı.

H-E ile boyanan hipokampus kesitlerinde CA1 bölgesinin piramidal tabakasında rastgele seçilen 3 alanda nöronlar normal ve dejenere olarak değerlendirildi ve sayıldı. Buna göre; yuvarlak ve açık renkli nükleuslara sahip nöronlar normal olarak değerlendirilirken, piknotik nükleuslara sahip, büzüşmüş nöronlar dejenere olarak kabul edildi (225).

Histolojik inceleme ve değerlendirmeler Leica DFC-280 araştırma mikroskobu ve Leica Q Win Plus görüntü analiz sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd, Cambridge, UK) kullanılarak yapıldı.

3.5 İmmunohistokimyasal Analiz

Kp (Biorbyt-GB, ORB382132) ve GnRH (Santa Cruz-ABD , sc-25344) kitleri ile immünohistokimyasal analizler yapıldı. İmmünohistokimyasal analizler için deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitler düdüklü tencereye alınarak 0.01 M sitrat (pH 6.0) içinde 15-20 dk kaynatıldı. Endojen peroksidaz enzim aktivitesini bloke etmek için kesitlere 12 dk boyunca %3'lük hidrojen peroksit uygulandı. PBS ile yıkanan kesitlere 5 dk süresince protein blok (ultra V blok) uygulaması yapıldı. Daha sonra kesitler 37°C'de 60 dk primer antikor (GnRH ve Kp) ile inkübe edildi. PBS ile yıkanan dokulara 37°C'de 10 dk boyunca biotinli sekonder antikor uygulandı. Bu işlem sonrasında kesitler 37°C'de 10 dk streptavidin peroksidaz ile inkübe edildi. Ardından kromojen uygulaması yapılan kesitler hematoksilin ile boyanarak su bazlı kapatıcı ile kapatıldı.

Hipotalamus kesitlerine uygulanan GnRH ve Kp uygulaması ile nöron gövdesinde immünreaktiviteye bağlı olarak kahverengi boyanma gözlemlendi. Boyanma immünreaktivitenin yaygınlığı (0: 0-% 25, 1: % 26-50, 2: % 51-75, 3: % 76-100) ve şiddeti (0:yok, +1:hafif, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak semikantitatif olarak skorlandı. Toplam boyanma skoru; yaygınlık x şiddet hesaplanarak elde edildi (226).

3.6 Biyokimyasal Analiz

Derin dondurucuya konulan sol hemisferik hipokampus biyokimyasal analiz işlemlerinin yapılması için derin dondurucudan çıkarıldı. Çözöldükten sonra serum fizyolojik ile yıkama tek tek tartıldı. Homojenizasyon işleminin yapılacağı cam tüplere konulan dokulara 2 ml 'phosphate buffer' ilave edildi.

Homojenizasyon işlemi sırasında dokuların bozulmaması için cam tüpler, içerisinde buz olan kaba alındı. Dokular 16.000 devir/dk hızda 3 dk homojenize edildi. (IKA, Germany). Homojenizasyon işlemi sırasında dokuların ısınmaması için işlem 30 sn'de bir durdurulup 10 sn beklendikten sonra işleme devam edildi. Elde edilen doku homojenatlarından ELISA testi ile NGF ve BDNF doku düzeyleri ölçüldü.

3.6.1 ELISA Testi İle İnsulin, FSH ve LH, BDNF Ve NGF Ölçümü

İnsulin, FSH ve LH ölçümü Elabscience marka (ABD) ELISA sıçan kitleriyle serum kullanılarak, BDNF ve NGF ölçümü Elabscience marka (ABD) ELISA sıçan kitleriyle hipokampal homojenat kullanılarak yapıldı. 30 ml yıkama solüsyonuna 750 ml

distile su eklendi. Standart, kullanımdan 15 dakika önce hazırlandı. Her tüpe 200 µl standart solüsyon konuldu. Birinci standartın oluşturulacağı tüpe 500 µl antikor olan referans solüsyon eklendi. Bu işlemin ardından birinci standartın oluşturulacağı tüpten 500 µl alınarak ikinci standartın oluşturulacağı tüpe eklendi. İkinci standartın olduğu tüpten 500 µl alınarak üçüncü standartın oluşturulacağı tüpe eklendi ve bu işlem yedinci standart oluşturulana kadar aynı şekilde yapıldı. Sekizinci standartta antikor olmadığı için herhangi bir ekleme yapılmadı. Standartı sulandırmak için örnek seyreltme solüsyonu kullanıldı. Hazırlanan standartlardan 100 µl standartlar ve numuneler kuyucuklara konuldu. 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi. Kuyucuklardaki sıvılar alınıp hemen 100 µl kuyucuklara konuldu, 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresi bittikten sonra kuyucuklar 3 kere yıkandı. Hazırlanan HRP solüsyondan 100 µl alınıp tüm kuyucuklara pipetle eklendi ve 30 dakika inkübasyon süresi beklendi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar 5 kere yıkandı, kurumaları beklendi. Kurumadan sonra 90 µl serum solüsyonu kuyucukların hepsine pipetle konuldu, üzerleri kapatılıp 15 dak inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50 µl stop solüsyon eklendi ve mikropleyt okuyucuda (Biotek, Synergy HT, USA) okuyucuda 450 nm'de ölçüm işlemi gerçekleştirildi.

3.7 İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS Windows 22 versiyonu kullanıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterenler aritmetik ortalama \pm standart sapma (ort \pm Sd), normal dağılıma uymayanlar medyan, minimum ve maksimum değerler ile tanımlandı. Karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi ve sonrasında gerektiğinde Tukey ikili karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Varyanslar homojen olmadığında ise Welch testi ve sonrasında Games-Howel ikili karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Zaman içi değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile test edildi, ikili karşılaştırmalar Bonferroni yöntemi ile yapıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon testi, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve K-W sonrası ikili karşılaştırmalarda Conover yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlıklarının Grup İçi Değişimi

Tüm grupların vücut ağırlıkları çalışmanın 0, 3, 7, 10, 14 ve deneyin sonlandırıldığı gün tartıldı. Herhangi bir uygulama yapılmayan Sağlam Kontrol grubundaki sıçanların 0 ve son gün tartıları değerlendirildiğinde ortalama 53,92 gr ağırlık artışı tespit edildi (Tablo 4.1).

Sağlam Kontrol grubu ağırlık artışı diğer gruplarla kıyaslandığında Diyabet Kontrol ($p= 0,025$), Noopept Kontrol ($p= 0,002$), Diyabet+Noopept ($p= 0,043$) ve Diyabet+Noopept+İnsülin ($p= 0,035$) gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla tartı artışı olduğu gözlenmiştir. Sağlam Kontrol grubu ağırlık artışı Diyabet+İnsülin ($p= 0,119$) gruplarına göre anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Diyabet+İnsülin ve Diyabet+Noopept+İnsülin grubu sıçanların ağırlık artışı kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Günlere göre grupların vücut kütlesi (gr) değişiklikleri.

Grup/ağırlık(gr)	1. gün ort±Sd	17.gün ort±Sd
Kontrol	55,20± 12,73	110,90± 14,69 ^a
Diyabet Kontrol	58,80± 12,56	101,40± 17,08 ^b
Noopept	57,90± 9,99	107,00± 10,08 ^a
Diyabet+Noopept	64,00± 9,04	102,50± 21,30 ^a
Diyabet+İnsülin	56,10± 12,01	98,60± 24,61
Diyabet+Noopept+İnsülin	61,50± 11,25	107,70± 18,57 ^a

(a, b birbirinden farklı, ^{a,b} $p \leq 0.05$)

4.2. Grup İçi Kan Glukoz Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

STZ uygulaması öncesi ilk kan glukoz ölçümünde tüm grupların kan glukoz değerleri 68-141 mg/dl arasında belirlenirken gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

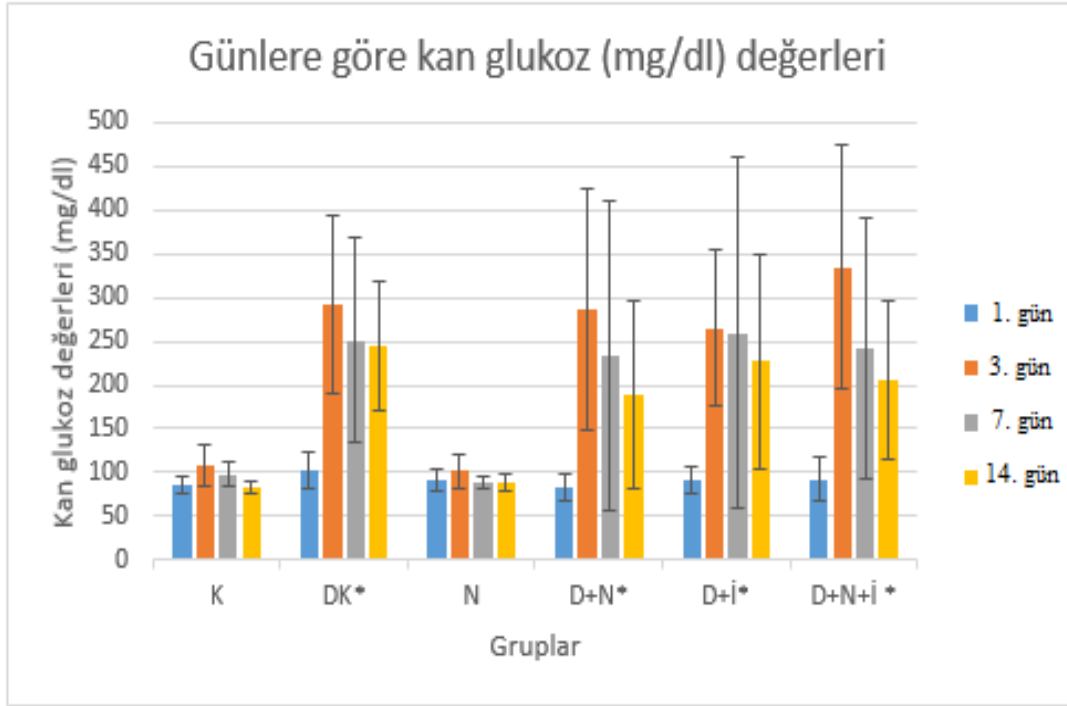
Tablo 4.2. Günlere göre kan glukoz (mg/dL) değerleri.

Grup/glukoz (mg/dl)	1. gün ort±Sd	3. gün ort±Sd	17.gün ort±Sd
Kontrol	85,60 ± 9,93	108,60 ± 23,82 ^a	83,40 ± 7,08 ^a
Diyabet Kontrol	101,60± 21,16	291,30 ± 101,29 ^b	244,60 ± 74,04 ^b
Noopept Kontrol	91,30 ± 11,66	101,20 ± 18,37 ^a	88,60 ± 10,34 ^a
Diyabet+Noopept	83,40 ± 16,34	286,50 ± 138,46 ^{b,x}	188,30 ± 107,15 ^{b,y}
Diyabet+İnsülin	91,30 ± 14,08	265,20 ± 89,61 ^b	227,60 ± 122,68 ^b
Diyabet+Noopept+İnsülin	92,60 ± 25,91	335,10 ± 138,54 ^{b,x}	205,50 ± 90,76 ^{b,d}

(a, b birbirinden farklı, ^{a,b} p ≤ 0.05), (x,y birbirinden farklı, ^{x,y} p ≤ 0.05)

STZ uygulaması sonrası 3. ve 17. günlerde yapılan ölçümlerde diyabet grupları ile Sağlam Kontrol ve Noopept Kontrol grupları karşılaştırıldığında diyabet gruplarında kan glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p \leq 0.05$) (Şekil 4.1).

Sağlam Kontrol ve Noopept Kontrol gruplarındaki sıçanların kan glukoz seviyeleri günlere göre kıyaslandığında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Diyabet Kontrol grubundaki sıçanların kan glukoz seviyeleri günlere göre kıyaslandığında diyabet olduktan sonraki günler arasında fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Diyabet+İnsülin grubu sıçanların diyabet sonrası kan glukoz seviyeleri günlere göre kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenmedi. Diyabet+Noopept ($p=0,07$) ve Diyabet+Noopept+İnsülin ($p= 0,00$) gruplarının kan glukoz seviyeleri günlere göre kıyaslandığında deneyin 14. günü kan glukoz seviyelerinin 3. güne göre düşük olduğu tespit edildi ($p \leq 0.05$) (Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Günlere göre kan glukoz (mg/dL) değerleri (Deneyin; 1. Gün, 3. gün; 7. gün, 14. gün).

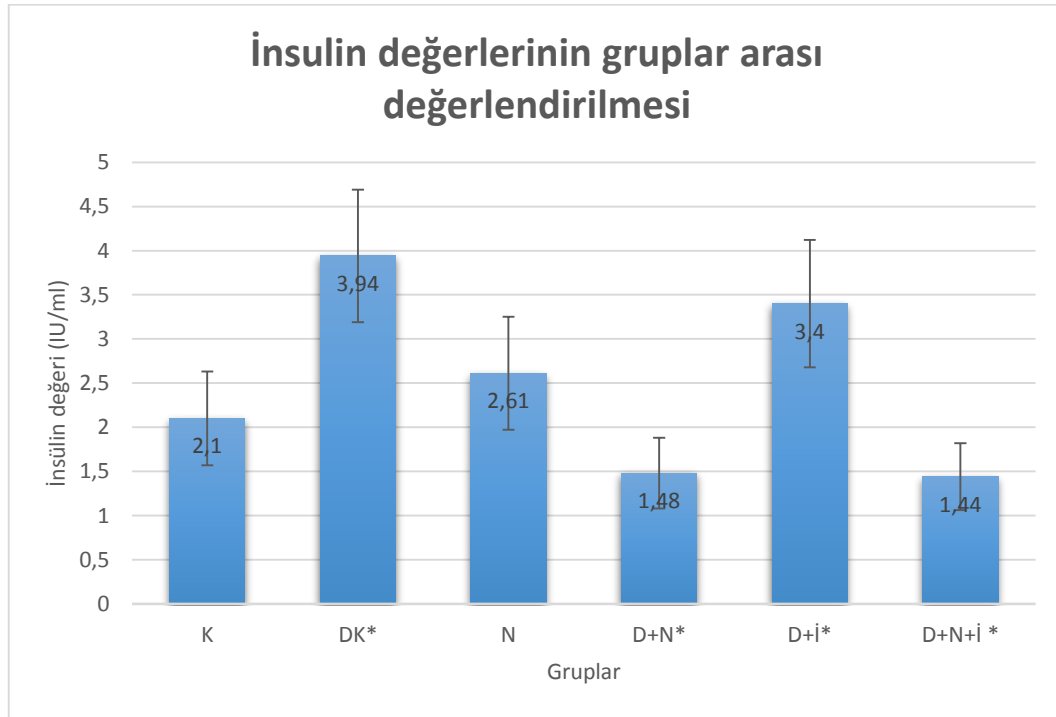
4.3. İnsulin Değerlerinin ve İnsulin Direncinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Tüm grupların insülin seviyeleri deney sonlandırıldığında deneklerden alınan serumlardan ELISA yöntemi ile tespit edildi. İnsulin direnci HOMA- IR ($HOMA- IR = \frac{Açlık\ kan\ düzeyi \times Açlık\ insülin\ seviyesi}{405}$) formülü ile hesaplandı (220). Gruplar arası insülin seviyeleri değerlendirildiğinde Diyabet Kontrol grubunun insülin seviyelerinin Diyabet+Noopept+İnsülin grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.05$). Diyabet Kontrol grubu insülin direnci bütün diğer gruplardan yüksek saptanırken, Diyabet+Noopept+İnsülin grubunun insülin direncinin Diyabet+İnsülin grubuna göre düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.3). Ayrıca diyabetik gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde; Diyabet+Noopept ve Diyabet+İnsülin grupları arasında istatistiksel fark olmasa da Diyabet+Noopept grubu sıçanlarının insülin ve insülin direnci değerlerinin, bu değerleri anlamlı olarak düşük olan Diyabet+Noopept+İnsülin grubuna yakın olduğu tespit edilmiştir. Diyabet+İnsülin grup değerlerinin ise Diyabet Kontrol grubuna benzer olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

Tablo 4.3. İnsülin değerlerinin ve insülin direncinin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup	İnsülin (IU/mL)	HOMA-IR		
	Ort ± Sd	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	2,10 ± 0,53	0,42	0,01	1,13
Diyabet Kontrol	3,94 ± 0,75 ^a	2,23 ^c	0,11	4,71
Noopept Kontrol	2,61 ± 0,64	0,43	0,17	1,52
Diyabet+Noopept	1,48 ± 0,40	0,36	0,02	1,45
Diyabet+İnsülin	3,40 ± 0,72	1,17 ^x	0,40	4,29
Diyabet+Noopept+İnsülin	1,44 ± 0,38 ^b	0,49 ^y	0,10	2,22

(a, b birbirinden farklı ^{a,b} p ≤ 0.05, c tüm gruplardan farklı ^c p ≤ 0.05, x,y birbirinden farklı ^{x,y} p ≤ 0.05)

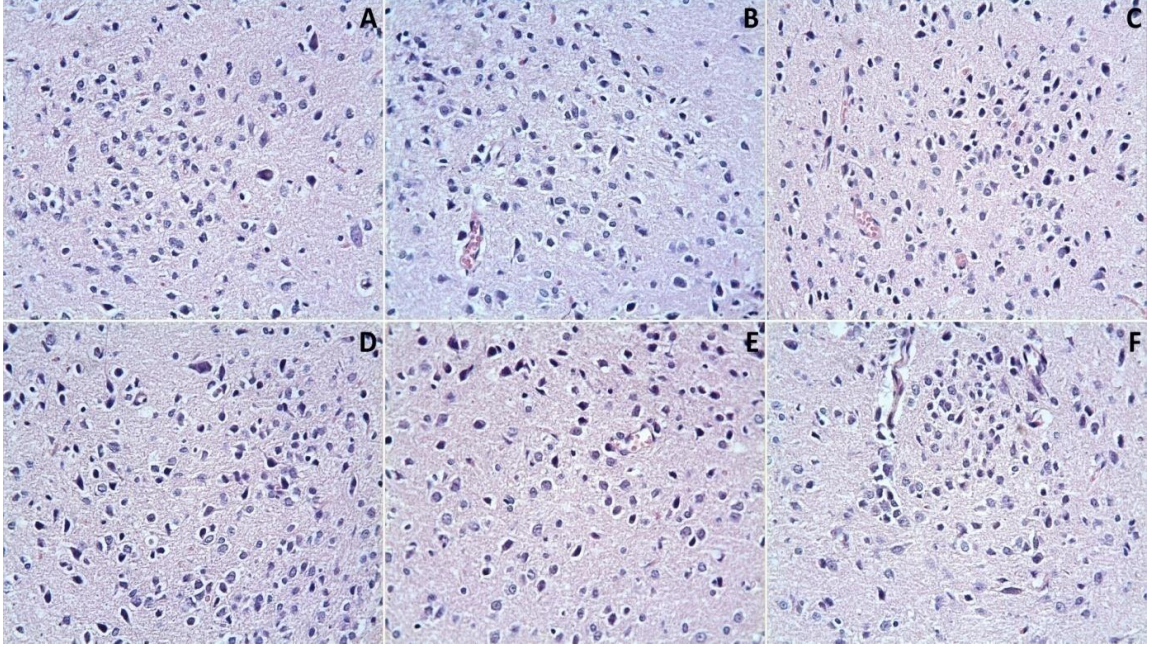


Şekil 4.2. İnsülin değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.

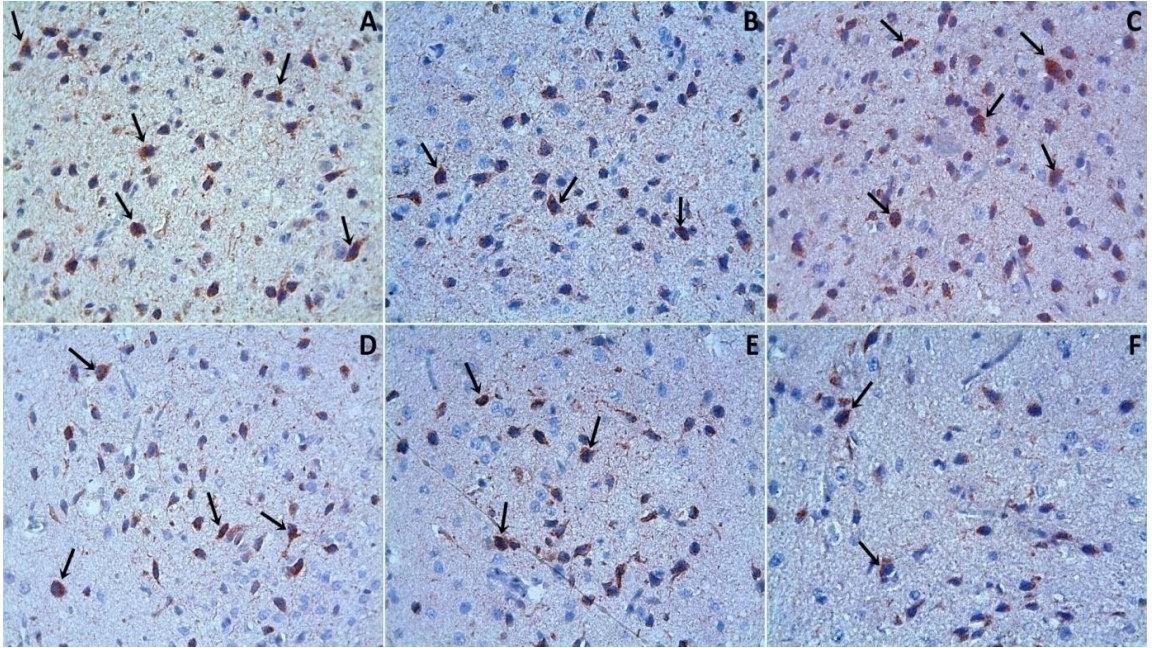
4.4. İmmünohistokimyasal bulgular - Hipotalamus

H-E boyama metodu uygulanan hipotalamus kesitlerinde, tüm gruplar benzer olup, belirgin bir histolojik değişiklik izlenmedi (Şekil 4.3). Diyabet+Noopept, Diyabet+İnsülin ve Diyabet+Noopept+İnsülin gruplarında izlenen GnRH ve kisspeptin immünreaktivitesinin, diyabet kontrol grubuna benzer olduğu tespit edildi (p>0.05).

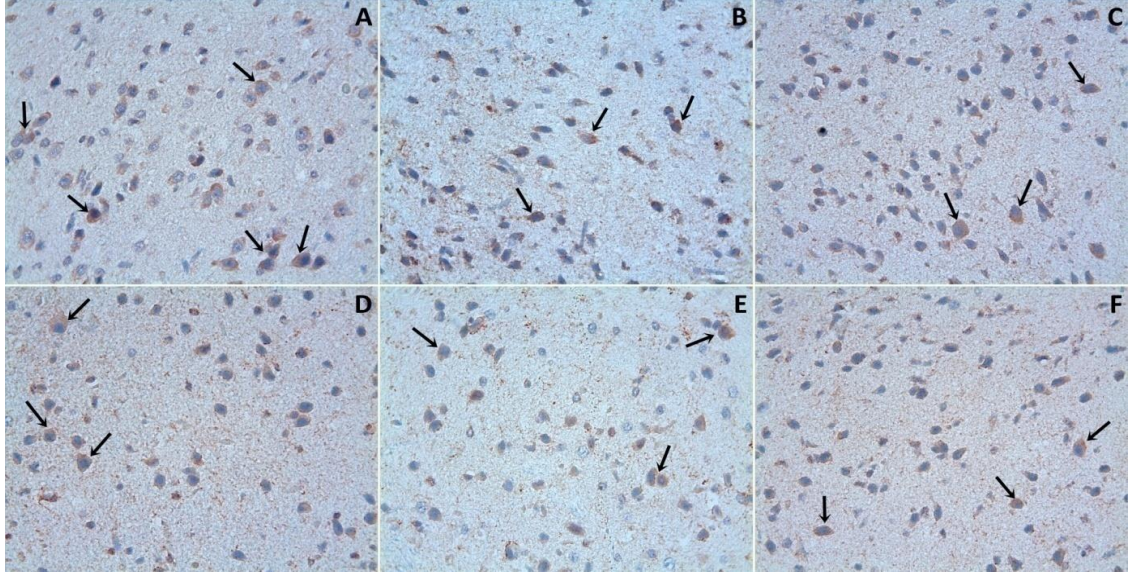
Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece Diyabet+Noopept grubunun GnRH immünreaktivitesinin Diyabet+Noopept+İnsülin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve normal kontrol grubu değerlerine yakın olduğu tespit edildi (Tablo 4.4) (Tablo 4.5) ($p=0.018$).



Şekil 4.3. Hipotalamusun genel görünümü. A; Kontrol, B; Diyabet Kontrol, C; Noopept Kontrol, D; Diyabet+Noopept, E; Diyabet+İnsülin ve F; Diyabet+Noopept+İnsülin. H-E x40.



Şekil 4.4. GnRH immünreaktivitesi gösteren hipotalamik nöronlar (oklar). A; Kontrol, B; Diyabet Kontrol, C; Noopept Kontrol, D; Diyabet+Noopept, E; Diyabet+İnsülin ve F; Diyabet+Noopept+İnsülin. (x40).



Şekil 4.5. Kisspeptin uygulaması ile immünreaktivite gösteren hipotalamik nöronlar (oklar). A; Kontrol, B; Diyabet Kontrol, C; Noopept Kontrol, D; Diyabet+Noopept, E; Diyabet+İnsülin ve F; Diyabet+Noopept+İnsülin. (x40).

Tablo 4.4. Hipotalamik nöronlarda GnRH ve Kisspeptin immünreaktivite skor sonuçları (median (minimum-maximum)).

Grup	GnRH İmmünreaktivitesi		Kp İmmünreaktivitesi	
	ort±Sd	med (min-max)	ort±Sd	med (min-max)
Kontrol	6.92±3.17	6.0 (2.0-12.0)	6.00±3.29	6.0 (1.0-12.0)
Diyabet Kontrol	5.8±3.39	6.0 (1.0-12.0)	5.00±3.31	4.0 (1.0-12.0)
Noopept Kontrol	6.92±3.70	8.0 (1.0-12.0)	5.40±3.37	4.0 (1.0-12.0)
Diyabet+Noopept	6.52±3.39	8.0 (1.0-12.0)	5.43±3.88	4.0 (0.0-12.0)
Diyabet+İnsülin	5.93±3.13	6.0 (1.0-12.0)	5.40±4.21	6.0 (0.0-12.0)
Diyabet+Noopept+İnsülin	4.90±2.84	4.0 (1.0-12.0)	5.00±3.39	4.0 (0.0-12.0)

Tablo 4.5. GnRH ve Kp immünreaktivitesi gruplar arası karşılaştırma (p değerleri).

Gruplar	GnRH İmmünreaktivitesi	Kp İmmünreaktivitesi
	p	p
Kontrol&Noopept Kontrol	0.97	0.33
Diyabet Kontrol&Noopept Kontrol	0.11	0.11
Diyabet Kontrol&Diyabet+Noopept	0.34	0.63
Diyabet Kontrol&Diyabet+İnsülin	0.81	0.91
Diyabet Kontrol&Diyabet+Noopept+İnsülin	0.19	0.95
Diyabet+Noopept&Diyabet+İnsülin	0.38	0.80
Diyabet+Noopept&Diyabet+Noopept+İnsülin	0.01*	0.60
Diyabet+İnsülin & Diyabet+Noopept+İnsülin	0.08	0.86

*p ≤ 0.05

4.5. FSH Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Tüm grupların FSH seviyeleri deney sonunda ELISA yöntemi ile serumdan tespit edildi. Gruplar arası FSH seviyeleri değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.764$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. FSH değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup	Median(mIU/ml)		
	ort \pm Sd	Minimum	Maximum
Kontrol	319,34 \pm 48,56	252,99	382,38
Diyabet Kontrol	298,60 \pm 55,76	189,95	355,84
Noopept Kontrol	317,02 \pm 35,87	256,31	355,84
Diyabet+Noopept	309,72 \pm 54,30	229,76	392,34
Diyabet+İnsülin	286,90 \pm 68,99	173,36	408,93
Diyabet+Noopept+İnsülin	315,69 \pm 52,65	243,04	432,15

$p > 0.05$

4.6. LH Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Tüm grupların LH seviyeleri deney sonunda ELISA yöntemi serumdan ile tespit edildi. Gruplar arası LH seviyeleri değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.200$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. LH değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup	Median(mIU/ml)		
	ort \pm Sd	Minimum	Maximum
Kontrol	1,71 \pm 1,69	0,00	4,03
Diyabet Kontrol	1,58 \pm 1,47	0,00	3,82
Noopept Kontrol	1,26 \pm 1,24	0,00	3,48
Diyabet+Noopept	0,64 \pm 0,71	0,00	1,68
Diyabet+İnsülin	0,54 \pm 0,82	0,00	1,89
Diyabet+Noopept+İnsülin	1,93 \pm 1,44	0,00	3,73

$p=0.200$

4.7. Puberteye Giriş Zamanının Gruplar Arası Değişimi

Tüm grupların puberteye giriş zamanları postnatal 39. günden deneyin sonlandırıldığı güne kadar günlük olarak ‘prepuce- glans penis ayrılması’ görsel olarak izlenerek tespit edildi. Herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubundaki sıçanların puberteye giriş zamanı ortalama $43,80 \pm 1,14$ gün olarak tespit edildi.

Deney sonlandırıldığı gün Diyabet Kontrol grubunda bulunan 10 sıçandan 7’si, insülin uygulanan diyabetik sıçanların 2’sinin puberteye girmediği tespit edildi (Tablo 4.8). Puberteye giren sıçan sayısı değerlendirildiğinde, diyabet kontrol grubunda puberteye girme oranının diğer gruplara göre gecikmiş olduğu saptandı $p < 0.01$.

Tablo 4.8. Puberteye giriş zamanının gruplar arası değişimi.

Grup	Ort \pm Sd (gün)	Puberteye giren/ grup #
Kontrol	$43,80 \pm 1,14$	10/10
Diyabet Kontrol	$44,00 \pm 1,00$	3/10*
Noopept Kontrol	$43,10 \pm 0,88$	10/10
Diyabet+Noopept	$43,30 \pm 0,82$	10/10
Diyabet+İnsülin	$43,88 \pm 0,83$	8/10
Diyabet+Noopept+İnsülin	$45,50 \pm 0,71$	10/10

* $p < 0.01$

4.8. NGF Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Tüm grupların NGF seviyeleri deneklerden alınan hipokampus dokusu homojenatından ELISA yöntemi ile tespit edildi. Gruplar arası NGF seviyeleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.170$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. NGF değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup	ort ± Sd (pg/ml)	Minimum	Maximum
Kontrol	0,34 ± 0,22	-0,01	0,71
Diyabet Kontrol	0,34 ± 0,18	0,11	0,65
Noopept Kontrol	0,25 ± 0,21	-0,07	0,65
Diyabet+Noopept	0,28 ± 0,18	0,03	0,59
Diyabet+İnsülin	0,26 ± 0,22	0,00	0,63
Diyabet+Noopept+İnsülin	0,27 ± 0,21	0,01	0,71

p=0.170

4.9. BDNF Değerlerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Tüm grupların BDNF seviyeleri deneklerden alınan hipokampus dokusu homojenatından ELISA yöntemi ile tespit edildi. Gruplar arası BDNF seviyeleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.10) (p=0.786).

Tablo 4.10. BDNF değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.

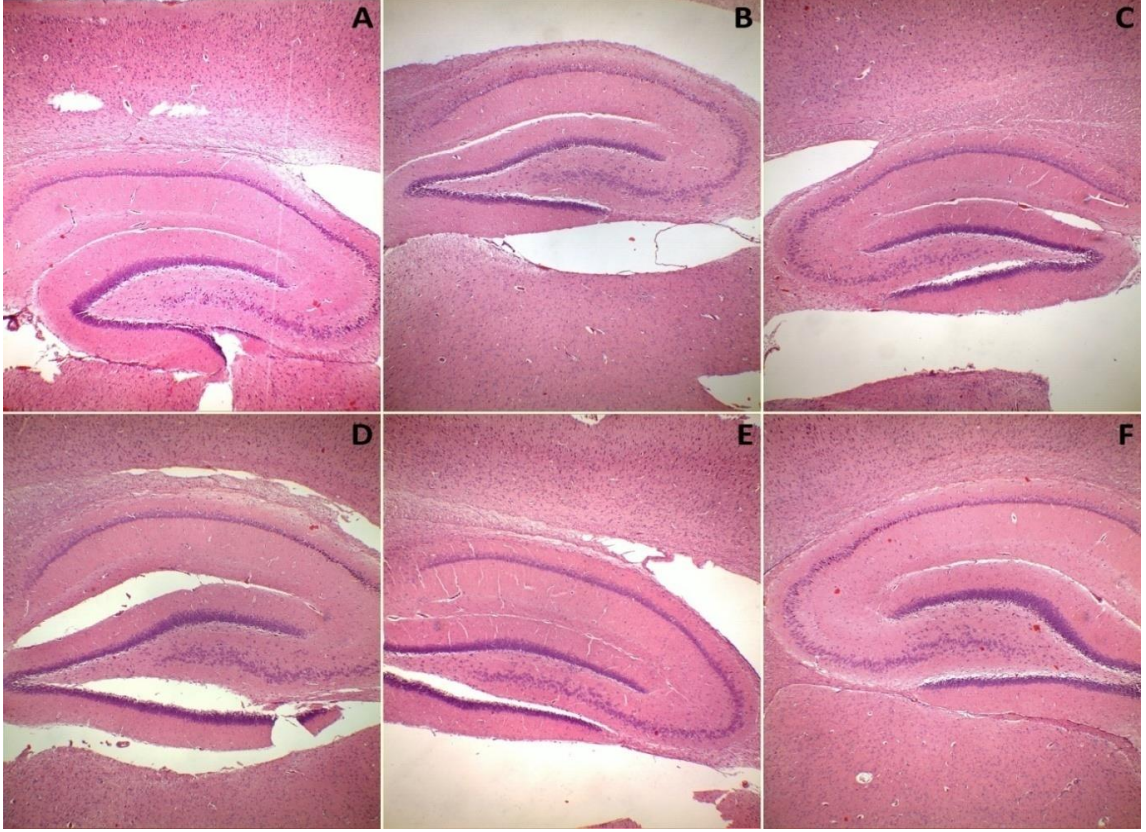
Grup	ort ± Sd (pg/ml)	Minimum	Maximum
Kontrol	2,80 ± 1,60	,64	6,41
Diyabet Kontrol	3,39 ± 1,89	,77	7,50
Noopept Kontrol	1,87 ± 1,23	,12	3,70
Diyabet+Noopept	2,21 ± 2,12	,03	6,66
Diyabet+İnsülin	1,72 ± 1,64	,18	4,63
Diyabet+Noopept+İnsülin	2,07 ± 1,18	,19	3,86

p=0.786

4.10. Hipokampusün Histolojik bulguları

Kontrol grubuna ait kesitlerde piramidal tabakada yer alan nöronların çoğunun normal morfolojik özelliklere sahip olduğu izlendi. Bu nöronlar yuvarlak, büyük ve ökromatik nükleuslara sahipti. Diyabet Kontrol grubunda nöronal yoğunlukta azalma ve nöronlarda dejeneratif değişiklikler izlendi. Dejenere nöronlar büzülmüş ve asidofilitesi artmış sitoplazmaları, koyu renkli görünüm almış piknotik nükleusları ile ayırt edildi (Şekil 4.6). Bu gruptaki dejenere nöron sayısının Sağlam Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı (p=0.003). Diğer yandan diyabetik gruplarda Diyabet+Noopept, Diyabet+İnsülin ve Diyabet+Noopept+İnsülin gruplarında dejenere nöron sayısında azalma gözlemlendi. Ancak

bu azalmanın Diyabet Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece Diyabet+Noopept grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.015$) (Şekil 4.7) (Tablo 4.11) (Tablo 4.12).



Şekil 4.6. Hipokampusün genel görünümü. A; Kontrol, B; Diyabet Kontrol, C; Noopept Kontrol, D; Diyabet+Noopept, E; Diyabet+İnsülin ve F; Diyabet+Noopept+İnsülin. (x40).

Tablo 4.11. Hipokampüste dejenere nöron sayısı (Aritmetik ortalama \pm Sd).

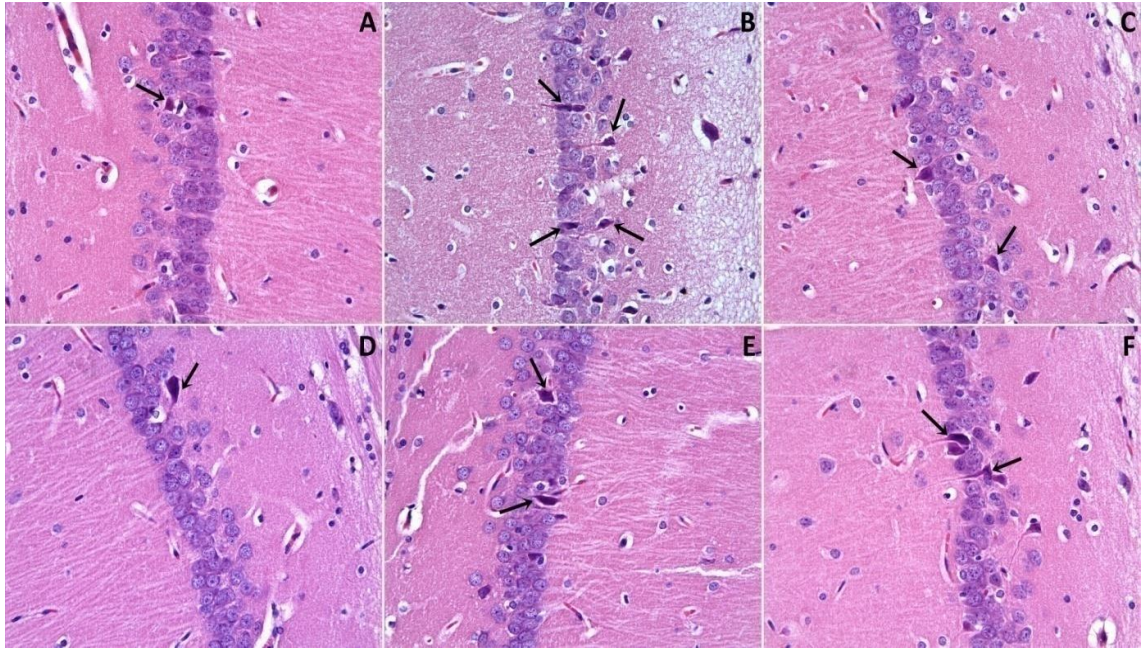
Grup	Dejenere Hücre Sayısı ort \pm Sd
Kontrol	4.15 \pm 3.46
Diyabet Kontrol	13.94 \pm 9.00*
Noopept Kontrol	8.93 \pm 4.01
Diyabet+Noopept	6.09 \pm 2.75
Diyabet+İnsülin	9.74 \pm 5.81
Diyabet+Noopept+İnsülin	10.08 \pm 7.77

* $p=0.03$

Tablo 4.12. Dejenere nöron sayısı yönünden gruplar arası karşılaştırma (p değerleri).

Karşılaştırılan Gruplar	P
Kontrol & Noopept Kontrol	0.126
Diyabet Kontrol & Kontrol*	0.003
Diyabet Kontrol & Diyabet+Noopept*	0.015
Diyabet Kontrol & Diyabet+İnsülin	0.788
Diyabet Kontrol & Diyabet+Noopept+İnsülin	0.905
Diyabet+Noopept & Diyabet+İnsülin	0.488
Diyabet+Noopept & Diyabet+Noopept+İnsülin	0.477
Diyabet+İnsülin & Diyabet+Noopept+İnsülin	1.000

*p ≤ 0.05



Şekil 4.7. Hipokampusün CA1 bölgesinin görünümü. A; Kontrol, B; Diyabet Kontrol, C; Noopept, D; Diyabet+Noopept, E; Diyabet+İnsülin ve F; Diyabet+Noopept+İnsülin. Kontrol grubunda piramidal tabakada yer alan nöronların genel olarak normal morfolojik özelliklere sahip olduğu; Diyabet Kontrol grubunda piramidal tabakanın incelendiği, dejenere nöron sayısının arttığı; Noopept, Diyabet+Noopept, Diyabet+İnsülin ve Diyabet+Noopept+İnsülin gruplarında, piramidal tabakada dejenere nöron sayısının azaldığı izlenmektedir (oklar dejenere nöronlara işaret etmektedir). H-E x40.

4.1.1. Morris Su Labirenti Testi Sonuçları Değerlendirilmesi

4.11.1. Grupların Platformu Bulma Sürelerinin Değerlendirilmesi

Grupların platformu bulma süreleri tabloda olduğu gibi tüm grup ve zamanlar değerlendirildiğinde gruplar arası değişimin farklı olmadığı görüldü. MSL testi birinci gün (deneyin 13. günü) platformu bulma süresinin diğer günlerden uzun olduğu, diğer günlerde sürenin azaldığı, ancak 3 ve 4. günler arasında fark olmadığı tespit edildi (Tablo 4.13). Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi alan diyabetik grupların platformu bulma sürelerinin Diyabet Kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 4.13. Grupların platformu bulma sürelerinin değerlendirilmesi (sn).

Gün	1.gün* (deneyin 13. günü) ort±Sd	4.gün* (deneyin 16. günü) ort±Sd
Kontrol	65,57 ± 13,63	25,99 ± 14,12
Diyabet Kontrol	68,38 ± 19,76	34,06 ± 15,03
Noopept Kontrol	73,23 ± 15,87	19,57 ± 8,17
Diyabet+Noopept	73,22 ± 19,32	21,65 ± 6,16
Diyabet+İnsülin	78,57 ± 15,74	23,15± 15,44
Diyabet+Noopept+İnsülin	76,64 ± 15,25	23,27 ± 7,46

*p ≤ 0.05

4.11.2. Grupların Platformu Bulana Kadar Yüzdükleri Alanın Değerlendirilmesi

Gruplar arası değişimin istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (Tablo 4.14). Birinci (postnatal 41. Gün, deneyin 13. günü) ve ikinci gün yüzülen alanın kendi içlerinde benzer ve diğer günlerden fazla olduğu, diğer günlerde alanın azaldığı, 3 ve 4. günler arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Grupların platformu bulana kadar yüzdükleri alanın değerlendirilmesi (m²).

Grup	1.gün* (deneyin 13. günü) ort±Sd	4.gün* (deneyin 16. günü) ort±Sd
Kontrol	9,44 ± 3,75	5,86 ± 2,49
Diyabet Kontrol	12,26 ± 8,33	4,71 ± 1,98
Noopept Kontrol	12,88 ± 3,26	5,09 ± 1,89
Diyabet+Noopept	12,23 ± 5,17	4,61 ± 2,63
Diyabet+İnsülin	33,40 ± 66,54	4,96 ± 1,68
Diyabet+Noopept+İnsülin	13,57 ± 6,53	5,20 ± 2,45

* p ≤ 0.05

4.11.3. Grupların Yüzme Süreleri Sonlandığında Platforma Olan Mesafelerinin Değerlendirilmesi

Tüm grup ve zamanlar değerlendirildiğinde, gruplar arası değişimin benzer olduğu görüldü (Tablo 4.15). Birinci gün (postnatal 41. Gün, deneyin 13. günü) yüzme sonlandığında platforma olan mesafenin diğer günlerden fazla olduğu, diğer günlerde alanın azaldığı, 2 ve 3. günler ile 3 ve 4. günler arasında fark olmadığı, 2. günün 4. günden fazla olduğu tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da yüzme süreleri sonlandığında noopept kullanan diyabetik grupların platforma olan mesafelerinin daha az olduğu görülmektedir.

Tablo 4.15. Grupların yüzme süreleri sonlandığında platforma olan mesafelerinin değerlendirilmesi (cm).

Grup	1.gün* (deneyin 13. günü) ort±Sd	4.gün* (deneyin 16. günü) ort±Sd
Kontrol	41,03 ± 15,42	13,73 ± 9,21
Diyabet Kontrol	36,85 ± 21,88	11,64 ± 11,30
Noopept Kontrol	37,02 ± 13,76	8,18 ± 1,71
Diyabet+Noopept	46,54 ± 17,10	9,08 ± 4,95
Diyabet+İnsülin	53,40 ± 15,90	9,91 ± 5,02
Diyabet+Noopept+İnsülin	43,90 ± 17,67	7,05 ± 1,742

*p ≤ 0.05

4.11.4. Kayıt Belleğinin (Yüzdürme Testinin Uygulandığı Son Günde Platform Kaldırıldıktan Sonra Platform Kadranında Yüzülen Alanın) Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Son gün deneklerin platform kadranında (NW) yüzme alanları arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 4.16). Beşinci gün (postnatal 45. Gün, deneyin 17. günü) platform kadranında geçirilen süre kayıt belleğinin değerlendirilmesi açısından önemli bir veridir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Kontrol grubundaki sıçanların platformun olduğu kadranda geçirdiği sürenin diğer gruplara göre daha uzun olduğu, buna karşın Diyabet Kontrol grubunun daha kısa süre geçirdiği tespit edilmiştir. Diyabetik gruplar içinde noopept kullanan grupların platform kadranında yüzme süreleri diğer diyabetik gruplardan daha yüksektir.

Tablo 4.16. Platform kaldırıldıktan sonra platform kadranında yüzülen alanın gruplar arasında değerlendirilmesi.

Grup (m ²)	ort ± Sd
Kontrol	17,09 ± 5,30
Diyabet Kontrol	9,63 ± 5,43
Noopept Kontrol	14,91 ± 6,29
Diyabet+Noopept	13,90 ± 6,19
Diyabet+İnsülin	12,68 ± 6,78
Diyabet+Noopept+ İnsülin	13,69 ± 5,30

p > 0.05

4.11.5. Platform Kaldırıldıktan Sonra Yüzme Sonlandırıldığında Platformun Önceki Günlerde Bulunduğu Yere Olan Mesafenin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Son gün deneklerin platforma olan mesafe ölçümünde gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 4.17). Ancak istatistiksel fark olmasa da Diyabet+Noopept+İnsülin grubunun platforma olan uzaklığı diyabetik gruplar arasında en düşüktür.

Tablo 4.17. Platform kaldırıldıktan sonra platformun önceki günlerde bulunduğu yere olan mesafenin gruplar arasında değerlendirilmesi.

Grup (cm)	ort ± Sd
Kontrol	38,26 ± 66,02
Diyabet Kontrol	38,21 ± 75,99
Noopept Kontrol	27,60 ± 60,62
Diyabet+Noopept	39,57 ± 74,32
Diyabet+İnsülin	37,83 ± 76,63
Diyabet+Noopept+İnsülin	26,45 ± 60,49

p > 0.05

5. TARTIŞMA

Çocukluk dönemi kronik hastalıkları arasında sık görülen T1DM önemli komplikasyonlara yol açar. İnsülin eksikliği veya yetmezliği ile karakterize T1DM tedavisinde temel tedavi yöntemi insülin replasmanı olsa da; insülin direnci oluşabilmesi, tedavide istenilen sonucun elde edilememesi, hiperglisemi (özellikle postprandial) ve hipoglisemi atakları ile beraber insülin preparatlarının kullanım zorluğu sıklıkla karşılaşılan sorunlardır (203). Bunların yanısıra pubertal süreçte, döneme özgü hormonal ve psikososyal dalgalanmalar nedeni ile tedavi uyumsuzluklarının sık yaşanması ve bu dönemde artan insülin direncine bağlı olarak insülin dozu ayarlanması ciddi sorunlar oluşturabilmektedir. Pubertal dönemde yüksek doz insülin kullanımı gerekliliği kısa ve uzun dönemde komplikasyonlara neden olabilmektedir. Kısa dönemli komplikasyonlar arasında en önemlisi tüm profesyonel ve multidisipliner yaklaşımlara rağmen engellenemeyen şiddetli hipoglisemi ataklarıdır (125). T1DM tedavisi yetersizliğine bağlı kronik komplikasyonlar retinopati, nefropati, periferik ve otonomik nöropatidir (111). Yüksek doz insülin kullanımı ise gonadlarda insülin ve IGF-1 reseptörlerinin aşırı stimülasyonu ile steroid sekresyonu artışına neden olarak (209) uzun dönemde hiperandrojenizm, polikistik over sendromu gibi farklı komplikasyonların oluşmasına yol açar (198, 209). Hastalığın kronik olması ve komplikasyon görülme ihtimalinin yüksekliği, çocukluk- pubertal dönem DM bireylerin ailelerinin % 50'ye varan oranlarda (çoğunlukla doktor kontrolünde olmayan) alternatif tedavilere yönelmelerine neden olmaktadır (227). Tedaviye rağmen komplikasyonların görülmesi, kontrolsüz tedavi seçeneklerine yönelmesi ve pubertal dönemde yüksek doz insülin kullanımı gerekliliği T1DM tedavisinde insülin ile kullanılacak alternatif tedavi protokolleri arayışı doğurmaktadır. T1DM tedavisinde etkinlikleri araştırılan maddelerin önemli bir bölümünü T2DM tedavisinde de kullanılan; metformin, tiazolinedionlar, pramlintid, akarboz, SGLT-2 inhibitörleri, inkretin-temelli ilaçlar, pentoksifilin, topiramid gibi kimyasallar oluşturmaktadır. Bu ilaçların yanısıra Ginkgo Biloba, tarçın ve palmitoleik asit gibi tabii maddeler üzerinde de yaygın çalışmalar yapılmaktadır (228-234).

Ostrovskaya ve ark.'nın (2013) erişkin sıçanlarda DM ile noopept etkileşimini çalıştıkları 6 haftalık çalışmada noopeptin T1DM'de kan glukoz seviyeleri ve ağırlık değişiklikleri üzerine antidiyabetik etkisi olduğu tespit edilmiştir (8). Bu özellikleri asıl kullanım alanı kognitif fonksiyon düzenlemesi olan noopepti, DM tedavisi için insülin ile

beraber kullanılabilir bir alternatif yapmaktadır (7, 214). Yaptığımız literatür taramalarında pubertal dönem T1DM’de noopeptin etkinliği ile ilgili şimdiye kadar yapılmış bir araştırmaya ulaşamadık. Bu nedenle çalışmamızda noopeptin puberte ve pubertal dönem T1DM ile etkileşimini araştırmayı hedefledik. Bu amaçla streptozotosin ile DM modeli oluşturulan prepubertal sıçanlarda noopeptin, tek başına ve insülin tedavisi ile birlikte; i) kan glukoz regulasyonu ve insülin direnci üzerine, ii) pubertal zamanlama ve vücut ağırlığı üzerine, iii) pubertal sürecin belirleyici hormonları olan; hipotalamus dokusu kisspeptin (Kp), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) aktiviteleri ile serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) seviyeleri üzerine, iv) kognitif fonksiyon ve nöronal rejenerasyonda önemli faktörler olan hipokampal nöronal büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) seviyelerine, v) kognitif fonksiyonlar üzerinde olan etkilerini araştırdık.

Noopeptin T1DM Modelinde Kan Glukoz Seviyesi Üzerine Etkisi

T1DM tedavisinin ana amacı ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinin temel yöntemi kan glukoz seviyesi düzenlenmesidir. Çalışmamızda STZ ile diyabet modeli oluşturulan ve noopept uygulanan sıçan gruplarında kan glukoz seviyelerinin diyabet kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterildi. Sadece insülin verilen grubun kan glukoz seviyelerinin diyabet kontrol grubuna göre farklı olmadığı tespit edildi. Yapılan çalışmalarda erişkin sıçanlarda insülin kullanımının kan glukoz seviyelerini anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (219, 235). Araştırmamızda kullandığımız ‘insülin detemir’ (Levemir flexpen) dozunu referans araştırmalara göre düzenledik (219). Çalışmamızda sadece insülin kullanan diyabetik grupta anlamlı bir düşüş olmamasının nedeninin pubertal döneme özgü yüksek doz insülin kullanım gerekliliğinden (125) kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Noopept kullanan diyabetik sıçanlarda glukoz seviyelerinde anlamlı düşüş olması Ostrovskaya ve ark.’nın çalışması ile uyumludur (8). Bu sonuç noopeptin kan glukoz seviyesi düzenlenmesinde sadece insülin kullanımına göre daha etkili olabileceğini göstermektedir ancak bu konuda daha geniş araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Noopeptin T1DM Modelinde İnsülin Seviyesi ve Direnci Üzerine Etkisi

İnsülin direnci T1DM hastalarının ortalama %20’sinde karşılaşılan ve mekanizması tam olarak anlaşılammış bir sorundur (203, 236). Pubertal dönem T1DM hastalarında insülin direnci artışı, GH ve IGF-1 seviyelerine bağlı olarak daha yüksek boyutlardadır (5, 195). İnsülin direncinin yanısıra pubertal hormon değişikliklerine bağlı azalmış insülin duyarlılığı da serum insülin seviyelerinde artışa neden olmaktadır (5, 98,

237). Çalışmalarda insülin duyarlılığı artışının kronik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (238). Bu nedenlerden dolayı T1DM tedavisinde temel amaçlardan biri de insülin direnci oluşumunu azaltmaktır (239). Oysa özellikle pubertal dönemde insülin, zamanla duyarlılığın azalmasına ve direncin artmasına neden olduğundan kullanılan insülin dozu arttırılmak durumunda kalmaktadır (5). Yaptığımız çalışmada insülin seviyeleri ve insülin direnci değerlendirildiğinde; aynı anda noopept ve insülin verilen diyabetik sıçanlarda serum insülin seviyelerinin diyabet kontrol grubuna göre azaldığı, noopept ile insülin verilen grubun insülin direncinin de insülin kullanan diyabetik gruba göre düşük olduğu tespit edildi. Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; sadece noopept veya insülin verilen gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi. Ancak noopept kullanan diyabetik grupların insülin direncinin birbirine benzer şekilde düşük olduğu, yalnız insülin kullanan diyabetik grup ile diyabet kontrol grubu sonuçlarının da kendi aralarında benzer olduğu görüldü. STZ ile oluşturulan T1DM insülin direnci çalışmalarında kullanılan bir modeldir (236, 240). Araştırmamızda diyabet kontrol grubu insülin direncinin diğer gruplardan yüksek olması bahsettiğimiz çalışmalarla benzerlik göstermektedir (236, 240). Noopept ve insülinin beraber uygulandığı sıçanlarda, serum insülin seviyelerinin diyabet kontrol grubuna göre azalması, bunun yanısıra aynı dozda insülin kullanılmasına rağmen insülin direncinin de sadece insülin kullanan diyabetik gruba göre düşük olması, insülin ile birlikte noopept kullanımının insülin direnci ve dirence bağlı artan serum insülin seviyelerinin düzenlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Noopeptin T1DM Modelinde Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkisi

Pubertal dönem T1DM tedavisinde etkinliği çalışılan maddelerin glukoz regülasyonu, insülin seviyeleri ve insülin direnci dışında, ağırlık artışı ile vücut kitle indeksi (VKİ) üzerine etkileri de yaygın olarak araştırılan bir konudur. Araştırmamızda grup içi ve zamanlar arası ağırlık farkına baktığımızda gruplardaki ağırlık artışının diyabet kontrol grubuna göre sadece insülin kullanan diyabet grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Diyabetik gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde yalnız insülin uygulanan diyabetik sıçanlarda insülin direnci ile birlikte ağırlık artışının da diğer diyabetik gruplardan yüksek olduğu, noopept verilen diyabetik gruplarda ise sadece insülin verilen diyabetik gruba göre ağırlık artışının daha az olduğu saptandı. Bu konuda Zafar ve ark.'ı yaptıkları bir çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda insülin detemir ve insülin glargine kullanımının ağırlık artışına etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında insülin detemir uygulanan sıçanlarda ağırlık artışının, insülin glargine

kullanımına göre daha az olsa da, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yaptığımız araştırmanın sonuçları Zafar ve ark.'nın çalışması ile uyumludur. Araştırmamızda noopept uygulanan diyabetik gruplarda ağırlık artışının insülin uygulanan gruptan düşük olması, noopeptin pubertal T1DM tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Pubertal dönem T1DM konusunda yapılan çalışmalarda, T1DM adolesan kızlarda VKİ yüksekliğinin, insülin direnci ve metabolik sendrom riskini arttırdığı (241), pubertal süreç hormonal değişiklikleri ile VKİ yüksekliğinin adolesan dönemde DM semptomlarına neden olabildiği gösterilmiştir (241-242). Prospektif bir çalışmada erken menarşın ileri dönemde özellikle T2DM ihtimalini arttırdığı, bu durumun temel olarak adolesan ve erişkin dönem VKİ yüksekliği ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (243).

T1DM kilo kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Ancak T1DM hastaları VKİ'lerinin 1990'lı yıllarda yoğunlaşan 'Diyabet ve Komplikasyonlarını Kontrol Çalışmaları (Diabetes Control and Complications Trial -DCCT)' sonrası arttığı, günümüzde T1DM hastalarının % 50'ye yakın bir bölümünün kilolu ve obez kategorilerinde olduğu rapor edilmektedir (130, 244). Yüksek doz insülin kullanılan ve sıkı glukoz denetimi yapılan gençlerde kilo artışının üç kat fazla olduğu bildirilmiştir (244). T1DM hastalarında yaygın olarak görülen kilo artışının temel nedeni olarak yüksek doz insülin kullanımına bağlı olarak oluşan insülin direnci ve direncin getirdiği daha yüksek doz insülin kullanımı gerekliliğinin oluşturduğu kısır döngü kabul edilmektedir (130). Araştırmalarda pubertal dönem T1DM hastalarında da VKİ'nin yaşlarına göre (kızlarda daha belirgin olmak üzere) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun pubertal dönem T1DM'de özellikle insülin, IGF-1 ve GH'da görülen hormonal değişiklikler ve insülin tedavisi etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir (5, 202, 245). Bu açıdan noopept kullanımının T1DM pubertal sıçanlarda ağırlık artışının düzenlenmesinde etkin olabileceği sonucu önemlidir.

DM hastalığının prognoz ve tedavisi etkinliğinin belirlenmesinde son üç aylık kan glukoz seviyesi belirteci olan glikolize hemoglobin (HbA1C) sıklıkla kullanılır (203, 246-248). Çalışmamız prepubertal 28 günlük sıçanlarda yapıldığından ve deney sonlandığında sıçanlar 46 günlük olduklarından, bunun yanısıra laboratuvar imkanlarının kısıtlılığından dolayı araştırmamızda HbA1C düzeylerini belirleyemedik. Ancak elde ettiğimiz diğer bulguların sonuçlarını literatürdeki HbA1C araştırmaları ile kıyaslamamızın çalışmamız açısından anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

Noopeptin T1DM Tedavisinde Etkinliği

Günümüzde pubertal dönem T1DM’de insülin ile beraber kullanılan en yaygın alternatiflerden biri metformindir (125, 203). Yapılan deneysel çalışmalarda insülin ile metformin kullanımının antihiperглиsemik etkisi olduğu ve diyabetik komplikasyonların daha az görülmesini sağladığı, ayrıca insülin reseptör sayısını arttırdığı gösterilmiştir (249-251). Bu konuda kilolu/obez T1DM genç hastalarında yapılan dokuz aylık bir çalışmada insülin ile metformin kullanımının; açlık kan glukozu, günlük kullanılan insülin dozu ve vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı, ancak HbA1C seviyelerinde düşüş sağladığı sonucuna ulaşılmıştır (252). Metformin kullanımının deney hayvanları ve insanlarda insülin duyarlılığını artırıcı etkisi gösterilmiştir (203, 253). Garg’ın T1DM tedavisinde insülin-dışı tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek için yaptığı derleme çalışmasında ise; yedi çalışmadan altısında kullanılan insülin dozu azaltılmasında, altı çalışmadan üçünde toplam vücut ağırlığının 1.7 ile 6 kg arasında azalmasında olumlu etkileri olurken HbA1C üzerinde etkisi görülmediği rapor edilmiştir (203). Bu derlemede ulaşılan sonuçların aksine on yıl süreçli geniş kapsamlı bir çalışmada insülin ile metformin kullanımının ilk dönemde günlük kullanılan insülin dozu ve VKİ’de bir miktar düşüş sağladığı tespit edilmişse de, uzun dönemde bu tedavi protokolünün HbA1C, günlük kullanılan insülin dozu ve VKİ’de anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır (248). Aynı şekilde Konrad ve ark.’nın (2015) Almanya ile Avusturya’da 384 merkezde 21 yaş altı 58.012 T1DM hastasını tarayarak insülin ile beraber sadece metformin kullanan beşyüzyirmibeş (n=525) hastayı dahil ettikleri kapsamlı bir çalışmada da bu tedavi protokolünün HbA1C seviyeleri ve tedavide kullanılan insülin dozu üzerinde etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (241). Bu çalışmada insülin ve metforminin beraber kullanıldığı adolesan T1DM hasta grubunda çoğunluğun VKİ’si yüksek olup diğer adolesanlardan daha yüksek doz insülin kullanan kızlardan oluştuğu, bu tedavi protokolünün VKİ düşürülmesinde önemsiz bir etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (241). Benzer şekilde adolesanlar üzerinde yapılan iki güncel çalışmadan birinde, metforminin açlık kan glukozu, HbA1C ve tedavide ihtiyaç duyulan insülin dozunu düşürdüğu gösterilmişken diğer çalışmada ise benzer bulgulardan farklı olarak günlük insülin ihtiyacında değişme görülmemiş, ancak insülin duyarlılığının arttığı rapor edilmiştir (246-247). Her iki çalışmada da VKİ üzerinde herhangi bir etki tespit edilmemiştir (246-247). Setoodeh ve ark.’ları da 10-17 yaş arası yirmidokuz (n=29) T1DM hastasını dahil ettikleri araştırmada metformin kullanımının HbA1C ve günlük insülin dozunun azaltılmasında etkili olduğu sonucuna ulaşırken vücut ağırlığı ve

VKİ'nin ise yükselmesine neden olduğunu göstermişlerdir (246). Bu sonuçlar değerlendirilecek olursa metformin kullanımının; glukoz regülasyonu, HbA1C, insülin-insülin direnci üzerinde tedaviye yönelik olumlu etkileri olduğunu söyleyebiliriz. Ancak özellikle T1DM pubertal döneme yönelik glukoz düzenlemesi, insülin-insülin direnci ile ağırlık değişiklikleri, VKİ konularında deneysel-klinik çalışma ve denek sayılarının az olması nedeni ile daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Metformin dışında DM tedavisi protokollerinde etkinlikleri araştırılan tiazolidinedionlar, pramlintid, GLP-1 analogları, pegvisomant'ın kan glukoz seviyesi düzenlenmesi, insülin direnci ve duyarlılığı üzerinde olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (130).

İnsülin duyarlılığı artırıcı etkisi olan tiazolidinedion grubu ilaçlardan pioglitazonun T1DM etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda, özellikle vücut ağırlığı yüksek hastalarda glisemik kontrolde etkili olduğu, bunun yanısıra genel olarak HbA1C seviyelerinde anlamlı düşüşler sağladığı ancak günlük insülin ihtiyacı ve ağırlıkta istatistiksel bir etki oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır (247). Aksine pubertal döneme ait bir çalışmada insülin ile beraber kullanımının kilo artışına neden olduğu (247, 254) tespit edilmiştir. Yine adolesan döneme ait farklı bir çalışmada ise Stone ve ark.'ı (2008) yaş ortalaması 13.6 ± 1.8 olan normal VKİ indeksli T1DM hastası adolesanda yaptıkları araştırmada, roziglitazonun HbA1C üzerinde etkisi olmadığını ancak günlük kullanılan insülin dozunda azalma sağladığı (255) göstermişlerdir. Tiazolinedion grubu ilaçların etkinliği ile ilgili alınmış sonuçlar, bu maddelerin etkinliğinin VKİ ve insülin direnci oranına bağlı olarak farklı pubertal dönemlerde değişebildiğini düşündürmektedir. Bunun yanısıra tiazolinedion grubu ilaçların VKİ artırıcı etkilerinin olması ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabildiklerine dair çalışmalar bulunması T1DM tedavisinde kullanımlarını kısıtlayıcı bir faktördür (130).

Gastrointestinal besin emilim modülatörlerinden α -glukosidaz inhibitörü akarboz, ince bağırsakta α -glukosidaz enzimini bloke ederek disakkaritlerin monosakkaritlere parçalanmasını engeller (130). Literatür taramasında akarbozun pubertal dönem etkinliği ile ilgili herhangi bir çalışmaya ulaşamadık. Deneysel çalışmalarda akarbozun kan glukoz seviyesi ile insülin direncini düşürücü ve T1DM'ye bağlı ağırlık kaybını engelleyici etkisi gösterilmiştir (256-257). Bu etkilere benzer şekilde, Ziaee ve ark.'nın yaş ortalamaları 19.31 ± 1.25 olan T1DM hastaları ile yaptıkları güncel bir çalışmada da akarbozun insülin ile beraber kullanıldığında postprandial glukoz

seviyeleri ve günlük kullanılan insülin dozunda anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir (258). Bu sonuç Schechter ve Reutrakul'un yaptığı derleme çalışmasında akarbozun farklı çalışmalarda postprandial kan glukoz seviyelerini düşürdüğüne gösterilmesi ile uyumludur (130, 203). Akarboz kullanımının T2DM hastalarında açlık kan glukozu ve vücut ağırlığı ile VKİ düşürülmesinde etkili olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (259-260). Akarbozun pubertal T1DM etkinliğinin anlaşılması için; insülin seviyeleri ile insülin direnci ve VKİ üzerine etkinliği konusunda kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Pramlintid, β hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanan amilinin sentetik formudur (130). Pramlintidin insülinden bağımsız olarak glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) etkisini arttırdığı rapor edilmiştir (261). Riddle ve ark.'nın T1DM hastalarında pramlintid ile yaptıkları çalışmada insülin ile beraber kullanımının üç saatlik postprandial glukoz seviyelerinde geçici olumlu etkiler gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (262). Qiao ve ark.'nın yaptıkları meta-analiz çalışmasında pramlintidin postprandial glisemik kontrol, HbA1C, günlük insülin ihtiyacı ve VKİ üzerinde olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (130, 263). Pramlintid kullanımının obez hastalarda anlamlı kilo kaybı sağlaması tercih edilirliliğini arttırırken, yüksek oranda hipoglisemi atakları gözlenmesi, gastrointestinal yan etkilerinin çokluğu ve günde birden fazla enjeksiyon gerekliliği tedavide kısıtlayıcı faktörler olarak görülmektedir (130, 263-265).

SGLT-2 inhibitörleri (ipragliflozin, remogliflozin, dapagliflozin...), renal tübül ve intestinal glukoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek insülinde bağımsız bir şekilde kan glukoz seviyesini düşürebilen ilaçlardır (125, 130). Cheng ve ark.'nın farelerde yaptıkları bir çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin T1DM'de hipoglisemi ve kilo alımı riski olmaksızın kan glukoz seviyesi düşürücü etkisi rapor edilmiş, β hücreleri üzerinde koruyucu ve günlük kullanılan insülin dozu üzerinde düşürücü etkisi olduğu gösterilmiştir (266). Diyabetik ketoasidoz riski artışı bu ilaçların kullanımını kısıtlayabilecek önemli bir faktördür (130, 247).

T1DM tedavisinde etkinliği araştırılan maddelerin büyük bölümünü T2DM tedavisi ilaçları oluştururken farklı gruplardaki terapötik maddelerin etkinliği ile ilgili de çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda yaygın olarak çalışılan maddelerden biri topiramattır. Antiepileptik ilaç olarak kullanılan topiramatin T1DM bireylerde glukoz regülasyonu üzerinde düzenleyici etkileri görülmüştür. Bu konu üzerinde sıçan ve insanlarda yapılan çalışmalarda, insülin ile kullanıldığında daha etkin olmak üzere, serum glukoz seviyelerinde önemli bir azalma ve insülin düzeylerinde artış oluşturduğu, ağırlık kaybı sağladığı saptanmıştır (229-230). Topiramatin yanısıra geleneksel Çin tıbbında

yaygın olarak kullanılan susam, kırmızı ginseng, yeşil çay, kabak suyu, kokulu mührüsüleyman, fesleğen, Gingko Biloba gibi bitkilerin başta antihiperglisemik etki olmak üzere antidiyabetik özellikleri olduğu rapor edilmiştir (267-269). Ancak bu bitkilerin özellikle T1DM ve puberte etkileşimleri ile ilgili çalışmalar yapılması gerekmektedir.

İnkretin-temelli maddeler glukoz bağımlı insülin salgılanması sonrası gastrointestinal sistemde salgılanan hormonlar aracılığı ile glukagon salgılanımını azaltarak etkinlik gösterir. DM tedavisinde inkretin-temelli maddelerden, dipeptidil-peptidaz IV (DPP-4), uzun etkili DPP-4-dirençli GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) analoglarının kullanımları giderek yaygınlaşmaktadır (119, 125). DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 analogları ile yapılan çalışmalarda; kan glukoz seviyeleri, HbA1C, insülin seviyeleri ve insülin direnci ile kilo kaybı ve/veya kilo alımının engellenmesi konusunda T1DM tedavisine yönelik genel olarak olumlu sonuçlar alındığı rapor edilmiştir (130, 247). Wang ve ark.'nın yaptığı (2018) güncel bir meta-analizde DPP-4 inhibitörlerinin insülin ile kullanımının, insülin monoterapisine göre postprandial glukoz seviyeleri ve günlük insülin dozunda azalma sağladığı bildirilmiştir (270). Torres-Santiago ve ark.'ları, bir çalışmada oral glutaminin (GLP-1 agonist) T1DM adolesanlarda insülin duyarlılığı üzerine etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada, glutaminin kan glukoz seviyelerini düşürse de sonrasında hipoglisemi ihtimalinde artış olduğu, bunun yanısıra insülin duyarlılığında değişiklik oluşmadığı tespit edilmiştir (271). Kelly ve ark.'nın VKİ'si 35'in üzerinde olan adolesanlarla yaptıkları çalışmada GLP-1 agonistlerinden Exenatide'in vücut ağırlığını anlamlı derecede azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (272). Aynı şekilde Nathan ve ark.'ları ortalama yaşı 14.3 ± 2.2 olan aşırı obez hastalarda Exenatide'in etkilerini araştırdıkları çalışmada, VKİ'de anlamlı azalma tespit ederken açlık kan glukozu ile insülin seviyeleri üzerinde herhangi bir değişiklik tespit etmemişlerdir (273). İnkretin-temelli ilaçların T1DM tedavisindeki bu olumlu etkileri T1DM tedavi protokollerinde kullanmak için uygun olduklarını düşündürmektedir. Ostrovskaya ve ark.'ları, pankreas β hücrelerinin nöronal hücrelere benzerlikleri nedeni ile, noopeptin nöronal dejenerasyonu engelleyici etkilerinin β hücrelerinde de koruyucu olabileceğini düşünmüşlerdir. Noopeptin β hücrelerindeki etkisi ve inkretin-temelli aktivitesini araştırmak için 2014 yılında yaptıkları iki ayrı çalışmada diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda inkretin sistemi parametrelerini normalize ettiğini göstermişlerdir (211, 217). Bu çalışmalarda noopeptin nöronal dejenerasyonu engelleyici etkisinin β hücresi dejenerasyonunu engellemek yolu

ile etki ettiği, kullanımının inkretin etkisi oluşturduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (211, 217). Yukarıda da anlatıldığı gibi DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri araştırmalarında serum glukoz seviyeleri ile insülin duyarlılığı konularında uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Ancak inkretin-temelli ilaçların T1DM tedavisinde genel olarak olumlu sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu nedenden dolayı inkretin-temelli ilaçların T1DM etkileşimi ve noopeptin bu konudaki rolünün daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

Araştırmamızda noopeptin; kan glukoz regülasyonu, insülin seviyeleri, insülin direnci ve ağırlık artışı bulgularında, insülin ile birlikte kullanılmasının yanısıra tek başına kullanımının yalnız insülin kullanımına göre daha iyi neticeler vermesi T1DM’de kullanılabilirliğini destekleyen olumlu bir sonuçtur. Bu bulgular inkretin etkisi de gösterilmiş bir madde olarak noopeptin insülin ile birlikte oral yolla da kullanılabilir bir terapötik olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca noopeptin kullanılan diyabetik sıçanlarda diyabet kontrol ve yalnız insülin verilen gruplara göre ağırlık artışının daha az olması noopeptin adolesan dönem T1DM’de VKİ kontrolünde kullanılabilir uygun bir madde yapmaktadır. Ancak noopeptin inkretin etkisi ve serum insülin seviyeleri ile insülin direnci üzerine etkileri konusunda daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Noopeptin T1DM Modelinde HPG Aksı ve Pubertal Süreç Üzerine Etkisi

T1DM hastalarında insülin tedavisine rağmen pubertal sürecin gecikebildiği bilinmektedir (202). Pubertal süreç pulsatil GnRH salgılanması sonrası hormonal olarak hipotalamopitüiter aksın etkinleşmesi ile başlar. Ergenlik ağında Kp ve reseptörlerinin hipotalamik seviyelerinin artışı, Kp’nin pubertal nöroendokrin süreçte önemli etkileri olduğunu göstermektedir (63).

Araştırmamızda hipotalamik nöronlarda immünohistokimyasal yöntem ile tüm gruplarda Kp ekspresyonu gösterilmesine rağmen gruplar arasında fark bulunmadı. STZ ile oluşturulan diyabet modelinde Kp infüzyonunun GnRH ve LH salgılanmasında olumlu etkileri olup pubertal süreci normalize ettiği rapor edilmiştir (71). Kp ile ilgili yapılan bir araştırmada Kp’nin nanomolar düzeyde konsantrasyonlarının glukoz bağımlı insülin sekresyonunu baskılamak, mikromolar konsantrasyonlarının glukoz bağımlı insülin sekresyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir (63). Aynı derlemede T2DM hastalarının karaciğer Kp ekspresyonlarının tedaviden (insülin veya metformin) bağımsız olarak değişken olduğu, bu hastaların karaciğer biyopsilerinde Kp üretiminin kontrol gruplarına göre daha çok olduğunun tespit edildiği ve buna bağlı olarak dolaşımdaki Kp konsantrasyonlarının kontrol gruplarına göre yüksek olduğu rapor edilmiştir (63). Güncel

bir çalışmada Oride ve ark.'ları (2017) GLP-1'in fetal sıçan beyni nöronal hücreleri ve hipotalamik hücre dizilerinde Kp mRNA ekspresyonunu arttırdığını, GnRH ekspresyonunda ise direk olarak etkili olmasa da Kp üzerinden dolaylı olarak artış sağladığını göstermişlerdir (274). Ancak Kp-Kp reseptörü aktivitesinin pankreas β -hücrelerinde inkretin etkisine karşı dirence neden olduğu düşünülmektedir. Kp'nin pankreas adacıklarında exendin-4 (GLP-1 reseptör aktivatörü) ile doz bağımlı olarak oluşan glukoz bağımlı insülin sekresyonu ve cAMP üretimini inhibe ettiğinin gösterilmesi bu bulguyu desteklemektedir (63). Bu sonuçlar Kp'nin pubertede daha çok artan insülin direnci üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir ve diyabet tedavisinde 'Kp antagonisti' kullanımı sorgulanmaktadır (69). T2DM hastalarında dolaşımdaki Kp seviyelerinin arttığı gösterilmişse de yaptığımız literatür taramasında, T1DM ile Kp etkileşimi ve bu etkileşimin pubertal dönemde nasıl olduğu konusunda herhangi bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda gruplar arası Kp seviyeleri arasında fark bulunmaması; Kp'nin pubertal seviyelerinin STZ ile oluşturulan diyabet modelinde pubertal T1DM'de anlamlı olarak değişmediği şeklinde yorumlanabileceği gibi, yukarıda T2DM'de görüldüğünü açıkladığımız Kp-insülin-inkretin etkisine karşı direnç oluşumuna neden olan mekanizmanın T1DM'de Kp ekspresyonu üzerine etki ettiği düşünülebilir. Araştırmamızda uyguladığımız STZ ile oluşturulan diyabet modelinde uygulama şekil ve dozumuz T1DM modeli oluşturmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Çalışmamızın sonunda serum insülin ve insülin direnci ölçümlerimizde diyabet kontrol grubunda da insülin salgılanması olduğunu tespit ettik. Bu sonuç oluşturduğumuz modelde insülin salgılanımının bir miktar da olsa devam ettiğini göstermektedir ve pubertal T1DM hastalarının çoğunluğunda görülen bazal insülin salgılanması durumu ile uyumludur (275). Ayrıca pubertal T1DM'de oluşan insülin direnci artışı bu dönem hastalarının T2DM özellikleri görülmesine neden olmaktadır. Bu açıdan kullandığımız diyabet modelinin pubertal dönemi çalışmak için uygun olduğunu ve pubertal dönemde Kp-insülin-inkretin etkisi oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Bu noktada kontrol ve tedavi gruplarında pubertal sürece bağlı Kp artışı görülürken, tedavi uygulanmayan diyabetik grupta ise insülin direnci ile ilişkili Kp yüksekliği söz konusu olabilir. Literatürde T1DM ve pubertal dönem ile ilgili, Kp-insülin-inkretin etkisine karşı direnç oluşumuna neden olan mekanizma konusunda yapılmış araştırma bulunmaması sonuçlarımızı değerlendirmemizi sınırlamaktadır. Bu konudaki mekanizmayı aydınlatmak için pubertal dönem T1DM'de; beyin ve pankreasta Kp ekspresyonunun, serum Kp seviyelerinin, pankreas β hücreleri ile Kp etkileşiminin ve

saydığımız bu konuların birbirleri ile etkileşiminin sadece Kp protein seviyesinde değil reseptör ve mRNA düzeyinde gelişmiş moleküler mekanizmalar ile araştırılması gerekmektedir. Pubertal dönem T1DM’de hipotalamik Kp ekspresyonu ile serum Kp seviyeleri ve pankreatik β hücreleri ile Kp etkileşiminin diyabet prognozu üzerine etkileri konusunda araştırmalar yapılması pubertede bütüncül bir rol oynayan Kp’nin pubertal T1DM’deki etkinliğinin anlaşılması açısından önemli olacaktır (63).

GnRH salgılanma mekanizmasında, Kp’nin yanısıra insülinin de önemli rol aldığı bilinmektedir (165). Akut ve/veya kronik hipo ve/veya hiperinsülineminin GnRH salgılanımını bozduğu (165), diyabette artmış AGE üretiminin GnRH sentezini olumsuz yönde etkileyerek puberteyi geciktirdiği gösterilmiştir (276). Çalışmamızda hipotalamik nöronlarda GnRH immunreaktivitesi ve serumdan ELİSA yöntemi ile tespit edilen FSH ve LH seviyelerinde kontrol ve diyabet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise insülin ve noopeptin beraber verildiği diyabetik grupta GnRH immunreaktivitesinin yalnız noopept verilen diyabetik gruba göre daha düşük olduğu görüldü. Ballester ve Nasrolahi’nin erişkin sıçanlarda STZ ile diyabet oluşturdukları uzun süreli çalışmalarda serum LH, FSH ve testosteron seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir (277-278). Prepubertal ve postpubertal sıçanlarda diyabetin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, diyabetin hipofiz ve testis bezleri üzerindeki etkilerinin sekiz ay gibi uzun bir dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (279). Bunun yanısıra T1DM’de gonadal steroid seviyeleri ile ilgili bir çalışmada Nishimura ve ark.’ları T1DM hastası pubertal dönem erkek çocuklarda FSH oranlarının sağlıklı kontrol grubu ile benzer, LH konsantrasyonlarının benzer veya düşük olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (280). Benzer bir şekilde Chandel ve ark.’ları da T1DM erkek hastalarda yaptıkları çalışmada serum gonadotropin ve testosteron seviyelerinin kontrol grubuna benzer olduğunu tespit etmişlerdir (281). Çalışmamızda gruplar arasında FSH ve LH seviyeleri arasında fark bulunmaması Nishimura ve Chandel’in sonuçları ile uyumludur. Bu durumun yanısıra, çalışmamızı sonlandırdığımız postnatal kırkaltıncı günde diyabet kontrol grubundaki on sıçandan yedisinin, insülin kullanan diyabetik gruptaki on sıçandan ikisinin halen puberteye girmemiş olmasının da aldığımız sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamız öncesi yaptığımız literatür taramalarında sıçanlarda yaygın olarak puberteye girme zamanlamasının 41 ± 1 gün olduğu bilgisine ulaştık (218). Ancak üniversitemiz Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi’nde yaptığımız ön çalışmada sıçanların puberteye girme zamanlamasının 45 ± 1 gün olduğunu tespit ederek araştırmamızı buna göre planladık.

Çalışmamız sonlandığında diyabet kontrol grubunda puberteye girme oranının düşük olması HPG aksı hormonları ile ilgili sonuçlarımızı etkileyen önemli bir faktör olabilir. Bu açıdan sıçanların herbirinde deney sonlandırma tarihinin puberteye girişleri saptandıktan sonraki gün olarak belirlenmesi, HPG aks hormonlarının daha net olarak değerlendirilebilmesini sağlayabilir.

T1DM ve HPG aksı konusunda yapılan hayvan ve insan çalışmalarında diyabette salgılanımları azalan gonadotropin ve gonadal steroid düzeylerinin insülin tedavisi ile arttığı gösterilmiştir (77, 282). Çalışma protokolümüz sonrasında GnRH immünreaktivitesinin sadece noopept verilen diyabetik grupta noopept ve insülin verilen diyabetik gruptan yüksek olduğu saptandı. İstatistiksel bir fark tespit edilmese de noopept ve insülinin beraber uygulandığı grubun FSH seviyelerinin diğer gruplardan göreceli olarak kontrol grubuna, sadece insülin verilen grup FSH sonuçlarının ise diyabet kontrol grubuna yakın olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu sonuçlar noopeptin tek başına ve insülin ile birlikte kullanımının HPG aksında olumlu etkiler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

T1DM’de etkinliği araştırılan maddelerin HPG aksı üzerine etkilerine bakacak olursak; Bertoldo ve ark.’ları metforminin T1DM’de etkinliği ve HPG aksı üzerinde etkisini inceledikleri çalışmalarında yetişkinlerde metformin kullanımının hipotalamusta özellikle iştah düzenlenmesinden sorumlu AMPK aktivitesini azalttığını ve GnRH salgılanımının AMPK ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir, bu durumun LH salgılanımını düşürdüğü rapor edilmiştir (283). Benzer şekilde Tosca ve ark.’ları metforminin sıçanlarda özellikle LH olmak üzere GnRH ve FSH β altbirimi ekspresyonunun azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Bu sonucun metformin kullanımının erken pubertede testosteron seviyelerini ve PCOS tedavisinde LH seviyelerini azaltıcı etkilerinin görüldüğü çalışmalar ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir (284). Farklı bir araştırmada hiperandrojenizm bulguları olan T1DM adolesan kızlarda insülin ile metformin uygulamasının serum androjen seviyelerini düşürdüğü gösterilmişse de hirsütizm, ovulasyon ve metabolik kontrol gibi klinik parametrelerde düzelme oluşmamıştır (285). İncretin-temelli maddelerin gonadal steroid sentezine etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda Nishiyama ve ark.’nın (2018) yaptığı güncel bir çalışmada GIP ve GLP-1’in sıçan granüloza hücrelerinde FSH’ya bağlı olarak salgılanan progesteron sentezini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu etki inkretin-temelli maddelerin, PCOS gibi gonadal steroid bozukluğu görülen hastalıklarda kullanılabilirliğini düşündürmektedir (286). D-galaktoz ile yaşlanma modeli oluşturulan farelerde; testis ağırlığı, testis volümü ve sperm sayısında azalma ile FSH ve LH

seviyelerinde yükselme gözlenmişken, inkretin-temelli Exendin-4 (GLP-1 agonisti) kullanımı ile bu parametrelerin düzeldiği, FSH ve LH seviyeleri düşerken serum testosteron seviyelerinin yükseldiği sonucuna ulaşılmıştır (287).

Yaptığımız çalışmada deney sonlandırıldığı gün, puberteye giriş zamanları gruplar arasında kıyaslandığında; diyabet kontrol grubunda yedi, sadece insülin verilen diyabetik grupta ise iki sıçanın puberteye girmediği tespit edildi. Puberteye giren sıçanlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi, ancak diyabet kontrol grubunda puberteye girme oranının diğer gruplara göre düşük olduğu saptandı. Araştırmamızdaki sonuçlar diyabette insülin tedavisine rağmen puberte gecikmesi olduğuna dair hayvan ve insan çalışmaları ile uyumludur (5, 202, 288). Pubertal süreç ve T1DM tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaları araştırdığımızda T1DM’de metformin kullanımının pubertal süreç etkileşimi ile ilgili çalışma bulamadık. Ancak prepubertal kız çocukları üzerinde metforminin menarş yaşını geciktirerek, PCOS’un pubertal dönem boy-kilo dengesindeki olumsuz etkilerini engellediği gösterilmiştir (206). Benzer bir şekilde metformin kullanımının obezite nedenli erken puberteyi normalize ettiği sonucuna ulaşılmıştır (289). T1DM nedenli pubertal süreç gecikmesinde metformin ve diğer terapötiklerin etkinliği ile ilgili çalışma bulunmaması noopepti diğer maddelerle karşılaştırmamızı engellemektedir. Ancak çalışmamızda Kp ve GnRH immünohistokimyasal çalışmaları ile FSH ve LH bulgularımızda gruplar arasında farklılık olmamasına rağmen noopeptin pubertal süreçte düzenleyici etkisi olması noopeptin başka mekanizmalar üzerinden etki ediyor olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda metformin, GLP-1 agonisti ve noopept uygulamalarının, T1DM tedavisinde etkinlikleri araştırılan diğer terapötik maddeler ile beraber yapılacak çalışmalarla karşılaştırılması önemlidir. Bu noktada yapılacak kapsamlı çalışmalar noopeptin pubertal T1DM’de HPG aksı ve pubertal süreç üzerinde etkinliği konusunda daha detaylı bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Noopeptin T1DM Modelinde Nöronal Dejenerasyon Üzerine Etkisi

STZ ile oluşturulan diyabet modelinde hipokampal nöronal dejenerasyon çok kısa süre içinde oluşmaya başlamaktadır (290). Zhao ve ark.’ları STZ ile oluşturulan diyabet modelinde, farelerde proapoptotik transkripsiyonel regülatörlerin bir hafta içinde belirgin olarak aktive olup, oniki haftaya kadar yüksek düzeyde kaldıklarını göstermişlerdir (290). Bu noktada T1DM’de tedavinin glukoz regülasyonu ile nöronal dejenerasyonu engelleyici etkisi bilinmektedir (291). Çalışmamızda diyabetik sıçanlarda hipokampal dejenerasyon hücre sayısı artışı, STZ ile indüklenmiş diyabet modelinde yapılmış çalışmalarla uyum göstermektedir (292). Noopept ile ilgili araştırmalarda Alzheimer hastalığında

nöronal dejenerasyonu azaltıcı etkisi gösterilmiştir (6-7). Araştırmamızda hipokampus histolojik olarak değerlendirildiğinde, dejenere nöron sayılarının diyabetik gruplarda arttığı, sadece noopept verilen diyabetik grupta dejenere hücre sayısının diyabet kontrol grubuna göre azaldığı saptandı.

Deney hayvanları ve insanlarda yapılan araştırmalarda diyabette metformin kullanımının hipokampal oksidatif stresi normalize ettiği ve nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (287, 293-294). Chen ve ark.'nın metformin kullanımının Alzheimer hastası diyabetiklerde olası etkinliğini belirlemek amacı ile hipokampal nöron kültüründe yaptıkları araştırmada metforminin β -amiloide bağlı sitotoksiteyi ve nöronal apoptozu engellediği gösterilmiştir (295). Kullanımlarının oksidatif stresi azalttığı gösterilen inkretin-etkili maddelerden GLP-1 ve GIP'in artmış oksidatif stres ve mikroglyal dejenerasyon ile karakterize beyin hastalıklarında kullanımları konusunda araştırmalar yapılması önerilmektedir (296). GLP-1 reseptörlerinin hipokampüste eksprese edildiği bilinmektedir, bu konuda Hunter ve Hölscher'in GLP-1 analoglarının kan beyin bariyeri üzerinde etkinliklerini çalıştıkları araştırmada bu maddelerin kan beyin bariyerini geçerek fizyolojik aktivite gösterdikleri ve nörogenezde etkili oldukları sonucuna ulaşılmıştır (297). Bunun yanısıra GLP-1 ve GIP'in nöronal büyüme ve proliferasyonu arttırıp, oksidatif stresi azaltarak mikroglyal apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (296). İnkretin-temelli maddelerin nöroprotektif etkileri olması T1DM'de oluşabilecek kognitif bozukluklarda etkin olabileceklerini düşündürmektedir (296, 298). T1DM'de etkinliği araştırılan insülin benzeri faktör-1 (IGF-1)'in de nöroprotektif etkileri olabileceği gösterilmiştir (299). Bu konudaki çalışmaların sınırlı olması nedeni ile, IGF-1 tedavisinin T1DM'de kognitif etkinliği ve NGF ile BDNF düzeyleri üzerine etkilerinin daha kapsamlı olarak çalışılması gerekmektedir.

Nöronal büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF)'ün sinir hücrelerinin farklılaşma ve gelişmesinde önemli rolleri olduğu, bunun yanısıra nöronal apoptozun engellenmesi ile nöronal rejenerasyon üzerine olumlu etkileri buldukları gösterilmiştir (161-162, 173-175). Bu etkiler NGF ve BDNF'yi kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde önemli peptidler haline getirmektedir (214). Çalışmamızda hipokampal homojenat ile belirlenen NGF ve BDNF seviyelerinde diyabet ve kontrol grupları arasında fark gözlenmedi. Yapılan çalışmalarda diyabetik erişkin sıçan beyinde NGF (173) ve BDNF'nin (300) iskemi ve oksidatif stres nedenli olarak azaldığı gösterilmiştir. Wang ve ark.'nın 2016 yılında yayınlanmış araştırmalarında, STZ ile diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlarda diyabet sonrası onüçüncü haftada, NGF ve

BDNF seviyelerinde kontrole göre düşüş tespit edilmiştir (292). Zhao ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da DM'de NGF prekürsörlerinin arttığı, matür NGF miktarının ise azaldığı gösterilmiştir (301).

T1DM'de kullanımları araştırılan terapötik maddelerin NGF ve BDNF seviyelerine etkileri konusunda araştırma sayısı çok sınırlıdır. Prepubertal ve pubertal dönem T1DM ile NGF-BDNF ilişkisi hakkında yaptığımız literatür taramasında ise bu konuda yapılmış herhangi bir çalışmaya ulaşamadık. Yaşlı farelerde altı aylık metformin kullanımının NGF ve BDNF seviyeleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada beyin homojenatlarında NGF ve BDNF seviyelerinde azalma saptandığı ancak protein seviyelerinin değişmediği gösterilmiş ve bu konuda farklı çalışmalar yapılması önerilmiştir (302). İnkretin etkisi olan maddelerden GLP-1 ve glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptidin, oksidatif stresi azaltarak mikrogial NGF ve BDNF seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (296). Amilin T2DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve T1DM'de etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılan bir maddedir. Amilinin intraperitoneal enjeksiyonunun nöronal rejenerasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (207). Ancak amiloidojenik özelliğinin olabileceğinin gösterilmiş olması nedeni ile amilinin nörorejenerasyon üzerine etkisinin daha detaylı çalışılması gerekmektedir (299).

Pubertal dönem diyabette kognitif fonksiyon bozuklukları erken dönemde ortaya çıkmakta (4) ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Araştırmamızda noopeptin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini belirlemek amacı ile Morris Su Labirenti (MSL) uygulaması yaptık. MSL uygulamasında; grupların platformu bulma süreleri, platformu bulana kadar yüzdükleri alan, yüzme süreleri sonlandığında platforma olan mesafeleri, platformun kaldırıldığı son günde platform kadranında yüzülen alan, platformun kaldırıldığı son günde yüzme sonunda platforma olan mesafe değerlendirildi. MSL testleri istatistiksel analizlerinde gruplar içinde benzer değişiklikler olduğu ancak diyabetik gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Yapılan MSL testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da noopept ve/veya insülin kullanan diyabetik grupların platformu bulma sürelerinin diyabet kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Noopept kullanan diyabetik grupların yüzme süreleri sonlandığında platforma olan mesafelerinin daha az, platform kaldırıldığı son günde platform kadranında yüzme sürelerinin daha çok olduğu, noopept ve insülin verilen diyabetik grubun platforma olan uzaklığının ise diyabetik gruplar arasında en düşük olduğu görüldü.

Bu konudaki araştırmalara bakılacak olursa, Alzoubi ve ark.'ı metforminin diyabete bağlı kognitif bozukluklar üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada metformin

kullanımının deneklerde yakın ve uzak hafıza bozuklukları oluşumunu engellediği göstermişlerdir (293). Nörorejenerasyondaki etkisi gösterildiği gibi plazma amilin seviyelerinin insanlarda kognitif fonksiyonlarda ve Alzheimer hastalığı tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak amilinin diyabet ve kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi net olarak anlaşılmış değildir (303). Qiu ve ark.'ları (2014) çalışmalarında insülin tedavisi gerektiren diyabette amilinin azalmış salgılanımının kognisyon üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermişlerdir (303). Akarbozun T1DM ve pubertal dönem kognitif bozukluklar üzerinde etkinliği ile ilgili çalışma bulamadık, ancak yaşla ilgili hafıza bozukluklarında kullanımının insülin seviyelerinin yüksek düzeyde kalmasını sağlayarak olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (304). T1DM'de etkinliği konusunda yaygın araştırmalar yapılan diğer bir madde topiramattır. Antiepileptik etkinliği olan topiramatin serum glukoz seviyelerinde azalma ve insülin düzeylerinde artış oluşturduğu gösterilmiş olsa da (229, 230) antiepileptik preparatların pek çoğunda olduğu gibi topiramatin da kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olması bu maddeyi T1DM tedavisinde ideal bir ilaç olmaktan uzaklaştırmaktadır (305).

Rasetam grubu nootropiklerin diyabet ve pubertal süreç üzerine olan etkinliklerini belirlemek amacı ile; aniracetam, oxiracetam, piramiracetam, coluracetam, fisoracetam, piracetam, phenylpiracetam, nefiracetam, levetiracetam ile yapılan araştırmaları taradık. Bu maddelerin hiçbirinde kullanımlarının; diyabette glukoz regülasyonu, diyabette ağırlık değişiklikleri ve pubertal süreç üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Ancak bazılarının diyabetik komplikasyonlarda kullanımı ve etkinliklerine dair araştırmalar mevcuttu. Bu çalışmalar; nefiracetamın diyabetik hiperaljезде ağrıyı azaltmada etkin olduğu (306), piramiracetam ve phenylpiramiracetamın allokstan ile oluşturulan diyabet modelinde güçlü antiagregan etkileri olduğu (307), levetiracetamın kontrolsüz diyabeti olan Hashimoto ensefalopatisili iki hastada olumlu etkileri gösterildiği (308) ve yine levetiracetamın STZ ile diyabet modeli oluşturulan deneklerde ovaryen fonksiyonlar (309) ile diyabetik nöropatide (310) olumlu etkileri olduğu şeklindedir.

Çalışmamızda insülinin diyabete bağlı olarak oluşan nöronal dejenerasyon üzerine etkisi gösterilmemişken, noopeptin olumlu etkilerinin görülmesi, T1DM'de oluşabilecek nöropati profilaksi ve tedavisi konusunda noopepti ön plana çıkarmaktadır. Ostrovskaya ve ark'nın çalışmalarında 28 günlük noopept kullanımının, diyabete bağlı azalmış hipokampal NGF ve BDNF seviyelerini arttırdığı (214) tespit edilmişse de

araştırmamızda diyabet ve kontrol grupları arasında fark gözlenmemiştir. Bunun yanısıra bulduğumuz sonuçlar Ostrovskaya ve ark.'nın Alzheimer modelinde noopept ile yaptıkları MSL çalışması sonuçları ile uyumlu olmasa da (7) noopept kullanımının pubertal diyabette kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu noktada çalışmaları incelediğimizde, iki haftalık diyabet süresinin nöronal dejenerasyon başlangıcı açısından uygun ancak nöronal dejenerasyon ve bu duruma bağlı olarak ortaya çıkması öngörülen NGF ile BDNF seviye değişiklikleri ve kognitif bozukluk süreci açısından yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. Saydığımız nedenlerden dolayı noopeptin pubertal T1DM'de etkinliğini belirlemeye yönelik postpubertal sürecin de dahil edileceği kapsamlı araştırmalar yapılması daha aydınlatıcı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız tez çalışmasında amacımız streptozotosin ile DM modeli oluşturulan prepubertal sıçanlarda noopeptin tek başına ve insülin tedavisi ile birlikte; i) kan glukoz regulasyonu ve insülin direnci üzerine, ii) pubertal zamanlama ve vücut ağırlığı üzerine, iii) pubertal sürecin belirleyici hormonları olan; hipotalamus dokusu kisspeptin (Kp) ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) aktiviteleri ile serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) seviyeleri üzerine, iv) kognitif fonksiyon ve nöronal rejenerasyonda önemli faktörler olan hipokampal nöronal büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) seviyelerine, v) kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini göstermektir.

Araştırmamızın sonucunda noopept uygulamasının;

- T1DM prognozunda olumsuz etkileri olan hiperglisemi ve artmış insülin direnci ile VKİ düzenlenmesinde olumlu etkisi olduğu,
- T1DM’de geciken pubertal süreç normalizasyonunda olumlu etkisi olduğu,
- Hipotalamus dokusunda Kp immunreaktivitesinde gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı, ancak noopept verilen diyabetik grubun GnRH immunreaktivitesinin noopept ve insülin beraber verilen diyabetik gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu,
- Serumda ölçülen FSH ve LH değerlerinde herhangi bir fark oluşturmadığı,
- Hipokampusteki nöronal dejenerasyonu azalttığı,
- Hipokampus dokusundan ölçülen NGF ve BDNF protein seviyelerinde gruplar arasında fark oluşturmadığı,
- Morris Su Labirenti spasiyel öğrenme modelinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığı, ancak noopept kullanan grupların sonuçlarının genel olarak kontrol grubuna daha yakın olduğu tespit edilmiştir.

Araştırma süreci ve elde edilen sonuçlar konusunda karşılaştığımız sorunlar şu şekildedir:

- Araştırmanın prepubertal dönemde başlaması nedeni ile streptozotosin uygulamasının postnatal 28. günde yapılması gerekliliği, oluşan diyabet modeline bağlı çok sayıda ölüme sebep olmuştur.
- Pubertal dönemde çalışmak ve deneklere uygulama yapılacak sürenin iki hafta olması çalışmanın kısıtlayıcı faktörüdür.

- T1DM- pubertal süreç ile noopept-diyabet bağlantısı üzerinde çok fazla çalışma olmaması verilerimizi yorumlarken zorluk oluşturmuştur.
- Deneklerin erişkin sıçanlara göre küçük olmaları, özellikle hipotalamus ve hipokampus dokularında planladığımız çalışmaları kısıtlamıştır.
- Bütçe yetersizliği nedeni ile T1DM’de noopept kullanımının pankreas ve testis dokuları üzerinde planladığımız çalışmalar tamamlanamamıştır.
- Bütçe yetersizliği ve teknik nedenlerden dolayı noopept kullanımının pubertal süreç sonrasındaki uzun dönem etkileri çalışılmamış ve HbA1C tetkikleri yapılamamıştır.

Araştırmamızın sonucunda;

- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi’nde üretilen Sprague Dawley cinsi erkek sıçanların puberteye giriş zamanının 44 ± 1 gün olduğu tespit edilmiştir.

Araştırma süreci ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda önerilerimiz şu şekildedir:

- Bulduğumuz sonuçlar noopeptin pubertal süreç T1DM’de etkinliği açısından önemli bulgulardır. Daha ayrıntılı yapılacak çalışmaların sonucuna göre, DM’nin pubertal dönem ve sonrası komplikasyonlarının önlenmesine yönelik tedavi düzenlenmesinde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.
- DM-pubertal süreç ve noopept ile ilgili çalışmaların uzun dönem komplikasyonların değerlendirilebilmesi, noopeptin farklı uygulama süre ve dozlarında etkilerinin saptanabilmesi amacı ile daha çok grupta daha uzun süreli araştırmalar yapılması (pubertal dönem de dahil olmak üzere) değerli olacaktır.
- Noopeptin hücresel etki mekanizmasının daha detaylı araştırılması ve DM tedavisinde etkinliği araştırılan diğer maddelerle karşılaştırma çalışmaları yapılması diyabet tedavi yaklaşımlarında rolünün anlaşılması açısından değerli olacaktır.
- Noopeptin enerji mekanizması üzerinde etkinliğinin çalışılması HPG aksı ve T1DM pubertal dönemde etkilerinin anlaşılması açısından değerli olacaktır.
- Noopeptin inkretin etkinliği ile ilgili daha detaylı çalışmalar yapılması gastrointestinal sistem ve pankreas üzerine etkilerinin anlaşılması açısından değerli olacaktır.

- Daha geniş kapsamlı araştırmalarda NGF ve BDNF proteinlerinin reseptör ve mRNA düzeyinde gelişmiş moleküler mekanizmalar ile araştırılması, noopeptin nörodejenerasyon ve kognitif fonksiyonlar üzerinde etkinliğinin anlaşılması açısından değerli olacaktır.
- Araştırmamızda insülin ve noopept kullanan grupta hipokampal dejenerasyonun yüksek olduğu görülmüştür, bu çalışmanın tekrarlanması ve alınacak sonuçların değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Sisk CL. Hormone-dependent adolescent organization of socio-sexual behaviors in mammals. *Curr Opin Neurobio* 2016; 38: 63-8.
2. Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, Groop P-H, Group FS. Age at menarche and the risk of diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59 (3): 472-80.
3. Penn D. Diabetes, Australian facts 2002 2002.
4. Patiño-Fernández AM, Delamater AM, Applegate EB, Brady E, Eidson M, Nemery R, et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Ped Diab* 2010; 11 (6): 424-30.
5. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian J Endocr and Metab* 2015; 19 (Suppl 1): S51.
6. Ostrovskaya RU, Vakhitova YV, Kuzmina US, Salimgareeva MK, Zainullina LF, Gudasheva TA, et al. Neuroprotective effect of novel cognitive enhancer noopept on AD-related cellular model involves the attenuation of apoptosis and tau hyperphosphorylation. *J Biomed Sci* 2014; 21 (1): 74.
7. Ostrovskaya RU, Gruden MA, Bobkova NA, Sewell RD, Gudasheva TA, Samokhin AN, et al. The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's disease model. *J psychoph.* 2007; 21 (6):611-9.
8. Ostrovskaya R, Ozerova I, Gudasheva T, Kapitsa I, Ivanova E, Voronina T, et al. Efficiency of noopept in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Bull Exp Bio Med* 2013; 154 (3): 334-8.
9. Kohl III HW, Cook HD. Physical activity and physical education: *Rel Grow Dev Heal* 2013.
10. Tanner J. Growth at Adolescence. With a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. Oxford Blackwell Scien 1962.
11. Pineda R, Garcia-Galiano D, Roseweir A, Romero M, Sanchez-Garrido M, Ruiz-Pino F, et al. Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist. *Endocrinology* 2010; 151 (2): 722-30.

12. Petri E. Untersuchungen zur erbbedingtheit der menarche. *Zeit Morp Anth* 1934 (H. 1): 43-8.
13. Bourguignon JP, Franssen D, Gérard A, Janssen S, Pinson A, Naveau E, et al. Early neuroendocrine disruption in hypothalamus and hippocampus: developmental effects including female sexual maturation and implications for endocrine disrupting chemical screening. *J Neuroend* 2013; 25 (11): 1079-87.
14. Ye X, Pan W, Zhao Y, Zhao S, Zhu Y, Liu W, et al. Association of pyrethroids exposure with onset of puberty in Chinese girls. *Env Poll* 2017; 227: 606-12.
15. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *End Rev* 2003; 24 (5): 668-93.
16. Surana V, Dabas A, Khadgawat R, Marwaha RK, Sreenivas V, Ganie MA, et al. Pubertal onset in apparently healthy Indian boys and impact of obesity. *Indian J End Met* 2017; 21 (3): 434.
17. Eaves L, Silberg J, Foley D, Bulik C, Maes H, Erkanli A, et al. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change. *Twin Res Hum Gen* 2004; 7 (5):471-81.
18. Perry JR, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira T, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature* 2014; 514 (7520): 92.
19. Acierno Jr JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Crowley Jr WF, Seminara SB. A locus for autosomal recessive idiopathic hypogonadotropic hypogonadism on chromosome 19p13.3. *J Clin End Met* 2003; 88 (6): 2947-50.
20. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L, Chevrier L, Phillip M, Bar M, et al. A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J Clin End Met* 2011; 96 (3): E536-E45.
21. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England J Med* 2003; 349 (17): 1614-27.
22. Function VsHPTMoB. *The Mechanisms of Body Function*. 11 ed. Widmaier EP, editor: McGraw-Hill; 2008.
23. Boron WB BE. *Medical Physiology-A Cellular and Molecular Approach*. Updated Second Edition ed. Schmitt W, editor: Elsevier Saunders; 2012.

24. D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2013; 24 (2): 277.
25. Zambrano E, Guzmán C, Rodríguez-González GL, Durand-Carbajal M, Nathanielsz PW. Fetal programming of sexual development and reproductive function. *Mol Cell End* 2014; 382 (1): 538-49.
26. Hernández-Arteaga E, Hernández-González M, Ramírez-Rentería ML, Almanza-Sepúlveda ML, Guevara MA, Silva MA, et al. Prenatal stress alters the developmental pattern of behavioral indices of sexual maturation and copulation in male rats. *Phy Beh* 2016; 163: 251-7.
27. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Ped Res* 2001; 49 (2): 244.
28. Lee JM, Wasserman R, Kaciroti N, Gebremariam A, Steffes J, Dowshen S, et al. Timing of puberty in overweight versus obese boys. *Pediatrics* 2016: peds. 2015-0164.
29. Marks KJ, Hartman TJ, Taylor EV, Rybak ME, Northstone K, Marcus M. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Env Res* 2017; 155: 287-93.
30. Caceres S, Pena L, Moyano G, Martinez-Fernandez L, Monsalve B, Illera M, et al. Isoflavones and their effects on the onset of puberty in male Wistar rats. *Andrologia* 2015; 47 (10): 1139-46.
31. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main K, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J And* 2010; 33 (2): 346-59.
32. Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, et al. Impact of phthalate and BPA exposure during in utero windows of susceptibility on reproductive hormones and sexual maturation in peripubertal males. *Env Hea* 2017; 16 (1): 69.
33. Roupas ND, Georgopoulos NA. Menstrual function in sports. *Hormones* 2011; 10 (2): 104-16.
34. Kelly Y, Zilanawala A, Sacker A, Hiatt R, Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium Cohort Study findings. *Arc Dis Chi* 2017; 102 (3): 232-7.
35. Dragojevic Dikic S, Jovanovic AM, Dikic S, Jovanovic T, Jurisic A, Dobrosavljevic A. Melatonin: a "Higgs boson" in human reproduction. *Gyn End* 2015; 31 (2): 92-101.
36. Törüner EK, Büyükgönenç LA. Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları. Koçak H, editor. Amasya: Göktuğ Yayıncılık; 2012. 1053 p.

37. Garrel G, Racine C, L'Hôte D, Denoyelle C, Guigon CJ, Di Clemente N, et al. Anti-Müllerian hormone: A new actor of sexual dimorphism in pituitary gonadotrope activity before puberty. *Sci Rep* 2016; 6.
38. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *End Rev* 2001; 22 (5): 657-74.
39. L G. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, USA: Saunders Company; 2008.
40. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Ped Endo* 2016; 2016 (1): 20.
41. Hall G. Textbook of Medical Physiology. JH H, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 1091 p.
42. Vestergaard ET, Schjørring ME, Kamperis K, Petersen KK, Rittig S, Juul A, et al. The follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) response to a gonadotropin-releasing hormone analogue test in healthy prepubertal girls aged 10 months to 6 years. *Eur J End* 2017; 176 (6): 747-53.
43. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *End Met Cl* 2005; 34 (3): 617-41.
44. Brook C. Mechanism of puberty. *Horm Res Ped* 1999; 51 (Suppl. 3): 52-4.
45. Stephens SB, Rouse ML, Tolson KP, Liaw RB, Parra RA, Chahal N, et al. Effects of Selective Deletion of Tyrosine Hydroxylase from Kisspeptin Cells on Puberty and Reproduction in Male and Female Mice. *eNeuro* 2017; 4 (3): ENEURO. 0150-17.2017.
46. Anjum S, Krishna A, Tsutsui K. Inhibitory roles of the mammalian GnIH ortholog RFRP3 in testicular activities in adult mice. *J End* 2014; 223 (1): 79-91.
47. Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple effects of growth hormone in the body: is it really the hormone for growth? *Cl Med Ins End Diab* 2016; 9: CMED. S38201.
48. Piekarski DJ, Johnson CM, Boivin JR, Thomas AW, Lin WC, Delevich K, et al. Does puberty mark a transition in sensitive periods for plasticity in the associative neocortex? *Br res* 2017; 1654: 123-44.
49. Rosenfield RL, Bordini B, Yu C. Comparison of detection of normal puberty in girls by a hormonal sleep test and a gonadotropin-releasing hormone agonist test. *J Cl End Met* 2013; 98 (4): 1591-601.

50. Research GFfMEa. 10th Postgraduate Course for Training in Reproductive Medicine and Reproductive Biology 2016 [updated September 22; cited 2017 04.06]. Aldo Campana:[Availablefrom:[http://www.gfmer.ch/Endo/Lectures_10/Puberty_%20 Physiology.htm](http://www.gfmer.ch/Endo/Lectures_10/Puberty_%20Physiology.htm)].
51. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Ped End Met* 2013; 18 (4): 196-201.
52. Wen H-J, Chen C-C, Wu M-T, Chen M-L, Sun C-W, Wu W-C, et al. Phthalate exposure and reproductive hormones and sex-hormone binding globulin before puberty–Phthalate contaminated-foodstuff episode in Taiwan. *PloS one* 2017; 12 (4): e0175536.
53. Herath S, Williams EJ, Lilly ST, Gilbert RO, Dobson H, Bryant CE, et al. Ovarian follicular cells have innate immune capabilities that modulate their endocrine function. *Rep* 2007; 134 (5): 683-93.
54. E. BK. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. GÖKBEL H, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.; 2011. 713 p.
55. Berne RM LM, Koeppen BM, Stanton BA. Fizyoloji. Derneği TFB, editor: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008. 1014 p.
56. Öcal G. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. Ankara: Ped End Oks Der Yay; 2003.
57. Vrtačnik P, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, Marc J. The many faces of estrogen signaling. *Biochemia medica: Bioch med* 2014; 24 (3): 329-42.
58. Makanji Y, Zhu J, Mishra R, Holmquist C, Wong WP, Schwartz NB, et al. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review. *End Rev* 2014; 35 (5): 747-94.
59. Tsutsui K, Ubuka T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): discovery, progress and prospect. *Gen Comp End* 2012; 177 (3): 305-14.
60. De Bond J-AP, Smith JT. Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Repr* 2014; 147 (3): R53-R63.
61. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L, Chevrier L, Phillip M, Bar M, et al. A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J Cl End Met* 2010; 96 (3): E536-E45.
62. Lee J-H, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *JNCI: J Nat Ca Ins* 1996; 88 (23): 1731-7.

63. Hussain MA, Song W-J, Wolfe A. There is kisspeptin—and then there is kisspeptin. *Tr End Met* 2015; 26 (10): 564-72.
64. Salehi S, Adeshina I, Chen H, Zirkin BR, Hussain MA, Wondisford F, et al. Developmental and endocrine regulation of kisspeptin expression in mouse Leydig cells. *End* 2015; 156 (4): 1514-22.
65. De Pedro M, Moran J, Diaz I, Murias L, Fernandez-Plaza C, Gonzalez C, et al. Circadian Kisspeptin expression in human term placenta. *Placenta* 2015; 36 (11): 1337-9.
66. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, et al. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *End* 2007; 148 (4): 1774-83.
67. Mayer C, Boehm U. Female reproductive maturation in the absence of kisspeptin/GPR54 signaling. *Na Neurosc* 2011; 14 (6): 704.
68. Ahima RS. No Kiss1ng by leptin during puberty? *J Cl Inv* 2011; 121 (1): 34-6.
69. Qiu X, Dowling AR, Marino JS, Faulkner LD, Bryant B, Brüning JC, et al. Delayed puberty but normal fertility in mice with selective deletion of insulin receptors from Kiss1 cells. *End* 2013; 154 (3): 1337-48.
70. Dudek M, Kołodziejcki P, Pruszyńska-Oszmałek E, Sassek M, Ziarniak K, Nowak K, et al. Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats. *Neuropept* 2016; 56: 41-9.
71. Castellano J, Navarro V, Roa J, Pineda R, Sanchez-Garrido M, Garcia-Galiano D, et al. Alterations in hypothalamic KiSS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences. *End* 2009; 150 (2): 784-94.
72. Knobil E, editor *The neuroendocrine control of the menstrual cycle*. Proc 1979 Laurentian Horm Conf 1980: Elsevier.
73. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129 (6): 675-83.
74. Christian CA, Moenter SM. The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. *End Rev* 2010; 31 (4): 544-77.
75. Hersch EC, Merriam GR. Growth hormone (GH)–releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus? *Cl Int Agi* 2008; 3 (1): 121.
76. Wolfe A, Divall S, Wu S. The regulation of reproductive neuroendocrine function by insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). *Fr neuroend* 2014; 35 (4): 558-72.

77. Schoeller EL, Schon S, Moley KH. The effects of type 1 diabetes on the hypothalamic, pituitary and testes axis. *Cell Tis Res* 2012; 349 (3): 839-47.
78. Tanco VM, Whitlock BK, Jones MA, Wilborn RR, Brandebourg TD, Foradori CD. Distribution and regulation of gonadotropin-releasing hormone, kisspeptin, RF-amide related peptide-3, and dynorphin in the bovine hypothalamus. *Peer J* 2016; 4: e1833.
79. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J End* 2015; 226 (2): T101-T22.
80. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diab End* 2016; 4 (3): 254-64.
81. Jean Emans S, Laufer M, Goldenstein D. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Philadelphia USA: Lippincott Williams&Wilkins; 1998.
82. Kımık E. Adolesan dönemde fiziksel büyüme ve cinsel gelişme. *Katkı Ped Der* 2000; 21 (6): 731.
83. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Cl End* 2002; 56 (2): 129-48.
84. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche-a common condition with variable presentation. *Horm Res Paed* 2015; 83 (4): 221-31.
85. Khadgawat R, Marwaha R, Mehan N, Surana V, Dabas A, Sreenivas V, et al. Age of onset of puberty in apparently healthy school girls from Northern India. *Indian ped* 2016; 53 (5): 383-7.
86. Codner E, Eyzaguirre FC, Iñiguez G, López P, Pérez-Bravo F, Torrealba IM, et al. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fert Ster* 2011; 95 (1): 197-202. e1.
87. Neyzi O, Binyildiz P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları 1. *İstanbul Tıp Fak Mecm*. 1978;41 (74):3-22.
88. Grinspon RP, Habib C, Bedecarrás P, Gottlieb S, Rey RA. Compensatory function of the remaining testis is dissociated in boys and adolescents with monorchidism. *Eur J End* 2016; 174 (3): 399-407.
89. Brämswig J, Dübbers A. Disorders of pubertal development. *Deutsches Ärzt Int* 2009; 106 (17): 295.
90. Karaman MI, Kaya C, Caskurlu T, Guney S, Ergenekon E. Measurement of pediatric testicular volume with Prader orchidometer: comparison of different hands. *Ped Surg int* 2005; 21 (7): 517-20.
91. Michigan Uo. *Children with Chronic Conditions*. 2012.

92. O'halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pra* 2004; 21 (4): 381-6.
93. Vitulano LA. Psychosocial issues for children and adolescents with chronic illness:: self-esteem, school functioning and sports participation. *Ch Adol Psyc Cl North America* 2003; 12 (3): 585-92.
94. Mrazek D. Chronic pediatric illness and multiple hospitalizations. *Child and Adolescent Psychiatry: a Comprehensive Textbook, Second Edition* Baltimore: Williams and Wilkins. 1996: 1058-66.
95. Mundy LK, Simmons JG, Allen NB, Viner RM, Bayer JK, Olds T, et al. Study protocol: the Childhood to Adolescence Transition Study (CATS). *BMC ped* 2013; 13 (1): 160.
96. Van der Lee JH, Mokkink LB, Grootenhuis MA, Heymans HS, Offringa M. Definitions and measurement of chronic health conditions in childhood: a systematic review. *Jama* 2007; 297 (24): 2741-51.
97. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *Jama* 2010; 303 (7): 623-30.
98. Cree-Green M, Triolo TM, Nadeau KJ. Etiology of insulin resistance in youth with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13 (1): 81-8.
99. Çetin F. Ergenlikte Psikososyal Gelisim. I Ulusal Adolesan Sağlığı Kongresi Konuşma Metinleri; Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006. p. 40-5.
100. Erdoğan A, Karaman MG. Kronik ve ölümcül hastalığı olan çocuk ve ergenlerde ruhsal sorunların tanınması ve yönetilmesi. *Anadolu Psik Der* 2008; 9: 244-52.
101. Oh SH, Kim KM. Current issues of pediatric inflammatory bowel disease in Korea. *Korean J Ped* 2014; 57 (11): 465-71.
102. Wong S, Dobie R, Altowati M, Werther G, Farquharson C, Ahmed S. Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: current evidence, gaps in knowledge, and future directions. *End Rev* 2015; 37 (1): 62-110.
103. Hardy R, Kuh D, Whincup PH, Wadsworth ME. Age at puberty and adult blood pressure and body size in a British birth cohort study. *J Hypertens* 2006; 24 (1): 59-66.
104. SM C, LS N, LK Z. Chronic illness in adolescents. L N, editor: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.

105. Ardissino G, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Viganò S, Felice-Civitillo C, et al. Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the ItalKid Project. *Archives of disease in childhood*. 2012; Arch Dis Child 2011. 300685.
106. Butwicka A, Fendler W, Zalepa A, Szadkowska A, Zawodniak-Szalapska M, Gmitrowicz A, et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life in children with type 1 diabetes mellitus. *Psychosom* 2016; 57 (2): 185-93.
107. Butwicka A, Frisén L, Almqvist C, Zethelius B, Lichtenstein P. Risks of psychiatric disorders and suicide attempts in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diab Care* 2015; 38 (3): 453-9.
108. Organization WH. Diabetes. 2012. Disponibile al seguente indirizzo web: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>. 2016.
109. Federation ID. IDF diabetes atlas. Brussels: Int Diab Fed 2013.
110. Hyperglycemia in diabetes [Internet]. 2018. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hyperglycemia/symptoms-causes/syc-20373631>.
111. Marcovecchio M, Tossavainen P, Dunger D. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *British Med Bull* 2010; 94 (1).
112. Dünya’da bölgesel DM yaygınlığı: [Internet]. 2017 [cited 07.06.2017]. Available from: www.diabecemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri.
113. Ventura CS. The History of Diabetes Mellitus-A Maltese perspective. limited Edition 2002. ed. Malta: The author 2002.
114. Hatemi H. Diabetes mellitusun tarihçesi. *Akt Tıp Derg* 1996; 7: 497-9.
115. N B. Diabetes Mellitus Sempozyumu. In: H İ, editor. Cerrahpaşa Tıp Fak, sürekli tıp eğitimi etkinlikleri İstanbul 1997. p. 9-18.
116. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. M Y, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitap; 2001.
117. Alberti K, Christensen NJ, Christensen SE, Hansen AP, Iversen J, Lundbaek K, et al. Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *The Lancet* 1973; 302 (7841): 1299-301.
118. Johnson D, Ensinnck J, Koerker D, Palmer J, Goodner J. Inhibition of glucagon and insulin secretion by somatostatin in the rat pancreas perfused in situ. *End* 1975; 96 (2): 370-4.
119. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *J Exp Cl Med* 2012; 29 (1s).
120. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014; 383(9911): 69-82.

121. Insulin [Internet]. [cited 26.07.2017]. Available from: <http://www.noahhealth.org /zAJ4kr UXTXfkd HwCC3NeifC9izsaG8?dir=/five-most-common-food-myths-associated-with-diabetes&dar=opt.> .
122. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2014; 37 (Supplement 1): S81-S90.
123. Dileepan K, Feldt MM. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Ped Rev* 2013; 34 (12): 541-8.
124. Evia-Viscarra ML, Guardado-Mendoza R, Rodea-Montero ER. Clinical and Metabolic Characteristics among Mexican Children with Different Types of Diabetes Mellitus. *PloS One* 2016; 11(12): e0168377.
125. Association AD. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diab Care* 2017; 40 (Supplement 1): S64-S74.
126. Fu Z, R Gilbert E, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diab Rev* 2013; 9 (1): 25-53.
127. Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, Garralda ME. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes—a meta-analysis. *J Ped Psych* 2008; 34 (3): 271-82.
128. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *End Met Cl North America* 2010; 39 (3): 481-97.
129. Kagohashi Y, Otani H. Role of nutritional factors at the early life stages in the pathogenesis and clinical course of type 1 diabetes. *Biomed Res Int* 2015; 2015.
130. Schechter R, Reutrakul S. Management of severe insulin resistance in patients with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15 (10): 77.
131. Mishra R, Chesi A, Cousminer DL, Hawa MI, Bradfield JP, Hodge KM, et al. Relative contribution of type 1 and type 2 diabetes loci to the genetic etiology of adult-onset, non-insulin-requiring autoimmune diabetes. *BMC Med* 2017; 15 (1): 88.
132. Beaumont RN, Horikoshi M, McCarthy MI, Freathy RM. How Can Genetic Studies Help Us to Understand Links Between Birth Weight and Type 2 Diabetes? *Curr Diab Rep* 2017; 17 (4): 22.
133. Abdullah N, Murad NA, Haniff EM, Syafruddin S, Attia J, Oldmeadow C, et al. Predicting type 2 diabetes using genetic and environmental risk factors in a multi-ethnic Malaysian cohort. *Pub Heal* 2017; 149: 31-8.
134. The Glucagon-Centric Theory of Diabetes Pathology. [Internet]. [cited 26.07.2017]. Available from: <https://paleodiabetic.com/2015/07/27/the-glucagon-centric-theory-of-diabetes-pathology/>.

135. Tsukita S, Yamada T, Takahashi K, Munakata Y, Hosaka S, Takahashi H, et al. MicroRNAs 106b and 222 improve hyperglycemia in a mouse model of insulin-deficient diabetes via pancreatic β -cell proliferation. *EBioMed* 2017; 15: 163-72.
136. Fierabracci A. Type 1 diabetes in Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Syndrome (APECED): A “rare” manifestation in a “rare” disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (7): 1106.
137. Seto S, Yang G, Kiat H, Bensoussan A, Kwan Y, Chang D. Diabetes mellitus, cognitive impairment, and traditional Chinese medicine. *Int J End* 2015; 2015.
138. Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Asp Med* 2015; 42: 19-41.
139. Martin BC, Warram JH, Krolewski A, Soeldner J, Kahn C, Bergman R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *The Lancet* 1992; 340 (8825): 925-9.
140. Diabetes: The Tale Of Two Types [Internet]. [cited 03.06.2017]. Available from: <https://www.healthstyle.net.au/article/diabetes-the-tale-of-two-types/>.
141. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148 (5): 852-71.
142. Goodman&Gilman. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Theuroptatics. In: Brunton L CB, Knollman B, editor. p. 1237-73.
143. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Cl Bioch Rev* 2005; 26 (2): 19.
144. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *End Reg* 2010; 44 (1): 25-36.
145. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med* 2013; 7 (1): 14-24.
146. Insulin Synthesis and Secretion [Internet]. [cited 24.06.2017]. Available from: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin.html>.
147. Breuer TG, Menge BA, Banasch M, Uhl W, Tannapfel A, Schmidt WE, et al. Proinsulin levels in patients with pancreatic diabetes are associated with functional changes in insulin secretion rather than pancreatic β -cell area. *European J End* 2010; 163 (4): 551-8.
148. Gallardo-Blanco HL, Villarreal-Perez JZ, Cerda-Flores RM, Figueroa A, Sanchez-Dominguez CN, Gutierrez-Valverde JM, et al. Genetic variants in KCNJ11, TCF7L2 and HNF4A are associated with type 2 diabetes, BMI and dyslipidemia in families of Northeastern Mexico: A pilot study. *Exp Ther Med* 2017; 13 (2): 523-9.

149. Szabo M, Máté B, Csép K, Benedek T. Genetic Approaches to the Study of Gene Variants and Their Impact on the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Bioch Gen* 2017; 1-34.
150. Dunning BE, Gerich JE. The role of α -cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *End Rev* 2007; 28 (3): 253-83.
151. Louraki M, Karayianni C, Kanaka-Gantenbein C, Katsalouli M, Karavanaki K. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diab Met.* 2012; 38 (4):281-9.
152. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107 (9): 1058-70.
153. Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, Gee AD. Targeting the receptor for advanced glycation endproducts (rage): A medicinal chemistry perspective. *J Med Ch* 2017; 60 (17): 7213-32.
154. Parmaksiz I. Advanced glycation end-products in complications of diabetes mellitus. *Marmara Med J* 2011; 24: 141-8. doi: 10.5472. *MMJ* 2011; 2037.
155. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57 (6): 1446-54.
156. Karunakaran U, Park K-G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes: focus on islets and their defense. *Diab Met J* 2013; 37 (2): 106-12.
157. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414 (6865) :813.
158. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Dr Disc* 2012; 11 (2): 141.
159. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurob Ag* 2009; 30 (4):5 07-14.
160. Rajashree R, Kholkute SD, Goudar SS. Effects of duration of diabetes on behavioural and cognitive parameters in streptozotocin-induced juvenile diabetic rats. *Malaysian J Med Sci MJMS* 2011; 18 (4): 26.
161. Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurob Ag* 2005; 26(1): 21-5.
162. Ma L, Wang J, Li Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Cl Chi Acta* 2015; 444: 18-23.

163. Sornelli F, Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28 (28): 179-83.
164. Schwetz TA, Ustione A, Piston DW. Neuropeptide Y and somatostatin inhibit insulin secretion through different mechanisms. *American J Phy End Met* 2012; 304 (2): E211-E21.
165. Sliwowska JH, Fergani C, Gawalek M, Skowronska B, Fichna P, Lehman MN. Insulin: its role in the central control of reproduction. *Phys Beh* 2014; 133: 197-206.
166. Agrasal M, Esquifino A. Neonatal Melatonin Administration Advances Rat Vaginal Opening and Disrupts Estrous Cyclicity and Estrogen-Dependent Regulatory Mechanisms of Luteinizing Hormone and Prolactin. *J Pin Res* 1989; 7 (2): 165-74.
167. Sharma S, Singh H, Ahmad N, Mishra P, Tiwari A. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch End Met* 2015; 59 (5): 391-9.
168. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Horm Beh* 2013; 64(2): 187-94.
169. Nerve Growth Factor [Internet]. 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4803#summary>. [provided by RefSeq, Jul 2008].
170. Aloe L, Luisa Rocco M, Omar Balzamino B, Micera A. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Curr neuroph* 2015; 13 (3): 294-303.
171. Ke X-j, Zhang J-j. Changes in HIF-1 α , VEGF, NGF and BDNF levels in cerebrospinal fluid and their relationship with cognitive impairment in patients with cerebral infarction. *J Huazhong Uni Sci Tech [Medical Sciences]*. 2013; 33 (3): 433-7.
172. Wang F, Chang G, Geng X. NGF and TERT co-transfected BMSCs improve the restoration of cognitive impairment in vascular dementia rats. *PloS One* 2014; 9 (6): e98774.
173. Soligo M, Protto V, Florenzano F, Bracci-Laudiero L, De Benedetti F, Chiaretti A, et al. The mature/pro nerve growth factor ratio is decreased in the brain of diabetic rats: analysis by ELISA methods. *Br Res* 2015; 1624: 455-68.
174. Mysona B, Matragoon S, Stephens M, Mohamed I, Farooq A, Bartasis M, et al. Imbalance of the nerve growth factor and its precursor as a potential biomarker for diabetic retinopathy. *Bio Med Res Int* 2015; 2015.
175. Sisman AR, Kiray M, Camsari UM, Evren M, Ates M, Baykara B, et al. Potential novel biomarkers for diabetic testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats: nerve growth factor beta and vascular endothelial growth factor. *Dis Mark* 2014; 2014.

176. Nirmal J, Tyagi P, Chuang Y-C, Lee W-C, Yoshimura N, Huang C-C, et al. Functional and molecular characterization of hyposensitive underactive bladder tissue and urine in streptozotocin-induced diabetic rat. *PloS One* 2014; 9 (7): e102644.
177. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chro Dis* 2015; 6 (1): 15-28.
178. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (5): 1028.
179. Nazıroğlu M, Dikici DM, Dursun Ş. Role of oxidative stress and Ca²⁺ signaling on molecular pathways of neuropathic pain in diabetes: focus on TRP channels. *Neuroch Res* 2012; 37 (10): 2065-75.
180. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Phar Ther* 2013; 138 (2): 155-75.
181. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psyc Res* 2015; 60: 56-64.
182. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Tr End Met* 2014; 25 (2): 89-98.
183. Harrisberger F, Smieskova R, Schmidt A, Lenz C, Walter A, Wittfeld K, et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neurosc Biobeh Rev* 2015; 55: 107-18.
184. Smith SS. The influence of stress at puberty on mood and learning: role of the $\alpha 4\beta\delta$ GABA A receptor. *Neurosc* 2013; 249: 192-213.
185. Corripio R, González-Clemente JM, Jacobo PS, Silvia N, Lluís G, Joan V, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: results from a 2-year lifestyle intervention programme. *CI End* 2012; 77 (5): 715-20.
186. Roepke TA, Yang JA, Yasrebi A, Mamounis KJ, Oruc E, Zama AM, et al. Regulation of arcuate genes by developmental exposures to endocrine-disrupting compounds in female rats. *Rep Tox* 2016; 62: 18-26.
187. Iughetti L, Casarosa E, Predieri B, Patianna V, Luisi S. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents. *Neurop* 2011; 45 (3): 205-11.
188. Arai AC, Orwig N. Factors that regulate KiSS1 gene expression in the hippocampus. *Br Res* 2008; 1243: 10-8.
189. Wang J, Zhao X, He M. Is BDNF biological link between depression and type 2 diabetes mellitus? *Med Hyp* 2012; 79 (2): 255-8.

190. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, Fang H, Tian LB, Zhou DH, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychoph* 2013; 227 (1): 93-100.
191. Meek TH, Wisse BE, Thaler JP, Guyenet SJ, Matsen ME, Fischer JD, et al. BDNF action in the brain attenuates diabetic hyperglycemia via insulin-independent inhibition of hepatic glucose production. *Diabetes* 2013; 62 (5): 1512-8.
192. Virmani A, Shah P, Setia S, Singh G. Why must Indian diabetic children continue to have retarded growth? *Acta Paed* 1995; 84 (3) :354-5.
193. Compas BE, Jaser SS, Dunn MJ, Rodriguez EM. Coping with chronic illness in childhood and adolescence. *Ann Rev Cl Psyc* 2012; 8: 455-80.
194. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diab Care* 2011; 34 (Suppl 1): S11.
195. Krochik AG, Botto M, Bravo M, Hepner M, Frontroth JP, Miranda M, et al. Association between insulin resistance and risk of complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Cl Res Rev* 2015; 9 (1): 14-8.
196. Toprak H, Yetis H, Alkan A, Filiz M, Kurtcan S, Aralasmak A, et al. Relationships of DTI findings with neurocognitive dysfunction in children with Type 1 diabetes mellitus. *British J Rad* 2016; 89 (1059): 20150680.
197. Dunger D. Diabetes in puberty. *Arc Dis Chi* 1992; 67 (5): 569.
198. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paed* 2009; 71 (1): 12-21.
199. Codner E, Merino P, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Repr Upd* 2012; 18 (5): 568-85.
200. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, et al. Diabetes Patienten Verlaufsdokumentationssystem Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology and the German Bundesministerium für Bildung und Forschung Competence Net for Diabetes Mellitus. *Growth in children and adolescents with type*. 2012; 1: 900-3.
201. Virmani A. Growth disorders in type 1 diabetes: an Indian experience. *Indian J End Met* 2015; 19 (Suppl 1): S64.
202. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J Diab Comp* 2006; 20 (4): 252-6.
203. Garg V. Noninsulin pharmacological management of type 1 diabetes mellitus. *Indian J End Met* 2011; 15 (Suppl1): S5.

204. Weigmann B, Franke RK, Daniel C. Immunotherapy in autoimmune type 1 diabetes. *Rev Diab St RDS* 2012; 9 (2-3): 68.
205. Skyler JS, Pugliese A. Immunotherapy trials for type 1 diabetes: the contribution of George Eisenbarth. *Diab Tech Ther* 2013;15 (S2):S2-13-S2-20.
206. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fert St* 2011; 95 (2): 727-30.
207. Zhu H, Wang X, Wallack M, Li H, Carreras I, Dedeoglu A, et al. Intraperitoneal injection of the pancreatic peptide amylin potently reduces behavioral impairment and brain amyloid pathology in murine models of Alzheimer's disease. *Mol Psyc* 2015; 20 (2): 252.
208. Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, Quon MJ, Harlan DM, Rother KI. Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes. *Diab Care* 2014; 37 (3): 666-70.
209. Rocha A, Iñiguez G, Godoy C, Gaete X, López P, Loreti N, et al. Testicular function during adolescence in boys with type 1 diabetes mellitus (T1D): absence of hypogonadism and differences in endocrine profile at the beginning and end of puberty. *Ped Diab* 2014; 15 (3): 198-205.
210. Cleland S, Fisher B, Colhoun H, Sattar N, Petrie J. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia* 2013; 56 (7): 1462-70.
211. Ostrovskaya R, Ozerova I, Gudasheva T, Kapitsa I, Ivanova E, Voronina T, et al. Comparative Activity of Proline-Containing Dipeptide Nootpept and Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase-4 Sitagliptin in a Rat Model of Developing Diabetes. *Bull Exp Bio Med* 2014; 156 (3): 342-6.
212. Ostrovskaya R, Gudasheva T, Voronina T, Seredenin S. The original novel nootropic and neuroprotective agent noopept. *Eksp Klin Farm* 2002; 65 (5): 66-72.
213. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs. *Drugs* 2010; 70 (3): 287-312.
214. Ostrovskaya RU, Gudasheva T, Zaplina A, Vahitova JV, Salimgareeva M, Jamidanov R, et al. Nootpept stimulates the expression of NGF and BDNF in rat hippocampus. *Bull Exp Bio Med* 2008; 146 (3): 334-7.
215. Nootriment. What is the Nootpept Half Life and How Long do Effects Last? : Amazon Services LLC Associates Program; 2018. Available from: <https://nootriment.com/nootpept-half-life/#halflife>.

216. Neznamov G, Teleshova E. Comparative studies of Noopept and piracetam in the treatment of patients with mild cognitive disorders in organic brain diseases of vascular and traumatic origin. *Neurosc Beh Phy* 2009; 39 (3): 311.
217. Ostrovskaya R, Zolotov N, Ozerova I, Ivanova E, Kapitsa I, Taraban K, et al. Noopept normalizes parameters of the incretin system in rats with experimental diabetes. *Bull Exp Bio Med* 2014; 157 (3):3 44-9.
218. Tzanoulinou S, Riccio O, De Boer M, Sandi C. Peripubertal stress-induced behavioral changes are associated with altered expression of genes involved in excitation and inhibition in the amygdala. *Tr Psyc* 2014; 4 (7): e410.
219. Zafar MI, Hu C, Liu D, Shafqat RA, Gao F. Insulin detemir causes lesser weight gain in comparison to insulin glargine: role on hypothalamic NPY and galanin. *J Diab Res* 2014; 2014.
220. Düzova H, Güllü E, Çiçek G, Köksal B, Kayhan B, Güllü A, et al. The effect of exercise induced weight loss on myokines and adipokines in overweight sedentary females steps aerobics vs jogging walking exercises. *J Spo Med Phys Fitn* 2018; 58 (3): 295-308.
221. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. [cited 17.08.2017]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5300#section=Use-and-Manufacturing>.
222. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Phy Res* 2001; 50 (6) :537-46.
223. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosc Met* 1984; 11 (1): 47-60.
224. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Prot* 2006; 1 (2): 848.
225. Dhull DK, Bhateja D, Dhull RK, Padi SS. Differential role of cyclooxygenase isozymes on neuronal density in hippocampus CA1 region of intracerebroventricular streptozotocin treated rat brain. *J Ch Neuroan* 2012; 43 (1): 48-51.
226. Ozer EA, Kumral A, Ozer E, Duman N, Yilmaz O, Ozkal S, et al. Effect of retinoic acid on oxygen-induced lung injury in the newborn rat. *Ped pulm* 2005; 39 (1): 35-40.
227. Haliloglu B, İşgüven P, Yıldız M, Arslanoğlu İ, Ergüven M. Complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Cl Res Ped End* 2011; 3 (3): 139.

228. Bergman BC, Howard D, Schauer IE, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Clement TW, et al. The importance of palmitoleic acid to adipocyte insulin resistance and whole-body insulin sensitivity in type 1 diabetes. *J Cl End Met* 2013; 98 (1): E40-E50.
229. Davalli AM, Perego C, Folli FB, Bosi E. Long-lasting remission of type 1 diabetes following treatment with topiramate for generalized seizures. *Acta Diab* 2012; 49 (1): 75-9.
230. Shafik AN. Effects of topiramate on diabetes mellitus induced by streptozotocin in rats. *European J Ph* 2012; 684 (1-3): 161-7.
231. MJ L, S K. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9 (CD007170).
232. Griffin KJ, Thompson PA, Gottschalk M, Kylo JH, Rabinovitch A. Combination therapy with sitagliptin and lansoprazole in patients with recent-onset type 1 diabetes (REPAIR-T1D): 12-month results of a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diab End* 2014; 2 (9): 710-8.
233. Baykara M, Atabek ME, Eklioglu BS, Kurtoglu S. Pentoxifylline treatment for protecting diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes. *J Ped End Met* 2013; 26 (1-2): 19-24.
234. Rhee K-J, Lee CG, Kim SW, Gim D-H, Kim H-C, Jung BD. Extract of Ginkgo Biloba ameliorates streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus and high-fat diet-induced type 2 diabetes mellitus in mice. *Int J Med Sci* 2015; 12 (12): 987.
235. Santos R, Correia S, Alves M, Oliveira P, Cardoso S, Carvalho C, et al. Insulin therapy modulates mitochondrial dynamics and biogenesis, autophagy and tau protein phosphorylation in the brain of type 1 diabetic rats. *Bioch Biophys Acta (BBA)-Mol Bas Dis* 2014; 1842 (7): 1154-66.
236. Dotzert MS, Murray MR, McDonald MW, Olver TD, Velenosi TJ, Hennop A, et al. Metabolomic response of skeletal muscle to aerobic exercise training in insulin resistant type 1 diabetic rats. *Sci Rep* 2016; 6: 26379.
237. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin resistance of puberty. *Curr diab rep* 2016; 16 (7): 64.
238. Bjornstad P, Maahs D, Johnson R, Rewers M, Snell-Bergeon J. Estimated insulin sensitivity predicts regression of albuminuria in Type 1 diabetes. *Diab Medi* 2015; 32 (2): 257-61.
239. Park S, Lee Y. Associations of body weight perception and weight control behaviors with problematic internet use among Korean adolescents. *Psyc Res* 2017; 251: 275-80.

240. Melling C, Grisé K, Hasilo C, Fier B, Milne K, Karmazyn M, et al. A model of poorly controlled type 1 diabetes mellitus and its treatment with aerobic exercise training. *Diab Met* 2013; 39 (3): 226-35.
241. Konrad K, Datz N, Engelsberger I, Grulich-Henn J, Hoertenhuber T, Knauth B, et al. Current use of metformin in addition to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: an analysis based on a large diabetes registry in Germany and Austria. *Ped Diab* 2015; 16 (7): 529-37.
242. Kloppenborg JT, Fonvig CE, Nielsen TR, Mollerup PM, Bøjsøe C, Pedersen O, et al. Impaired fasting glucose and the metabolic profile in Danish children and adolescents with normal weight, overweight, or obesity. *Ped Diab* 2017.
243. Pierce M, Kuh D, Hardy R. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diab Med* 2012; 29 (5): 600-3.
244. Minges KE, Whittemore R, Grey M. Overweight and obesity in youth with type 1 diabetes. *An Rev Nurs Res* 2013; 31:47.
245. Ahmed M, Ong K, Watts A, Morrell D, Preece M, Dunger D. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Cl End Met* 2001; 86 (3): 1188-93.
246. Setoodeh A, Didban A, Rabbani A, Sayarifard A, Abbasi F, Sayarifard F, et al. The effect of metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Cl Dia Res JCDR* 2017; 11 (4): SC01.
247. DeGeeter M, Williamson B. Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors. *J Ph Pr* 2016; 29 (2): 144-59.
248. Staels F, Moyson C, Mathieu C. Metformin as add-on to intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diab Ob Met* 2017; 19 (10): 1463-7.
2489. Silvaes RR, Pereira ENGdS, Flores EEI, Estado V, Reis PA, Silva IJd, et al. Combined therapy with metformin and insulin attenuates systemic and hepatic alterations in a model of high-fat diet-/streptozotocin-induced diabetes. *Int J Exp Pat* 2016; 97 (3): 266-77.
250. Kanigür-Sultuybek G, Güven M, Onaran İ, Tezcan V, Cenani A, Hatemi H. The effect of metformin on insulin receptors and lipid peroxidation in alloxan and streptozotocin induced diabetes. *J Bas Cl Phy Ph* 1995; 6 (3-4): 271-80.
251. Bailey C, Mynett K. Insulin requirement for the antihyperglycaemic effect of metformin. *British J Ph* 1994; 111 (3): 793-6.

252. Nwosu BU, Maranda L, Cullen K, Greenman L, Fleshman J, McShea N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive metformin therapy in overweight/obese youth with type 1 diabetes. *PLoS One* 2015; 10 (9): e0137525.
253. Guo J, Pereira TJ, Dalvi P, Yeung LSN, Swain N, Breen DM, et al. High-dose metformin (420 mg/kg daily po) increases insulin sensitivity but does not affect neointimal thickness in the rat carotid balloon injury model of restenosis. *Met Cl Exp* 2017; 68: 108-18.
254. Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, Cummings EA. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Ped* 2006; 149 (6): 845-9. e1.
255. Stone ML, Walker JL, Chisholm D, Craig ME, Donaghue KC, Crock P, et al. The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control: a randomized-controlled trial. *Ped Diab* 2008; 9 (4pt1): 326-34.
256. Dogan A, Celik I, Kaya MS. Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (*Quercus brantii* Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. *J Ethnopharm* 2015; 176: 243-51.
257. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Glucose supply and insulin demand dynamics of antidiabetic agents. *J Diab Sci Tech* 2010; 4 (2): 365-81.
258. Ziaee A, Esmailzadehha N, Honardoost M. Comparison of adjunctive therapy with metformin and acarbose in patients with Type-1 diabetes mellitus. *Pakistan J Med Sci* 2017; 33 (3): 686.
259. Wang N, Zhang JP, Xing XY, Yang ZJ, Zhang B, Wang X, et al. Associations between changes in glucagon-like peptide-1 and bodyweight reduction in patients receiving acarbose or metformin treatment. *J Diab* 2017; 9 (8): 728-37.
260. Talaviya PA, Saboo BD, Dodiya HG, Rao SK, Joshi SR, Modh VB, et al. Retrospective comparison of voglibose or acarbose as an add-on therapy to sulfonylureas in Western Indian patients with uncontrolled overweight/obese type 2 diabetes. *Diab Met Synd Cl Res Rev* 2016; 10 (2): 88-91.
261. Esquivel M, Lansang M. Optimizing diabetes treatment in the presence of obesity. *Cleveland Cl J Med* 2017; 84 (7 Suppl 1): S22-S9.
262. Riddle M, Yuen K, de Bruin T, Herrmann K, Xu J, Öhman P, et al. Fixed ratio dosing of pramlintide with regular insulin before a standard meal in patients with type 1 diabetes. *Diab Ob Met* 2015; 17 (9): 904-7.
263. Qiao Y-C, Ling W, Pan Y-H, Chen Y-L, Zhou D, Huang Y-M, et al. Efficacy and safety of pramlintide injection adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (39): 66504.

264. Rodriguez LM, Mason KJ, Haymond MW, Heptulla RA. The role of prandial pramlintide in the treatment of adolescents with type 1 diabetes. *Ped Res* 2007;62 (6):746.
265. Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Curr Ob Rep* 2018: 1-15.
266. Cheng STW, Chen L, Li SYT, Mayoux E, Leung PS. The effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on pancreatic β -cell mass and glucose homeostasis in type 1 diabetes. *PLoS One* 2016; 11 (1): e0147391.
267. Banin RM, Hirata BKS, Andrade ISd, Zemdegs JCS, Clemente APG, Dornellas APS, et al. Beneficial effects of Ginkgo biloba extract on insulin signaling cascade, dyslipidemia, and body adiposity of diet-induced obese rats. *Brazilian J Med Bio Res* 2014; 47 (9): 780-8.
268. Chen J-S, Chen Y-H, Huang P-H, Tsai H-Y, Chen Y-L, Lin S-J, et al. Ginkgo biloba extract reduces high-glucose-induced endothelial adhesion by inhibiting the redox-dependent interleukin-6 pathways. *Cardiovasc Diab* 2012; 11 (1): 49.
269. Lin Y-C, Thùỳ TD, Wang S-Y, Huang P-L. Type 1 diabetes, cardiovascular complications and sesame (芝麻 Zhī Má). *J Tr Comp Med* 2014; 4 (1): 36-41.
270. Wang Q, Long M, Qu H, Shen R, Zhang R, Xu J, et al. DPP-4 Inhibitors as Treatments for Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diab Res* 2018; 2018.
271. Torres-Santiago L, Mauras N, Hossain J, Weltman AL, Darmaun D. Does oral glutamine improve insulin sensitivity in adolescents with type 1 diabetes? *Nutrition* 2017; 34: 1-6.
272. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, Fox CK, Metzige AM, Coombes BJ, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *JAMA Ped* 2013; 167 (4): 355-60.
273. Nathan BM, Rudser KD, Abuzzahab MJ, Fox CK, Coombes BJ, Bomberg EM, et al. Predictors of weight-loss response with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment among adolescents with severe obesity. *Cl Ob* 2016; 6 (1): 73-8.
274. Oride A, Kanasaki H, Mijiddorj T, Sukhbaatar U, Hara T, Tumurbaatar T, et al. GLP-1 increases Kiss-1 mRNA expression in kisspeptin-expressing neuronal cells. *Bio Repr* 2017; 97 (2): 240-8.
275. Rydén A, Ludvigsson J, Fredrikson M, Faresjö M. General immune dampening is associated with disturbed metabolism at diagnosis of type 1 diabetes. *Ped Res* 2013; 75 (1-1): 45.

276. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin End Met* 2005; 90 (12): 6466-71.
277. Nasrolahi O, Khaneshi F, Rahmani F, Razi M. Honey and metformin ameliorated diabetes-induced damages in testes of rat; correlation with hormonal changes. *Iranian J Rep Med* 2013; 11 (12): 1013.
278. Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodríguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH-and LH-linked mechanisms. *J Androl* 2004; 25 (5): 706-19.
279. Pitton I, Bestetti G, Rossi G. The Changes in the Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis of Streptozotocin-Treated Male Rats Depend from Age at Diabetes Onset. *Andrologia* 1987; 19 (4): 464-73.
280. Nishimura E, Söderlund D, Castro-Fernández C, Zariñán T, Méndez JP, Ulloa-Aguirre A. In vitro biological-to-immunological ratio of serum gonadotropins throughout male puberty in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine* 2007; 31 (1): 18-26.
281. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diab Care* 2008; 31 (10): 2013-7.
282. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108(4): 1441-9.
283. Bertoldo MJ, Faure M, Dupont J, Froment P. Impact of metformin on reproductive tissues: an overview from gametogenesis to gestation. *Ann Tr Med* 2014; 2 (6).
284. Tosca L, Froment P, Rame C, McNeilly J, McNeilly A, Maillard V, et al. Metformin decreases GnRH-and activin-induced gonadotropin secretion in rat pituitary cells: potential involvement of adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase (PRKA). *Bio Rep* 2011; 84 (2): 351-62.
285. Codner E, Iñiguez G, López P, Mujica V, Eyzaguirre FC, Asenjo S, et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hor Res Paed* 2013; 80 (5): 343-9.
286. Nishiyama Y, Hasegawa T, Fujita S, Iwata N, Nagao S, Hosoya T, et al. Incretins modulate progesterone biosynthesis by regulating bone morphogenetic protein activity in rat granulosa cells. *J Ster Bioch Mol Bio* 2017.

287. Ahangarpour A, Oroojan AA, Heidari H. Effects of exendin-4 on male reproductive parameters of d-galactose induced aging mouse model. *W J Men Hea* 2014; 32 (3): 176-83.
288. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Repr Bio End* 2011; 9 (1): 61.
289. Astiz S, Gonzalez-Bulnes A, Astiz I, Barbero A, Perez-Solana M, Garcia-Real I. Advanced onset of puberty after metformin therapy in swine with thrifty genotype. *Exp Phy* 2014; 99 (9): 1241-52.
290. Zhao Y, Yan Y, Zhao Z, Li S, Yin J. The dynamic changes of endoplasmic reticulum stress pathway markers GRP78 and CHOP in the hippocampus of diabetic mice. *Br Res Bull* 2015; 111: 27-35.
291. Schmidt RE, Feng D, Wang Q, Green KG, Snipes LL, Yamin M, et al. Effect of insulin and an erythropoietin-derived peptide (ARA290) on established neuritic dystrophy and neuronopathy in Akita (Ins2Akita) diabetic mouse sympathetic ganglia. *Exp Neur* 2011; 232 (2): 126-35.
292. Wang G, Fang H, Zhen Y, Xu G, Tian J, Zhang Y, et al. Sulforaphane prevents neuronal apoptosis and memory impairment in diabetic rats. *Cell Phy Bioch* 2016; 39 (3): 901-7.
293. Alzoubi H, Khabour F, I Al-azzam S, H Tashtoush M, M Mhaidat N. Metformin eased cognitive impairment induced by chronic L-methionine administration: potential role of oxidative stress. *Curr Neuroph* 2014; 12 (2): 186-92.
294. Ho N, Sommers MS, Lucki I. Effects of diabetes on hippocampal neurogenesis: links to cognition and depression. *Neurosc Biobeh Rev* 2013; 37 (8): 1346-62.
295. Chen B, Teng Y, Zhang X, Lv X, Yin Y. Metformin alleviated A β -induced apoptosis via the suppression of JNK mapk signaling pathway in cultured hippocampal neurons. *BioMed Res Int* 2016; 2016.
296. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Incretin hormones regulate microglia oxidative stress, survival and expression of trophic factors. *European J Cell Bio* 2017; 96 (3): 240-53.
297. Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosc* 2012; 13 (1): 33.
298. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Plácido AI, et al. Gut-brain connection: the neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *W J Diab* 2015; 6 (6): 807.

299. Doré S, Kar S, Quirion R. Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against β -amyloid-and human amylin-induced toxicity. *Proc Nat Ac Sci* 1997; 94 (9): 4772-7.
300. Bathina S, Srinivas N, Das UN. Streptozotocin produces oxidative stress, inflammation and decreases BDNF concentrations to induce apoptosis of RIN5F cells and type 2 diabetes mellitus in Wistar rats. *Bioch Biophy Res Com* 2017; 486 (2): 406-13.
301. Zhao Y, Shen Z, Zhang D, Luo H, Chen J, Sun Y, et al. Ghrelin ameliorates nerve growth factor Dysmetabolism and inflammation in STZ-induced diabetic rats. *Met Br Dis* 2017; 32 (3): 903-12.
302. Allard JS, Perez EJ, Fukui K, Carpenter P, Ingram DK, de Cabo R. Prolonged metformin treatment leads to reduced transcription of Nrf2 and neurotrophic factors without cognitive impairment in older C57BL/6J mice. *Beh Br Res* 2016; 301: 1-9.
303. Qiu WQ, Li H, Zhu H, Scott T, Mwamburi M, Rosenberg I, et al. Plasma amylin and cognition in diabetes in the absence and the presence of insulin treatment. *J Diab Met* 2014; 5 (11).
304. Yan W-W, Chen G-H, Wang F, Tong J-J, Tao F. Long-term acarbose administration alleviating the impairment of spatial learning and memory in the SAMP8 mice was associated with alleviated reduction of insulin system and acetylated H4K8. *Br Res* 2015; 1603: 22-31.
305. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handbook of clinical neurology*. 111: Elsevier 2013. p. 707-18.
306. Rashid MH, Ueda H. Nonopioid and neuropathy-specific analgesic action of the nootropic drug nefiracetam in mice. *J Ph Exp Th* 2002; 303 (1): 226-31.
307. Zhilyuk V, Levykh A, Mamchur V. A Study of the Mechanisms for Antiaggregant Activity of Pyrrolidone Derivatives in Rats with Chronic Hyperglycemia. *Bull Exp Biol Med* 2014; 156 (6): 799.
308. Wong LC, Freeburg JD, Montouris GD, Hohler AD. Two patients with Hashimoto's encephalopathy and uncontrolled diabetes successfully treated with levetiracetam. *J Neu Sc* 2015; 348 (1): 251-2.
309. Akman L, Erbas O, Akdemir A, Yavasoglu A, Taskiran D, Kazandi M. Levetiracetam ameliorates ovarian function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Gyn End* 2015; 31 (8): 657-62.

310. Micov A, Tomić M, Pecikoza U, Ugrešić N, Stepanović-Petrović R. Levetiracetam synergises with common analgesics in producing antinociception in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Ph Res* 2015; 97: 131-42.

EKLER

EK 1. Özgeçmiş

SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayımlanan Özet Makaleler (INDM)

Yurt A., Koksall B., Gürbüz P., Yıldız A., Vardi N., Alcin E., "Effects of Grape Seed Extract on Diabetic Neuropathy in Mice", ACTA PHYSIOLOGICA, vol.215, pp.51-52, 2015

Diğer Dergilerde Yayımlanan Makaleler

Kolaç T., Gürbüz P., Yetiş G., "Doğal Ürünlerin Fenolik İçeriği ", İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, cilt.5, ss.27-44, 2017

Yetiş G., Kolaç T., Gürbüz P., Yakinci Z. D., "Determination of the Health Services Vocational School Students' Thoughts and Usage Habits about Herbal Treatment", International Journal of Secondary Metabolite, pp.463-472, 2017

Gürbüz P., Yetiş G., Çelikhan G., "Obezite ve Yağ Dokusu", İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, cilt.4, ss.30-45, 2016

Gürbüz P., Yetiş G., Yakupoğulları A. , "Evde Bakım ve Terapötik Oyun", İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, cilt.3, ss.17-21, 2015

Gürbüz P., Yetiş G., Yakupoğulları A. , "D Vitamini: İnsan Vücudunda Etkinliği Ve Eksikliği", İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, cilt.3, ss.10-14, 2015

Gürbüz P., Yetiş G., Yakupoğulları A. , "Çocukluk Çağı Obezitesi ve Metabolik Sendrom", İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, cilt.3, ss.12-16, 2015

Hakemli Kongre/Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar (BILD)

Yakinci Z.D., Yetiş G., Gürbüz P., "Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İnternet Kullanımı İle Sosyal Yaşam Ve Sorumluluk Duyguları İlişkisinin Değerlendirilmesi", Uluslararası Katılımlı 4.Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Sempozyumu, İstanbul, Türkiye, pp.53-54

Yetiş G., Gürbüz P., "Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İlk Yardım Eğitimi Öncesi Bilgi Ve Yeterlilik Düzeylerinin Belirlenmesi", 2. Uluslararası Çağdaş Eğitim Araştırmaları Kongresi.

Gürbüz P., Düzova H., Yıldız A., Kaya G.B., Gözükara Bağ H.G., Çetin A., et al., "Effects of Noopept on Pubertal Process in Streptozotosin-induced Diabetic Prepubertal Rats", Uluslararası Katılımlı 43.Ulusal Fizyoloji Kongresi, Denizli, Türkiye, , vol.221, pp.25-48

Yakinci Z.D., Yetiş G., Gürbüz P., "Internet Usage In Educational Studies Of Vocational School Students", 11. International Computer & Instructional Technologies Symposium, Malatya, Türkiye, 24-26 Mayıs 2017, pp.10-10

Gürbüz P., Yetiş G., Yakinci Z.D., "Effect Of The Internet Usage On The Health Of Vocational School Students", 11. International Computer & Instructional Technologies Symposium, Malatya, Türkiye, 24-26 Mayıs 2017, pp.10-10

Yetiş G., Kolaç T., Gürbüz P., Yakinci Z.D., "Determination of The Thoughts of Health Service Vocational School Students About Plant Use and Herbal Treatment", 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants, Konya, Türkiye, 9-12 Mayıs 2017, pp.10-10

Gürbüz P., Yetiş G., "Yaşlılarda D Vitamini Eksikliği", 9. Ulusal Yaşlılık Kongresi, Kırşehir, Türkiye, 4-6 Mayıs 2017, ss.57-57

Yetiş G., Gürbüz P., "Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Yaşlılık Kavramı ve Yaşlılar Hakkındaki Düşüncelerinin Belirlenmesi", 9. Ulusal Yaşlılık Kongresi, Kırşehir, Türkiye, 4-6 Mayıs 2017, ss.61-61

Gürbüz P., Yıldız A., Vardi N., "Farelerde Diyabetik Nöropati Üzerine Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Etkileri", 41. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Türkiye,

EK 2. Etik Kurul Onayı



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 27-07-2015
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2015/A-62
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyu : Sprague Dawley- Wistar Albino
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 92 Adet
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 24 Günlük

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Halil DÜZOVA'nın yürütücüsü olduğu "Streptozosinle Diyabet Oluşturulan Prepubertal Sıçanlarda Noopept'in Kognitif Fonksiyonlar ve Puberte Süreci Üzerine Etkileri" İsimli 2015/A-62 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ Başkan	 Araştırmacı Prof. Dr. Nigar VARDI Üye	 Katılmadı Doç. Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ Üye
 Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye	 Yrd.Doç.Dr.Mehmet KARATAŞ Üye	 Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye
 Salih AVCI Sivil Üye	 Katılmadı Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU Sivil Üye	