



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE KULLANILAN SİTAGLİPTİNİN
GLİSEMİK KONTROL, İNSÜLİN DİRENCİ VE İMMÜN FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Serdar ALMACIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA — 2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE KULLANILAN SİTAGLİPTİNİN
GLİSEMİK KONTROL, İNSÜLİN DİRENCİ VE İMMÜN FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Serdar ALMACIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Canan ERSOY

BURSA — 2013

İÇİNDEKİLER

1. Özet.....	ii
2. İngilizce Özet.....	iv
3. Giriş	1
4. Gereç ve Yöntem	20
5. Bulgular	24
6. Tartışma ve Sonuç	29
7. Kaynaklar	38
8. Teşekkür	46
9. Özgeçmiş	47

ÖZET

Diyabet çok hızlı olarak, epidemik problem haline gelmiş bir hastalıktır. Yapılan projeksiyonlara göre 2030 yılında dünya üzerinde bu hastalıktan etkilenmiş yaklaşık 366 milyon kişi olacaktır. Diyabet ve komplikasyonları hastaların morbidite ve mortalitesini belirgin olarak artırdığı gibi, komplikasyonlarının tedavisi de çok pahalı olmaktadır. Birçok çalışma, intensif yapılan diyabet tedavisinin tüm bu sonuçları azalttığını göstermiştir.

Günümüzde diyabet tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve kullanılan birçok antidiyabetik ilaç grubuna rağmen tedavi sonuçları zaman içerisinde diyabetin doğası gereği kötüye gidebilmektedir. Diyabetin karakteristik özellikleri olan bifazik insülin cevabının bozulması, yemeklere yavaş insülin cevabı, hiperglukagonemi, pankreas beta hücrelerinin insülin içeriklerinin azalması ve anormal apoptozu gibi faktörleri hedef alan daha fizyolojik ve daha değişik mekanizmalar ile etki gösteren ilaçlara ihtiyaç duymaktayız. Bu ihtiyaç ve hedeften dolayı diyabet tedavisinde yeni ilaç grupları bulunmuştur. Bu yeni ilaç gruplarından birisi de sitagliptin gibi dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleridir. Biz bu çalışmamızda sitagliptinin glisemik kontrol, insülin direnci ve immün fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya 18-70 yaş arası, vücut kitle indeksi (VKİ) $<40 \text{ kg/m}^2$ olan, bilinen renal, hepatik, kardiyak hastalığı olmayan, kan şekeri regülasyonunu etkileyen herhangi bir ilaç kullanmayan, yeni tanı 20 tip 2 diyabet hastası dahil edilmişti. Olgulardan 10 hasta sadece tıbbi beslenme tedavisi verilerek (TBT), 10 hasta ise tıbbi beslenme tedavisine ilave olarak 100 mg/gün sitagliptin tedavisi verilerek izleme alındı. Hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden 12 hafta sonra olmak üzere 2 kez kan örneği alındı. Veriler tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) olmak üzere değerlendirildi. Elde edilen verilerin gruplar ile ilişkileri ve kendi aralarındaki korelasyonu incelendi.

Çalışmamızda TBT grubunda VKİ değerleri arasında TÖ ve TS karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sitagliptin alan

grupta TÖ ve TS arasında VKİ yönünden anlamlı farklılık yoktu. Sitagliptin VKİ'de azalma sağlamadı ancak artışta olmadı. Bu nedenle kilo açısından nötral olduğu sonucuna varıldı. Sitagliptin + TBT alan grupta insülin, c-peptid, insülin direnci değerlerinin 12 haftalık tedavi sonrası azaldığı saptandı. C-peptid' deki azalma istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Bu durum VKİ'deki durumun nötr olduğu göz önüne alınırsa glisemik kontrol üzerindeki olumlu etki ile açıklandı. Sitagliptinin 12 hafta sonunda anlamlılığa ulaşmasada hem açlık kan şekerini, hemde tokluk kan şekerini düşürdüğü ve özellikle açlık hiperglisemisini yalnızca TBT'ye göre daha iyi kontrol ettiği saptandı. Bu grupta 12 hafta sonunda beta hücre rezervinde artış görüldü. Sitagliptin + TBT grubunda trigliserid azalırken, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein anlamlı olmayan artış gösterdi. Yüksek dansiteli lipoprotein ile ilişkili sonuç literatürdeki çalışmalara benzer bulundu. Sitagliptin + TBT grubunda diğer gruptan farklı olarak CD4⁺ T lenfosit düzeyi ve dolayısıyla CD4⁺/CD8⁺ oranı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasada azalma saptandı. Bu azalmanın literatürde tanımlanan üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri tablo olarak adlandırılan yan etki ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, sitagliptin olumlu özellikleri ve minimal yan etki profili ile tip 2 diyabet tedavisine katkı sağlayan bir oral antidiyabetik olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelime: Sitagliptin, dipeptidil peptidaz inhibitörleri, diyabet, insülin direnci, glisemik kontrol

SUMMARY

EFFECTS OF SITAGLIPTIN IN TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON GLYCEMIC CONTROL, INSULIN RESISTANCE AND IMMUNE FUNCTIONS

Diabetes is a disease that has quickly become a global epidemic problem. According to projections by the year 2030 approximately 366 million people will be affected by the disease. Diabetes and its complications, which are very costly to treat, cause a substantial increase in mortality and morbidity of the patients. Several studies have shown that an intensive therapy of diabetes decreases these unwanted outcomes.

Even though nowadays we have many therapy options such as medical nutrition treatment, exercise and a variety of pharmaceuticals for treatment of diabetes, due to the nature of the disease patients may still deteriorate. We require drugs which are closer to the normal physiology, which show their effects using diverse mechanisms and which target characteristic properties of diabetes including impaired insulin response, slow insulin response to food, hyperglucagonemia, decreased insulin reserve in beta cells of pancreas and abnormal apoptosis. It is for this requirement and target, new drug groups to treat diabetes are researched and discovered. One of which is dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors such as sitagliptin. In this study we aimed to observe the effects of sitagliptin on glycemic control, insulin resistance and immune functions.

20 newly diagnosed type 2 diabetes patients between the ages of 18-70 years with a body mass index (BMI) of $<40 \text{ kg/m}^2$ who have no known renal, hepatic or cardiac diseases, and no history of blood sugar regulatory drug usage were included. Ten of these patients received medical nutrition therapy (MNT) whereas the other ten were treated with both MNT and a daily

dose of 100 mg sitagliptin. Both groups were observed. A total of two blood samples, one before treatment and another after 12 weeks of treatment were obtained. Data were assessed as before treatment (BT) and after treatment (AT). The association of collected data and patient groups and the correlation within the obtained data were examined.

In our study, comparing BT with AT, we found a statistically significant difference between the BMI values in the MNT group. In the Sitagliptin group the difference was statistically insignificant. Sitagliptin did not result in a decrease in BMI values however there was no increase either. For this reason, we considered the drug to be neutral for weight-gain. In the Sitagliptin group after 12 weeks of treatment insulin, c-peptide and insulin resistance (HOMA-IR) values were found to be decreased. The decrease in C-peptide was statistically significant. Considering the drug's neutrality on BMI values, this finding was explained by the positive effect of sitagliptin glycemic on control. We found that even though the data were statistically insignificant, sitagliptin lowered both fasting and postprandial blood sugar levels and had better control of especially fasting hyperglycemia after 12 weeks of treatment compared to the MNT group. In this group, we detected an increase in beta cell insulin reserve after 12 weeks. In the Sitagliptin group triglyceride levels decreased whereas total cholesterol, HDL and LDL levels, though insignificant, increased. The HDL-related results were similar to the findings of the other published studies. Compared to the MNT group we found a decrease in CD4⁺ lymphocyte count by extension CD4⁺/CD8⁺ ratio in the Sitagliptin group though statistically insignificant. This decrease was thought to be possibly related to the upper airway tract infection-like side-effect described in literature.

In conclusion, with favourable characteristics and a minimal side-effect profile sitagliptin can be considered as an oral anti-diabetic drug which contributes to the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: Sitagliptin, dipeptidyl-dipeptidase inhibitors, diabetes, insulin resistance, glysemic control

GİRİŞ

Diabetes Mellitus

Tanım

Diabetes mellitus (DM), insülin salgısının mutlak eksikliği ya da insülinin biyolojik etkinliğinin azalmasına veya her ikisine de bağlı oluşan uygunsuz hipergliseminin neden olduğu, bir metabolik bozukluk tablosudur.

Sınıflama

DM, tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer özel tipler olmak üzere sınıflandırılır.

Tablo-1: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.

1. Tip 1 Diyabet
2. Tip 2 Diyabet
3. Diğer özel tipler
4. Gestasyonel diyabet

Tip 2 Diabetes Mellitus

Etiyolojik sınıflamasında çeşitli tipleri olan diyabetin toplumda en sık görüleni %80-90 oranı ile tip 2 diyabettir (Tablo-1). Tip 2 diyabette belirli risk faktörleri mevcuttur. İlk olarak tip 2 diyabet sıklığının yaşlanma ile paralel artış gösterdiği bilinmektedir. Diyabet-yaşlanma ilişkisi toplumdaki kümülatif insidans ve mortalite oranına bağlıdır. İkinci olarak monozigot ikizlerde tip 2 diyabetin % 90'a varan çok yüksek oranda konkordans göstermesi, hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir. Obezite, tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar diyabet gelişme riskinin vücut kitle indeksi (VKİ)' den başka vücut yağ kitlesi artışı ile de paralel olarak arttığını

ortaya koymuştur. Bu nedenle en azından bel çevresi veya bel/kalça oranı ile abdominal yağ kitlesi tahmin edilmelidir. Obezitenin yanı sıra sedanter yaşam biçiminin de tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Çin'de yapılan çalışmalarda, düzenli egzersiz yapan kişilerde diyabet görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (1-3).

Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşık olup başlıca üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci.
- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti).
- Karaciğerde glukoz üretiminde artış (4).

Tip 2 DM'un patogenezinin tartışmalı olmakla birlikte birinci derecede sorumlu tutulan bozukluk insülin direncidir. İnsülin direnci, normal konsantrasyonlardaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir deyişle glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir klinik gösterge sayılmaktadır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezde ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz üretiminin baskılanması bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. Açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar (5). Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde

başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya Tip 2 DM'un geliştiğini göstermektedir.

İnsülin direncinden sorumlu diğer bir mekanizma da insülin genindeki yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin moleküllerinin oluşumudur. Bunun sonucunda proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü tam olamaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur. Bu durum prereseptör düzeyde insülin direnci olarak adlandırılmaktadır. İnsülin direnci obez bireylerin hemen hemen tümünde görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (6,7). Buna göre obez Tip 2 DM hastalarında insülin direnci daha önemli iken obez olmayan Tip 2 DM hastalarında insülin sekresyon bozukluğu ön plana geçer (8).

Tip 2 DM'un patogenezinin bakıldığında diğer bozukluk beta hücre fonksiyon bozukluğudur. İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın, eğer mutlak bir insülin eksikliği varsa Tip 2 DM kaçınılmazdır. İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler Tablo-2'de sıralanmıştır.

Tablo-2: İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan faktörler.

<p>1. İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none">a. Birinci faz insülin salgısının bozulmasıb. Pulsatil insülin salgılanmasının bozulmasıc. Proinsülin salgılanmasında anomaliler <p>2. İnsülin salgısında kalitatif bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none">a. Düşük doğum ağırlığı (Thrifty fenotip hipotezi)b. Glukoz toksisitesic. Amilin (Adacık amiloid polipeptid)d. Calcitonin-Gene-Related-Peptid (CGRP)e. İncretinler (Glucagon like peptid-1, GİP, G-alanin)f. Lipotoksisiteg.İnsülin salgılanma bozukluğunda genetik nedenler
--

Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

-Poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomların varlığında, son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında plazma kan glukozunun 200 mg/dL veya üstü olması.

-Açlık plazma glukozu (APG) 126 mg/dL ve üstü olması. (Açlık en az 8 saat hiçbir kalori almamak anlamına gelmektedir. 8-12. saatler arası kan alınır.)

-OGTT sırasında 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl veya üstünde olması.

Tanıyı kesinleştirmek için bu testlerin ayrı günlerde yapılarak normal üstü değerlerin bulunması gereklidir. OGTT, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre 75 gr glukoz ile yapılır.

Zamanla DM'un tanı kriterlerine uymayan, ancak normal gruba da dahil edilemeyecek bir ara grup olduğu farkedilmiştir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) adı verilen APG ≥ 100 mg/dL fakat < 126 mg/dL altında olduğu bir grup ve OGTT 2. saat glukoz düzeyinin > 140 mg/dL fakat < 200 mg/dL altında

olduğu bozulmuş glukoz toleransı (BGT) adı verilen iki kategori tanımlanmıştır (9).

Tedavi

DM tedavisi çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. Bunlar diyet yani tıbbi beslenme tedavisi (TBT), egzersiz, insülinomimetik ilaçların da dahil olduğu antidiyabetikler ve insülin şeklinde sınıflandırılabilir.

Tıbbi Beslenme Tedavisi

TBT hedefleri;

Komplikasyon riskini azaltacak veya önleyecek düzeyde glisemi kontrolünü sağlamak, kardiyovasküler hastalık riskini azaltacak düzeyde lipid ve lipoprotein profilini kontrol etmek, vasküler hastalık riskini azaltacak düzeyde kan basıncı sağlamak, dislipidemi, hipertansiyon, kronik komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek, sağlıklı bir yaşam için uygun besin seşimini ve fiziksel aktivite düzeyini sağlamak ve fiziksel aktivite konusunda kendi kendini yönetme eğitimini sağlamak şeklinde olmalıdır (10).

TBT'nin etkinliği için hastalar bireyselleştirilmiş TBT almalıdır. Bu tedavi, konusunda uzman bir diyetisyen tarafından sağlanmalıdır. TBT, HbA1c düzeylerinde, tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1, tip 2 diyabetlilerde %1-2, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde 15-25 mg/dL azalma sağlar.

Amerikan Diyetisyenler Birliği ve Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) diyabetliler için kanıta dayalı TBT önerilerini ilk kez 2002 yılında yayınlamıştır. Yayımlanan son öneriler aşağıda özetlenmiştir:

Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde ılımlı ağırlık kaybı insülin direncini iyileştirir. Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve düzenli izlemi içeren yaşam tarzı değişikliğine odaklı, yapılaşmış programlar başlangıç ağırlığından %5-7 oranında azalma sağlayabilir. Karbonhidrat (KH) açısından düşük glisemik indeksli gıdaların seşimi, protein bakımından kilogram başına 0,8-1 g düzeyinde protein tüketilmesi, LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL veya daha fazla olan bireylere doymuş yağdan, trans yağ asitlerinden ve kolesterolden sınırlı beslenme önerilmelidir (11-13).

Kilolu veya obez bireylerin tedavisinde, günlük karbonhidrat alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH içeren diyetler önerilmez. Düşük KH'lı diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlar, ancak kardiyovasküler hastalık risk profili üzerindeki etkileri belirsizdir. VKİ>35 kg/m² olan tip 2 diyabetli bireylerde kilo kontrolü için cerrahi müdahale düşünülebilir.

Egzersiz

Diyabet tedavisinin önemli bir basamağını oluşturur. Egzersiz, vücut hücrelerinin insüline duyarlılığını, insülin reseptör sayısını, reseptörlerin duyarlılığını, hücrelerin glukozu depolama yeteneğini artırır. Karaciğer tarafından oluşturulan glukozu ve vücut yağını azaltır, adale kitlesini artırır. Kolesterol, trigliserid seviyelerini ve kan basıncını düşürür (11).

Antidiyabetik ilaçlar

Sulfonilüreler

Primer etkilerini pankreas üzerinde gösterirler. İnsülin sekresyonunu artırır. Beta hücrelerindeki sülfonilüre (SU) reseptörlerine bağlanıp adenosin trifosfat (ATP) sensitif potasyum kanallarını kapatırlar, dolayısıyla voltaja bağımlı kalsiyum (Ca) kanalları açılır, intrasellüler Ca konsantrasyonu artar ve insülin salınımı gerçekleşir. En önemli yan etkileri hipoglisemidir. Diğer istenmeyen yan etki kilo alımıdır.

Meglitinidler

Bu grupta yer alan repaglinid ve nateglinid SU'lere benzer pankreatik etki gösterir. Süratli başlayan etkileri olup daha kısa etkilidirler. Bu nedenle preprandiyal uygulama için uygundurlar. Ayrıca yarılanma ömürlerinin kısa olması postprandiyal dönemde hipoglisemi görülme riskini azaltır.

Biguanidler

1957 yılında iki temel biguanid olan metformin ve fenformin, daha sonra buformin bulunmuştur. Fenformin ve buformin laktik asidoz riskinin yüksek olması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

Halen kullanılan tek biguanid olan metformin hipoglisemik etkisini periferik insülin duyarlılığını artırarak, glukoz emilimini azaltarak ve hepatik glukoneogenezisi azaltarak göstermektedir.

Metformin plazma proteinlerine bağlanmaz, idrarla değişmeden atılır. Günlük etkin dozu 2 gramdır. 2 gram üzerindeki dozların daha fazla yararı yoktur. Anorektik etkisi vardır, bu nedenle kilo kaybına da neden olabilir. Hipoglisemi riski yoktur. Bazı geçici gastrointestinal irritasyon bulguları olabilir. Laktik asidoz nadir bir yan etkisidir (insidans %0.03). Nadiren B12 vitamini eksikliği yapabilir.

Thiazolidinedionlar (TZD)

TZD'ler etkilerini peroksizom proliferator-aktive gama reseptörlere (PPAR-gama) bağlanarak ve insülin duyarlılığını artırarak gösterirler. TZD'ler insülin varlığında adele ve özellikle yağ dokusunda insülinle uyarılan glukozun yakalanmasını ve glukoz transporter (GLUT) reseptör ekspresyonunu artırmaktadır. Yan etkileri arasında ödem, anemi, konjestif kalp yetmezliği, sıvı retansiyonu, LDL-kolesterol artışı, transaminazlarda yükselme vardır.

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glikozidaz inhibitörleri; akarboz ve miglitoldür. Barsak fırçamsı kenarında bulunan alfa glikozidaz enzimlerini inhibe eder. Postprandiyal glukoz artışlarını engellerler. En önemli yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir.

Amylin Analogları

Amylin pankreas hücrelerinden insülin ile sekrete edilen 37 amino asit içeren bir nörohormondur. Postprandiyal hiperglisemiyi glukagon sekresyonunu süprese ederek azaltır. Ülkemizde şu anda kullanımda değildir (14).

Tip 2 DM'de insülin tedavisi

İnsülin non-obez, daha genç ve ciddi şekilde hiperglisemik tip 2 DM'lu hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılır ve sıklıkla geçici stres dönemlerinde (yaralanma, enfeksiyon, cerrahi) veya gebelikte gerekir.

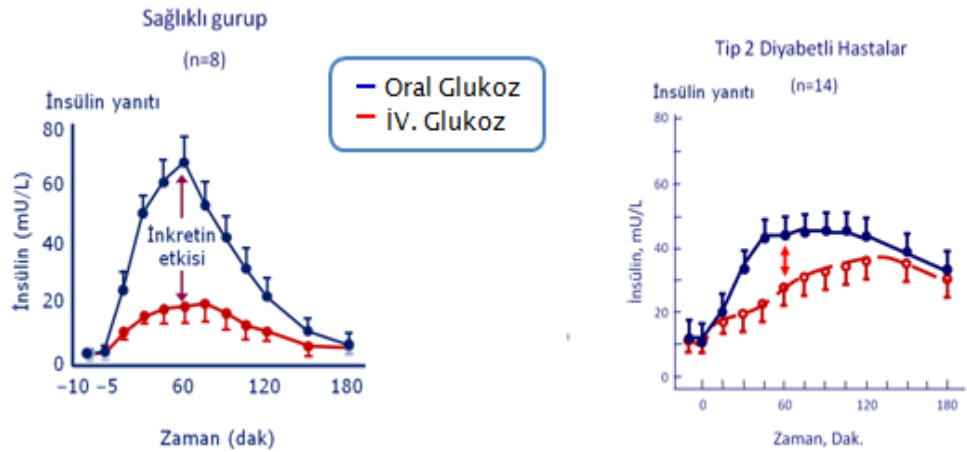
Rölatif olarak hafif açlık hiperglisemisi olan hastalarda (endojen insülin sekresyon kapasitesini korumaya devam eden) günde bir ya da iki kez verilen bazal insülin dozları glukoz hedeflerine ulaşmak için yeterli olabilmektedir.

Yemeklerle insülin sekrete etme özelliğini korumuş hastalarda, yatmadan önce tek doz orta etkili insülin yeterli olabilir. Bu yaklaşımın amacı basitliği ve uyumu artırması ve endojen insülin salınımını ve etkisini artırmak için oral glukoz düşürücü ajanlarla kombine edilebilmesidir. Son zamanlarda, glarjin ve detemir gibi, uzun etkili bazal insülinlerin varlığı ile çoğu hastada günde tek doz enjeksiyon hasta tarafından uygulama kolaylığı nedeniyle tercih edilen yaklaşım olmaktadır.

Motivasyonlu ve uygun hastalarda ideal uygulama, hastaların KH alım tahmini ve yemek öncesi glukoz değerine göre insülin ayarlanmasıdır. Bu metod daha kompleks, zahmetli ve daha sık doz düzenlenmesi gerektirir. En uygun uygulama şekli hastanın kendine bakımı ve en önemlisi hastanın eğitim seviyesi ve motivasyonuna göre bireyselleştirilmelidir (15).

İnkretin Mimetikleri

Enteral beslenmenin intravenöz (IV) beslenmeye göre daha fazla insülin sekresyonuna yol açtığından gözlenmesinden sonra inkretin konsepti ortaya çıkmıştır (Şekil-1) (16).

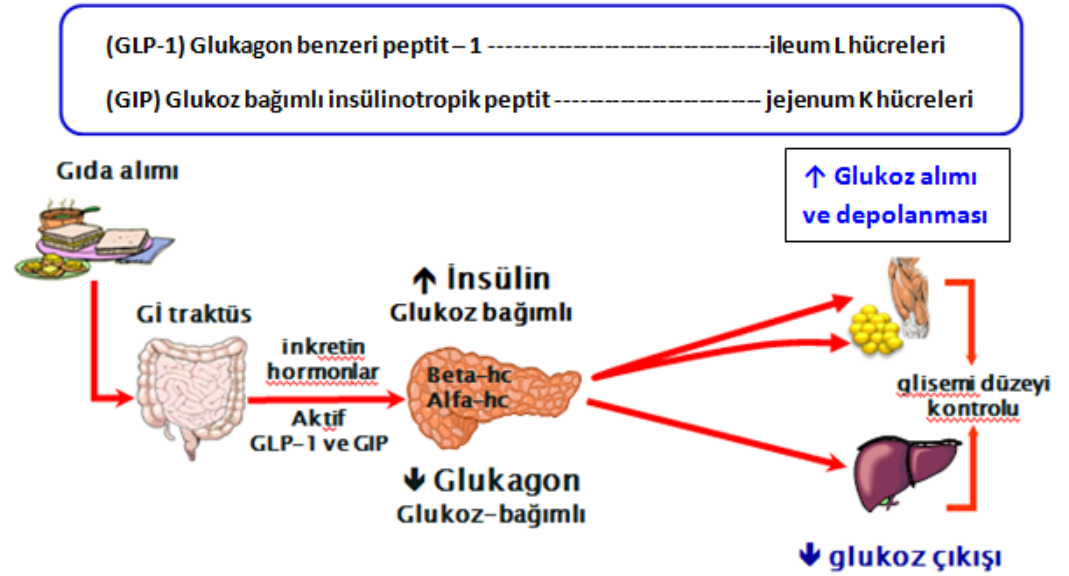


Şekil-1: Enteral beslenmenin, IV beslenmeye göre insülin sekresyonu üzerine inkretinler üzerinden etkisi.

- Sağlıklı bireylerde oral glukoz alınmasıyla oluşan insülin cevabının %60 kadarı, barsak kaynaklı inkretin hormonların insülin sentez ve sekresyonunu potansiyelize edici etkileriyle ortaya çıkmaktadır.
- Diyabetiklerde sekresyon ve bu etki azalmıştır.

İlk izole edilen inkretin mide asidini inhibe ettiği için glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GİP) olarak adlandırılmıştır (17). Daha sonra ise aslında GİP molekülünün insülinotropik ve kan şekeri regülasyonu etkisinin daha potent, gastrik inhibitör etkisinin ise daha zayıf olduğu anlaşılmıştır (18-22). Bu keşif sonrası molekülün ismi glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid olarak değiştirilmiştir (18-20). İlerleyen çalışmalar ile gastrointestinal sistem (GİS)'den birden fazla inkretin salgılandığı saptanmıştır (23,24). İntestinal bölgeden salgılanan en önemli inkretin ise glukagon benzeri peptid-1 (glukagon-like peptide= GLP-1)'dir. Bu peptid GİS'in jejunum ve distal ileumunda bulunan L-hücreleri tarafından sentez edilmektedir. GLP-1'i sentezleyen gen ile pankreasın alfa hücrelerindeki glukagon geni aynıdır. Hatta transkripsiyon ve translasyon sonrası oluşan proglukagona kadar sentez yolları aynıdır (25). Fakat posttranslasyonel modifikasyonda pankreasın alfa hücrelerinden glukagon, glisentin ilişkili pankreatik polipeptid ve majör prokoagülan fragman sentez edilirken, GİS'in L-hücrelerinden GLP-1, GLP-2 ve glisentin sentez edilmektedir. En potent inkretin olan GLP-1 %50 homoloji ile glukagona benzer (26-28). Gen paylaşımı ve moleküler homolojilerinden dolayı GLP ismi verilmiştir.

GİP, duodenum ve proksimal jejunumdaki K-hücrelerinden sentez edilen 42 aminoasitli (aa) polipeptiddir. KH, yağ ve protein alımı ile sentez ve sekresyonu stimüle olmaktadır (29,30). GLP-1, 30 aa içeren, KH, yağ ve daha az oranda da protein alımı ile sekresyonu artan bir maddedir. GİP ve GLP-1'in plazma yarı ömürleri sırası ile 7 ve 4 dakikadır. Her iki inkretin dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi ile dakikalar içerisinde yıkılmaktadır. GİP ve GLP-1 glukozu bağımlı akut insülinotropik etkilerini pankreasın beta hücrelerinin yüzey reseptörlerine bağlanıp siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile göstermektedir (Şekil-2). Uzun dönemde ise beta hücrelerinin gen ekspresyonlarını artırıp insülin sentezinde artış ve hücre kitlesinde artışla birlikte daha uzun ömürlü olmalarını sağlamaktadır.



Şekil-2: İnkretin hormonların etkileri

Diyabetik hastalarda postprandiyal dönemde inkretinlerle amplifiye edilmesi gereken total insülin cevabında belirgin bir azalma mevcuttur (31). Bu azalmanın sebebi, yemek ile stimüle edilen GLP-1 düzeylerinde diyabetik hastalarda gözlenen hafif fakat anlamlı düşüş ve GİP'in geç dönemde amplifiye edilememesidir (32,33). Tip 2 diyabetiklerde devamlı IV infüzyon şeklinde GİP veya GLP-1 infüzyonu ile yapılan çalışmalarda glisemik kontrolün düzeldiği ve HbA1c'nin düştüğünün tespit edilmesi ile bu moleküllerin daha kolay ve uzun süreli uygulama açısından tedavi araştırmaları başlamıştır (34). Antidiyabetik tedavide GİP'e nazaran özellikle GLP-1 agonistleri üzerinde çalışılmıştır. Çünkü Tablo-3'de de özetlendiği gibi, GLP-1'in gastrik motiliteyi yavaşlatıp postprandiyal ani glukoz piklerini engellemesi ve glukagonu baskılaması nedeniyle GİP'e göre glukoz metabolizması üzerine daha üstün fizyolojik etkilere sahiptir. Bunun yanında GİP'in IV tedavide başarılı, fakat subkutan (sc) tedavide aynı etkiyi gösterememesi, GİP defektinin Tip 2 diyabeti hazırlayıcı değil de diyabette sonradan kazanılmış olması ve kan şekeri düzeldiğinde GİP'in fonksiyonlarının normale dönmesi GİP'e özgü eksikliklerdir (35-37).

Tablo-3: İnkretin hormonlarının antidiyabetik etkilerinin karşılaştırılması (38).

Fizyolojik etki	GLP-1	GİP
Plazma glukozunun azaltılması	+	+
Glukoza bağımlı insülin sekresyonu	+	+
Beta hücresinin glukoza cevabını artırma	+	+
Beta hücresinin gen ekspresyonunu ve diferansiasyonunu artırma	+	+
Glukagon süpresyonu	+	-
Somatostatin süpresyonu	+	-
Beta hücresinin artışı	+	+
Beta hücresinin yaşam süresinin uzatılması	+	+
Pankreas dışı glukoz azaltıcı etki	+	+
Gastrik boşalmayı yavaşlatması	+	-
Doyunluğu artırıcı etkisi	+	-
Vücut ağırlığında azalma	+	-

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, GİP: Glukoz-bağımlı insülotropik peptid

GLP-1 Analogları

Eksenatide enjekte edilen GLP-1 agonisti olup doğal GLP-1'in etkilerini gösterir ve DPP-4'e dirençlidir. Günde iki defa sc enjeksiyon şeklinde verilir. En önemli avantajı 2-4 kg kilo kaybı sağlamasıdır.

Liraglutide diğer bir GLP-1 analogudur. Ülkemizde henüz kullanımda değildir.

DPP-4 inhibitörleri

GLP-1 molekülünün postprandiyal dönemde hızlı yıkılmasını sağlayan DPP-4 enziminin inhibe edilmesi ile endojen ve doğal inkretinler olan GLP-1 ve GİP düzeylerinin artırılması yeni bir antidiyabetik ilaç grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir DPP-4 inhibitörü ile yapılan 4 haftalık tedavinin tip 2 diyabeti olan hastalarda APG ve postprandiyal glukoz düzeylerini azalttığını ve HbA1c düzeylerini düşürdüğünü gösteren klinik kavram kanıtlaması 2002 yılında Ahren ve ark. (39) tarafından yayınlanmıştır.

DPP-4 enzimini kodlayan gen delesyona uğratıldığında glukoz toleransında artış saptanmıştır (40). DPP-4 enzimi vücutta karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak, lenf dokularında, ayrıca çözülmüş olarak kanda

bulunmaktadır (41). DPP-4 birçok GIS hormonunun, nöropeptid, kemokin ve sitokinlerin yıkımından sorumlu geniş bir enzim ailesinin üyesidir. Vildagliptin ve sitagliptin DPP-4 enzimi üzerine özgül olmasa da seçici etkiye sahiptir (29). Özgüllük açısından sitagliptin daha potenttir (29). DPP-4'ün inhibisyonu sonrası antidiyabetik etkiler GLP-1 üzerinden görülmektedir. GLP-1'deki yükselme sadece postprandiyal değil, tüm gün devamlı olarak izlenmekte ve aynı zamanda açlık glisemisinde de düzelmeler görülmektedir (42,43). Fakat gastrik motilitenin yavaşlatılması ve kilo kaybı etkileri ortaya çıkmamaktadır. DPP-4 enzimi inhibisyonu ile inkretin hormonları yaklaşık iki kat artmaktadır, fakat GLP-1 analogu verildiğinde ise kanda farmakolojik dozda GLP-1 bulunmaktadır. Bu etki eksikliği bu hipotez ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Birçok DPP-4 inhibitörü geliştirilmiş ve geliştirilmektedir (Tablo-4). DPP-4 inhibitörleri kompetitif ve geri dönüşümlü inhibitördürler (44).

Tablo-4: DPP-4 inhibitörleri ve araştırma durumları (42).

İsim/jenerik	Durum
Sitagliptin	Onaylandı, ülkemizde kullanımda
Vildagliptin	Onaylandı, ülkemizde kullanımda
Alogliptin	Faz III
Saxagliptin	Onaylandı, ülkemizde kullanımda
PSN-9301	Faz II
RI438	Faz II
TA-6666	Faz II
PHXII49	Faz II
GRC8200	Faz II
SYR-619	Faz I

En çok araştırılan moleküller sitagliptin ve vildagliptindir. Her iki molekül de oral olarak aktif ve hızlı absorbe edilir. Oral alımından sonra bir-iki saat içinde %80 biyoyararlanımları olmaktadır (45). Sitagliptinin biyoyararlanımı yüksektir (%87). Genç (ortalama yaş: 32.7), sağlıklı gönüllülerde, 1.5-800 mg'lık tekli oral sitagliptin dozları, verildikten 1-6 saat sonra gözlenen pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen zaman (T_{max}) içinde hızla emilim göstermektedir. Sitagliptin düşük, geri dönüşümlü protein

bağlanması göstermektedir (%38) ve in vivo ortamda kabul edilebilir düzeyde metabolize edilmemektedir. Dozun yaklaşık %80'i böbreklerden ana ilaç şeklinde değişmeden elimine edilmektedir ve in vitro çalışmalar sınırlı metabolizmadan sorumlu birincil enzimin CYP3A4 olduğunu ve CYP2C8'in daha az katkısının bulunduğunu göstermektedir (39). İlaç uygulandıktan 30 dakika sonra enzim inhibisyon düzeyi %100'dür ve takip eden 14-16 saat boyunca %80 oranında enzim inhibe kalmaktadır (42,46). Her iki ilacın da hepatik disfonksiyonda metabolizması değişmez, fakat renal klerens azaldığı zaman vücutta birikimi hızla artar. Kreatinin klirensi < 50 mL/dakika ise doz azaltılmalı ve klirens düştükçe doz azaltımına devam edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda 50 mg sitagliptin ile farmakokinetiği araştırmak amacıyla tek dozlu, açık etiketli bir çalışma yapılmıştır. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 50 ila <80 mL/dak), plazma sitagliptin maruziyetinde klinik açıdan anlamlı hiçbir artış gözlenmezken, orta derecede (kreatinin klirensi 30 ila <50 mL/dak) veya ağır derecede (kreatinin klirensi <30 mL/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyalize ihtiyaç duyan son evre böbrek hastalığı olanlarda plazma sitagliptin maruziyeti sırasıyla 2.3, 3.8 ve 4.5 kat daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla benzer bir plazma maruziyetinin korunması amacıyla orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için 50 mg'a ve ağır böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalar için günde 25 mg'a doz azaltması yapılması önerilmiştir (45).

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7-9), sitagliptin maruziyeti 100 mg'lık tek bir dozun uygulanmasının ardından sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sırasıyla yaklaşık olarak %21 ve %13 oranında artmıştır, ancak bu klinik açıdan önemli kabul edilmemiştir. Dolayısıyla, hafif ila orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalar için doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır, ancak ağır karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh skoru > 9) hastalarda klinik deneyim yoktur (39).

Sitagliptinin ilk kullanıldığı klinik çalışmada daha önce hiç antidiyabetik ilaç kullanmamış 743 Tip 2 diyabetik hasta alınmıştır. Bu hastalarda günde iki kez 5, 12.5, 25 ve 50 mg dozları kullanılmıştır. Sonuçta

tüm dozlarda plaseboya göre anlamlı HbA1c düşmeleri saptanmıştır, fakat en anlamlı azalma %0.77 ile günde iki kez sitagliptin kolunda gözlenmiştir. Sitagliptinin 50, 100 ve 200 mg ile yapılan monoterapi çalışmalarında plaseboya göre HbA1c'de ortalama %0.74 azalma saptanmıştır (47). Bir diğer çalışmada, metformin ile kontrol altında olmayan hastalara sitagliptin ve glipizid eklenmesinden sonra her iki grupta da HbA1c düşüşü eşit olarak saptanmıştır (48). Pioglitazon ile kombinasyonunda plaseboya göre %1.1'lik HbA1c düşüşü sağlanmıştır (49). Pioglitazon kullanıpta kontrol altına alınamayan hastalara sitagliptin eklenmesi ile altı ay sonunda sitagliptin grubunda HbA1c'de %0.7 düşme sağlanmıştır (50).

Tip 2 diyabetli hastalarda DPP-4 inhibisyonu hem açlık hem tokluk aktif inkretinlerinin daha yüksek seviyelerde olmalarına yol açarak insülin salınımının artmasına, glukagon seviyelerinin azalmasına ve hem açlık hem tokluk glukoz konsantrasyonlarının düzelmesine neden olur. Tip 2 diyabetli hastalarda yemek sonrası GLP-1 konsantrasyonları azalmıştır ve GLP-1 etkisi normaldir; (51) bu nedenle DPP-4 inhibisyonu, bu hastalıkta hiperglisemiye katkıda bulunan bir kusuru hedefler (52). Diğer enzimlerle kıyaslandığında sitagliptin DPP-4 için özgül olmasa da seçici etkiye sahiptir (53). Sitagliptin DPP-4 için yüksek düzeyde seçicidir ve diğer proteazlarla veya DPP-8 ve DPP-9 gibi çok benzer yapıda enzimlerle zayıf etkileşim gösterir (44). Daha önce DPP-8/9 inhibisyonunun prelinik türlerde çoklu organ toksiteleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). DPP-4 inhibisyonu için % 50 inhibitör konsantrasyon (IC_{50}) ile DPP-8 ve DPP-9 inhibisyonu için IC_{50} karşılaştırıldığında, sitagliptin en az 2.600 kat fazla seçicilik göstermiştir. DPP-4'ün DPP-8/9 karşısındaki seçicilik gücü yüksektir (44). Diyabetli hayvan modellerinden elde edilen bulgular, DPP-4 inhibisyonunun pankreatik beta hücresi kütle ve fonksiyon kaybını hafifletebileceğini düşündürmektedir (55-57). Yüksek yağ içeren diyet ve streptozotosin kaynaklı diyabetik fare modeli kullanan Mu ve arkadaşları (57), bir sitagliptin analogunun (des-fluoro-sitagliptin) 2-3 aylık bir tedavi sonrasında tokluk ve açlık hiperglisemisini ve HbA1c seviyelerini düzelttiğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, uygulanan tedavi, *in vitro* koşullarda doza bağımlı olarak insülin-pozitif beta hücresi

sayısını, adacıkların insülin içeriğini ve glukozun uyardığı insülin salgısını arttırmış, glukagon-pozitif α -hücre sayısını azaltmıştır (57). Bu bulgular, DPP-4 inhibisyonunun, genellikle ilerleyici beta hücre disfonksiyonu ile kendini gösteren tip 2 diyabetin doğal gelişim öyküsünü düzeltebilme olasılığını gündeme getirmektedir. Hiperglisemi ve kötü metabolik kontrol insülin duyarlılığında azalmaya yol açar fakat progresif beta hücre yetmezliği hastalık progresyonunun hızını belirler (58). Bununla birlikte, bu önemli potansiyel yararlı etkinin klinik koşullarda gözlenip gözlenmeyeceği henüz kesin değildir ve uzun süreli klinik çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda gerçekleştirilen bir Faz Ib, plasebo kontrollü çalışma, tek oral sitagliptin dozlarının (25 veya 200 mg) plazma DPP-4 aktivitesinde 24 saatlik, doza bağımlı bir inhibisyon yarattığını ortaya koymuştur (46). Bunun yanı sıra, etki mekanizmasından da beklendiği gibi, oral glukoz yüklemesi sonrası sitagliptin, aktif GLP-1 ve GİP seviyelerinde doza bağımlı bir yükselmeye, insülin ve c-peptid seviyelerinde artışa, glukagon seviyelerinde bir düşüşe ve glisemik dalgalanmalarda azalmaya neden olmuştur (46). Tip 2 DM'lu hastalarda yapılan, takip süreleri yaklaşık 2 yıl olan çalışmalarda adacık hücre fonksiyonunda, açlık ve postprandiyal ölçümlerde düzelmeler görülmüştür (59). Faz III çalışmalar, glisemik kontrolün yetersiz olduğu tip 2 diyabetli hastalarda monoterapi halinde (47,60) ve metformin ile (61) veya pioglitazon ile (50) kombinasyon halinde uygulanan sitagliptinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili bilgilerimizi arttırmıştır. Bu çalışmalar tutarlı bir şekilde, plaseboya oranla sitagliptinin glisemik kontrolü belirgin derecede güçlendirdiğini ortaya koymuşlardır; bu bulgu, HbA1c seviyelerindeki anlamlı artışlarla, ADA'nin halihazırda geçerli HbA1c hedefine ($< \% 7$) ulaşan hastaların oranındaki artışlarla ve açlık plazma ve tokluk glukoz seviyelerindeki azalmalarla kendini göstermiştir. Beta hücre fonksiyonunun göstergeleride (beta hücre rezervi [HOMA- β] ve proinsülin/insülin oranı) sitagliptin ile düzelme göstermiştir. Tedavi almayan hastalarda DPP-4 inhibitörleri; başlangıç HbA1c'si $\%6-7$ olanlarda monoterapi olarak, HbA1c'si $> \%7$ 'nin üzerinde olanlarda ise kombinasyon tedavisi olarak önerilmektedir. Metformin ile kombinasyonlarında HbA1c

değerinde monoterapiye göre anlamlı düşüş sağlarlar (62). Sitagliptin tedavisi ile gözlenen glisemik yararlar plaseboya benzer bir tolerabilite profili ile elde edilmiştir. Klinik farmakoloji çalışmalarında sitagliptin 28 gün boyunca 800 mg/gün'e kadar tek dozlarda ve 400 mg/gün'e kadar çoklu dozlarda iyi tolere edilmiştir (63-70). Daha geniş ölçekli klinik çalışmalarda, sitagliptin 1 yıla kadar olan tedavi süresince iyi tolere edilmiştir; genel advers olay oranları plaseboya veya aktif karşılaştırma ajanına benzer bulunmuştur (71-73). Plaseboya oranla sitagliptin uygulamasında daha sık ve % 5'ten daha yüksek oranda gözlenen advers olaylar, monoterapi çalışmalarında nazofarinjitten, (sitagliptin ve plasebo uygulamalarında sırasıyla % 5.2'ye karşın % 3.3) pioglitazona ilave çalışmalarında üst solunum yolu enfeksiyonundan (sırasıyla % 6.3'e karşın % 3.4) ve baş ağrısından (sırasıyla % 5.1'e karşın % 3.9) oluşmuştur (47,61,73,74). Monoterapide ve ilave çalışmalarda hipoglisemi sıklığı düşük ve plasebo ile gözlenene benzerdir. Gastrointestinal advers olay sıklığı açısından monoterapi ve metformine ilave çalışmalarında sitagliptin ile plasebo arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (71-73). Bununla birlikte, pioglitazona ilave çalışmasında sitagliptin uygulaması ile biraz daha yüksek sıklıkta gastrointestinal advers olay gözlenmiştir, ancak gözlenen gastrointestinal advers olaylar nedeniyle hiçbir hasta tedaviyi sonlandırmamıştır (62). Sitagliptin ile uygulanan tedavi, klinik çalışmalarda başlangıca oranla vücut ağırlığı üzerinde nötral etki göstermiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda vildagliptin ve sitagliptin monoterapi ve kombinasyon tedavilerinde güvenli, iyi tolere edilen ve ciddi yan etki bildirilmemiş ilaçlardır. HbA1c düzeyi ne kadar yüksek ise bu ilaçlardan elde edilen HbA1c düşmeleri de o oranda yüksek bulunmuştur. Tek başına kullanımda hipoglisemi yan etkisi son derecede az oranda bildirilmiştir ve bu oranlar plasebo ile eşittir. İnsülin ve sülfonilüre ile yapılan kombinasyonlarında hipoglisemi sıklığında artış mevcuttur (45). DPP-4 inhibitörlerinin tek başına ve kombinasyon tedavilerinde lipidler üzerine etkileri gözlenmemiştir. Kan basıncı ve elektrokardiyografi üzerine etkileri saptanmamıştır (75).

İmmün Sistem

İmmün sistemin fizyolojik olarak işlevi bireyi enfeksiyonlara karşı korumaktır. Doğal immün yanıt, enfeksiyona yol açan mikropları uzaklaştırmaya daima hazır hücreleri ve molekülleri ile savunmanın ilk basamağını oluşturur. Edinsel immün yanıt, mikroplar tarafından uyarılan, yabancı maddeler için oldukça özgül ve mikroba her maruz kalındığında daha etkin yanıt verebilen bir immün yanıt şeklidir. Lenfositler, edinsel immün yanıtın hücreleridir ve yüzeylerinde klonal olarak antijenlere özgül reseptörlerin bulunduğu hücrelerdir. Edinsel immün yanıt, antikolar ile hücre dışı mikroplar ve toksinlerini yok eden hümmoral immün yanıtla, T lenfositleri aracılığıyla hücre içi mikropları yok eden hücreyel immün yanıtta oluşur.

Edinsel immün yanıt birbirini izleyen evrelerden oluşur: antijenin lenfositler tarafından tanınması, lenfositlerin proliferasyon üzere efektör konuma geçmesi, efektör ve bellek hücrelere farklılaşması, mikropların uzaklaştırılması, immün yanıtın gerilemesi ve immün belleğin oluşumu. Farklı işlevlere hizmet eden ve hücre yüzeyinde taşıdıkları özel yüzey molekülleri ile ayırt edilen çeşitli lenfosit toplulukları mevcuttur. B lenfositleri, antikor yapan tek hücre topluluğudur. B lenfositleri, yüzeylerinde antijeni tanıyan antikoları taşırlar ve efektör konumdaki B lenfositler antijeni nötralize eden ve uzaklaştıran antikoları salgırlar. T lenfositler diğere hücrelerin yüzeyinde beliren protein antijenlerinin peptid parçalarını tanırlar. Yardımcı T lenfositleri, fagositer hücreleri yuttukları antijenik partikülleri harap etmeleri için uyarırken, B lenfositlerini ise antikor yapmak üzere efektör konuma geçirir. Sitotoksik T lenfositleri sitoplazmasında mikrop taşıyan enfekte hücreleri öldürür. Antijen sunan hücreler, epitelden giren mikrobun antijenlerini yakalar, antijenleri lenfoid organlarda yoğunlaştırır ve T hücrelerinin antijenleri tanıması için antijeni yüzeyinde gösterir. Lenfositler morfolojik olarak birbirine çok benzemelerine ve hatta birbirinden ayırt edilmemelerine karşın işlevsel anlamda, köken aldığı dizi ve fenotip olarak birbirlerinden farklıdır, bu nedenle kompleks biyolojik yanıtlara ve aktivitelere neden olurlar. Günümüzde bu hücreler, monoklonal antikor panelleri ile tanınabilen yüzey proteinleri aracılığı ile birbirlerinden ayırtedilmektedir. Bu proteinlerin

isimlendirilmesinde 'CD' (ayrım kümesi 'cluster of differentiation') markerleri kullanılır. Bunlar belli bir hücre tipi veya hücre başkalaşım evresini tanımlamak için kullanılırlar ve bir antikor kümesi veya grubu tarafından tanınırlar. T lenfositleri arasında, CD4⁺ T hücrelerine yardımcı T hücreleri adı verilmektedir, çünkü bu hücreler antikor yapımı için B hücrelerine ve yutulmuş mikropların yıkımı için fagositlere yardım ederler. CD8⁺ T hücreler ise sitotoksik veya sitolitik T lenfositleri olarak adlandırılırlar, çünkü bu hücreler hücre içi mikropları taşıyan hücreleri öldürür, diğer hücreleri eritirler. CD3 molekülü ise T hücre antijen reseptörünün hücre yüzeyinde ekspresyonu ve sinyal iletimi gibi işlevlere sahiptir.

İnterlökin-12 (IL-12), mononükleer fagositler ve dendritik hücreler tarafından salgılanan ve hücre içi mikroplara karşı doğal immün yanıtın bir mediyatörü olan ve bu mikroplara karşı hücre-aracılı immün yanıtların temel indükleyicisi olarak görev yapan bir sitokindir.

Transforme edici büyüme faktörü (TGF- β 1) aktive T hücreleri, mononükleer fagositler ve diğer hücreler tarafından sentezlenen bir sitokindir. Bu sitokin, T hücrelerinin çoğalma ve farklılaşması ile makrofaj aktivasyonunu inhibe etmekte ve proinflamatuvar sitokinlerin etkilerine karşı etki göstermektedir.

CD-26 [Adenozin deaminaz bağlayıcı protein; (DPP-4)] aktive T ve B hücreleri, makrofajlar, doğal öldürücü (naturel killer=NK) hücreler tarafından üretilen T hücrelerinde sinyal iletimini sağlayan bir sitokindir (76).

DPP-4 enzimin ekspresyonu T hücrelerinde gerçekleşir ve DPP-4 enzim aktivitesinin T hücre fonksiyonundaki rolü net değilse de, muhtemelen CD26'nın eş-uyaran fonksiyonuyla ilişkili değildir (77,78). Genetik olarak CD26 bulunmayan hayvanlar enfeksiyonlarda belirgin artış olmaksızın sağlıklı ve doğurgandır (40) ve bir seçici DPP-4 inhibitörü uygulanan hayvanlarda immün fonksiyonların yanısıra lenf düğümleri, dalak ve kemik iliğinin de normal görünümde olduğu saptanmıştır (54,79). Ek olarak, insan periferik kan monositlerinin in vitro proliferasyonu seçici DPP-4 inhibisyonundan etkilenmez (54). CD26, bir hücre yüzey proteini olarak DPP-4 enzim aktivitesi gösterir ve bu protein timositler, T ve B lenfositler, NK

hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık sisteminin birçok hücresinde bulunmaktadır. Özellikle T hücrelerin ko-stimülasyonunda da etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu enzim aktivitesi immüne hücrelerdeki DNA sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Aytaç ve Dang'ın yaptıkları bir çalışmada CD26; T hücre aktivasyon ve proliferasyon artışına ve interlökin-2 üretiminin artışına yol açar. Diğer taraftan, inhibitörlerinin DPP-4, IL-2 ve IL-10, interferon gama (İFN-gama) gibi sitokinlerin üretimini azaltıp, TGF- β artışı ile T hücre fonksiyonlarını değiştirebileceği öne sürülmüştür (80). Reinhold ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada selektif DPP-4 inhibitörlerinin DPP-4/CD26 ekspresyonunu inhibe etmesiyle lökosit proliferasyonu üzerine T hücrelerinde oluşan etkiler fare ve insan deneylerinde birbirinden farklı sonuçlar ortaya koymuştur (81). DNA sentezi etkilerinin yanı sıra, sitokin üretimi üzerine güçlü baskılayıcı etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Reinhold ve arkadaşlarının bir makalesinde Lys(Z(NO₂))-thiazolidide, piperidide ve pyrrolidide türevlerinin ortaya koyduğu farklı DPP-4 inhibisyonunun IL-2, IL-10, IL-12, IL-6 ve İFN-gama gibi sitokinlerin üretimini yapan timus ve dalakta bulunan T hücrelerin baskılanarak immüsupresif etkilerinin olabileceği ileri sürmüştür. Yine bu inhibitörlerin doz bağımlı olarak multipl sklerozlu hastalarda İFN-gama, IL-4 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin üretiminden sorumlu myelin temel protein tarafından stimüle edilen T hücre klonlarının baskılanarak immüsupresif olası etkilerden bahsedilmiştir (82).

Çalışmamızda Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir DPP-4 inhibitörü olan sitagliptinin glisemik kontrol, insülin direnci ve immün fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya yeni tanı konulmuş toplam 20 tip 2 diyabet hastası aşağıdaki kabul edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.05.2009 tarihli, 2009-9/1 karar numaralı onayı ile dahil edildi.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- 18-70 yaş arası; VKİ < 40 kg/m² olan hastalar
- Yeni tanı tip 2 diyabet olup AKŞ < 240 mg/dL olan hastalar
- Bilinen kardiyak, renal, hepatik hastalığı olmayanlar
- Glukoz metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmayanlar

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- Tip 1 diyabet hastası olanlar
- Serum transaminazları normal değerinden 2.5 kat fazla olanlar
- Renal yetmezliği olanlar
- Konjestif kalp yetmezliği olanlar
- Gebelik ve laktasyon dönemindeki kadın hastalar
- Diyabete yönelik oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar
- Anemi ve lökopenisi olanlar
- İnsülin direncini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullananlar
- Bilinen otoimmün veya immün kökenli hastalığı olanlar
- Geçirilmiş pankreatit öyküsü olanlar
- Bilinen neoplastik veya romatolojik hastalığı olanlar

Çalışmaya daha önce tedavi almamış veya yeni tanı konulmuş yukarıda belirtilen kriterlere sahip, çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren tip 2 diyabet hastaları alındı. Çalışmaya 20 hasta dahil edildi. 10 hasta sadece tıbbi beslenme tedavisi verilerek (TBT), 10 hasta ise tıbbi beslenme tedavisine ilave olarak 100 mg/gün sitagliptin tedavisi verilerek izleme alındı. Tüm hastalar 12 hafta boyunca izlendi. İlk vizitte hastalara

sistemik muayene yapılarak kan basıncı ölçümü ve vücut ağırlığı tayini yapıldı. VKİ vücut ağırlığı (kg) boyun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Tüm hastalar diyet uzmanına yönlendirilerek, %50 KH, %30 yağ ve %20 proteinden oluşan, ideal kiloya uygun kalori içeren tıbbi beslenme tedavisine alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet ve diyabet tanı süresi gibi demografik özellikleri kayıt edildi.

Hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden 12 hafta sonra olmak üzere 2 kez kan örneği alındı. Veriler tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) olmak üzere değerlendirildi. Ayrıca IL-12 (p40) ve TGF- β 1 düzeyleri serum ve kültür ortamında uyarılmış, uyarılmamış olmak üzere değerlendirildi.

Glukoz düzeyleri AKŞ ve tokluk kan şekeri (TKŞ) için ARCHITECT C-16.000 cihazında Abbott marka kitler ile heksokinaz enzim yöntemiyle spektrofotometrik olarak ölçüldü. AKŞ [Normal aralık (NA)=70-110 mg/dL], TKŞ (NA \leq 120 mg/dL)

HbA1c düzeyi (NA=%3,9-6,1) iyon değiştirici yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) metoduyla Arkray marka kitler kullanılarak ADAMS-A1c HA-8160 tam otomatik HbA1c cihazında çalışıldı.

Total kolesterol [(TK), (NA=143-200 mg/dL)] 'kolesterol oksidaz metodu' ile ölçüldü.

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi (NA>40 mg/dL) ARCHITECT C-16.000 cihazında ultra HDL-K accelerator selektif detergent yöntemiyle Abbott marka kitler ile kalorimetrik olarak ölçüldü.

LDL- kolesterol düzeyi (NA=60-130 mg/dL) trigliserid<400 mg/dl olan olgularda Freidewald formülü [TK- (trigliserid/5 + HDL kolesterol)] ile hesaplandı.

Trigliserid (TG) düzeyi (NA=40-150 mg/dL) ARCHITECT C-16.000 cihazında Abbott marka kitler ile glycerol fosfat oksidaz yöntemiyle spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Mikroalbümünüri (NA=0-30 mg/g Kr) düzeyi immulite 2000 cihazında solid faz yarışmalı chemiluminescent enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

İnsülin düzeyi (NA=2,6-24,9 μ /mL) elektrokemilüminesans immünolojik test (ECLIA) yöntemiyle Cobas e cihazında Roche marka kitler ile, c-peptid düzeyleri ise (NA=0,90-7,10 ng/mL) ECLIA yöntemiyle Cobas e cihazında Roche marka kitler kullanılarak ölçüldü.

Homeostasis Model Assessment-İnsülin Direnci (HOMA-IR) hesaplanması için 10 saat açlığı takiben 0., 5. ve 10. dakikalarda serum glukoz ve insülin düzeylerinin ölçülmesi için üç kez kan örneği alındı. Örneklerden elde edilen değerlerin matematiksel işlemde kullanılmak üzere ortalamaları alınarak, serum glukoz değeri mmol/L, insülin değeri ise μ U/L birimine çevrildi. Elde edilen veriler insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ölçümü için hazırlanmış olan formüllere konarak sonuçlar elde edildi. İnsülin direnci; açlık insülin (μ U/ml) \times açlık glukoz (mmol/L) değerinin 22,5'a bölünmesi ile, beta hücre fonksiyonu ise $20 \times$ açlık insülin (μ U/ml) değerinin açlık glukoz (mmol/L) – 3.5 değerine oranlanması ile elde edildi (83).

CD3, CD4⁺, CD8⁺ T lenfosit alt grupları değerlendirilirken antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere alınan kan örnekleri kullanıldı. Bu kan örneklerinden 100 ml alınarak akım sitometri tüplerine (70 \times 15 mm) ilave edildi. İnsan mononükleer hücre yüzey markerlerine karşı farelerden elde edilmiş fluorescein isothiocyanate (FITC) veya phycoerythrin (PE), peridinin chlorophyll protein (PerCp) ile işaretli monoklonal antikorlardan (IgG₁-FITC/IgG₁-PE/IgG₁-PerCp, CD4-FITC/CD8-PE/CD3 PerCp) 10'ar μ l ilave edildi. Tüpler oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika inkübe edildikten sonra eritrositleri lize eden, lökositleri ve membranlarını stabilize eden reaktifleri (BD FACS Lysing Solution, ABD) içeren, numune hazırlık istasyonundan (BD FACS Lyse/Wash Assistant, ABD) geçirildi. T lenfosit alt grupları akım sitometrede (BD FACSCanto, ABD) değerlendirildi.

TGF- β 1, IL-12 (p40) serum ve kültür süpernatantlarında ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Kültür süpernatantlarının elde edilmesi için heparin içeren tüplere kan örnekleri alındı. 1:1 oranında phosphate buffer saline (PBS) ile dilüe edildi. 48 kuyulu mikroyuvalara her örnek için 2 kuyu kullanılmak üzere 500'er μ l dağıtıldı. Hücreleri stimüle etmek için kuyucuklardan birine PHA (3 μ g/ml, SIGMA, L-9017) eklendi. Diğer kuyuya

herhangi bir stimüle edici ajan ilave edilmeyerek kontrol amacıyla kullanıldı. Kuyucuklar %5 CO₂'li etüvde 37⁰C'de 48 saat enkübe edildi. 48 saatin sonunda kültür süpernatantları toplandı ve değerlendirme yapılana kadar -20⁰C'de derin dondurucuda saklandı. Serum ve hücre kültür süpernatantlarındaki sitokinler TGF-β1 (Assaypro, ABD), IL-12 (p40) (Dia Source, Belgium) ELİSA kitleri kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü. Bu kitlerle saptanabilir en düşük düzeyler IL-12 (p40) için 2 pg/ml, TGF-β1 için 0.03 ng/ml belirtilmekte idi.

Kan basıncı ölçümleri, sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) olarak Joint National Committee (JNC) kriterlerine uygun olarak en az 5 dakika dinlenme sonrası ikişer kez 10 dakika ara ile ölçülerek matematiksel ortalamaları kayıt edildi.

İstatiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 20.0 programında yapıldı. Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistik olarak medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte verildi. Sürekli değişkenlerin grup içi karşılaştırmaları Wilcoxon sıra toplam testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise tedavi sonrası ölçümlerin tedavi öncesi bazal değerlerine göre yüzde değişimleri hesaplandı ve bu değerler Mann Whitney testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya yeni tanı konulmuş toplam 20 tip 2 diyabet hastası dahil edildi. Hastalar yalnızca TBT ve sitagliptin + TBT grubu olarak ikiye ayrıldı. TBT grubuna 10 olgu, ilaç ve TBT grubuna 10 olgu dahil edildi.

Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo-5'de gösterilmektedir (Tablo-5). Yaş dağılımı ortanca (minimum, maksimum) olarak verildi.

Tablo-5: Grupların demografik özellikleri.

	TBT (n=10)		Sitagliptin + TBT (n=10)	
	K	E	K	E
Cinsiyet	10	0	8	2
Yaş (yıl)	52 (33-62)		57,5 (43-63)	

TBT: tıbbi beslenme tedavisi

Gruplar arasında yaş dağılımı bakımından anlamlı fark olmadığı ve yaş dağılımı açısından grupların homojen olduğu görüldü. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.47).

VKİ, SKB ve DKB değerleri Tablo-6'da gösterilmektedir (Tablo-6). Değerler ortanca (minimum, maksimum) olarak verildi.

Tablo-6: Grupların antropometrik özellikleri ve kan basıncı değerleri.

	TBT (n=10)		Sitagliptin + TBT (n=10)	
	TÖ	TS	TÖ	TS
VKİ (kg/m ²)	37,7 (26,3-46)	36,8* (24,5-46)	29,5 (21-49)	29,3 (22-49,6)
SKB	132,5 (120-140)	127,5 (120-150)	135 (120-150)	130 (120-145)
DKB	80 (70-85)	77,5 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-85)

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, TBT: tıbbi beslenme tedavisi

*:p=0.02 (TBT grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında)

VKİ, SKB ve DKB değerleri TÖ, TS, grup içinde ve gruplar arasında olmak üzere değerlendirildi ve karşılaştırıldı. TBT grubunda VKİ değerleri arasında TÖ ve TS değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p=0.02). Sitagliptin + TBT grubunda TÖ ve TS VKİ değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Yine gruplararası karşılaştırmada VKİ yönünden anlamlı farklılık yoktu. SKB ve DKB değerleri arasında grup içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grupların biyokimyasal, HOMA-IR ve HOMA- β değerleri Tablo-7'de karşılaştırıldı (Tablo-7). Değerler ortanca (minimum, maksimum) olarak verildi.

Tablo-7: Grupların biyokimyasal özellikleri.

	TBT (n=10)		Sitagliptin + TBT (n=10)	
	TÖ	TS	TÖ	TS
AKŞ (mg/dL)	128,5 (107-180)	129,5 (90-179)	142 (97-211)	135,5 (104-298)
TKŞ (mg/dL)	189,5 (111-303)	160 (107-417)	240,5 (120-322)	219 (123-303)
HbA1c (%)	6 (5,8-7,8)	6,2 (5,6-10,1)	7,1 (5,8-9,6)	6,5 (5,7-10,2)
TK (mg/dL)	199,5 (168-276)	187,5 (137-236)	200,5 (144-251)	215 (150-265)
HDL (mg/dL)	45,5 (34-60)	43 (30-60)	39 (30-54)	44 (32-56)
LDL (mg/dL)	123,5 (96-205)	115,5 (88-153)	114 (83-178)	135 (93-157)
TG (mg/dL)	127,5 (64-215)	125 (48-205)	181 (63-299)	168 (87-446)
Mikroalbümünüri (mg/g Kr)	19 (5-50)	19 (6-40)	24 (4-827)	20,1 (5-792)
İnsülin (µ/mL)	17 (4,7-74,7)	13 (4,1-30,1)	16 (4,5-93)	15,6 (6,2-24,4)
c-peptid (ng/mL)	3,75 (1,43-8,40)	2,85 (1,2-4,3)	4,65 (1,5-12)	3,6 [*] (1,7-5,5)
HOMA-IR	5,4 (1,24-26,5)	4,3 (,91-9,58)	5,6 (1-37,8)	5 (2,2-11,6)
HOMA-β (%)	148,5 (67,5-15,1)	135,2 (39-273)	117,1 (44,4-561)	154,9 (32,7-259)

AKŞ: açlık kan şekeri, TKŞ: tokluk kan şekeri, TK: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Hgb A1c: hemoglobin A1c, HOMA-IR: homeostatic model değerlendirme – insülin rezistansı, TG: trigliserid, HOMA-β: beta hücre rezervi TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, TBT: tıbbi beslenme tedavisi.*:p=0.013 (sitagliptin + TBT grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında)

AKŞ ve TKŞ değerleri, HgbA1c düzeyleri, TK, HDL, LDL ve TG değerleri, mikroalbümünüri düzeyleri, insülin değerleri ve HOMA-IR ve

HOMA- β değerleri incelendiğinde TÖ ve TS grupların kendi içinde ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. HOMA- β sitagliptin + TBT grubunda artış gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. C-peptid düzeyleri incelendiğinde sitagliptin + TBT grubunda tedavi sonrası c-peptid değerleri tedavi öncesine göre anlamlı azalmıştı ($p=0,013$).

T hücre alt gruplarının, serum ve kültür spernatanlarındaki IL-12 (p40) ve TGF- β 1 değerleri Tablo-8 ve Tablo-9'da karşılaştırıldı. Değerler ortanca (minimum, maksimum) olarak verildi.

Tablo-8: T hücre alt gruplarının değerlendirilmesi

	TBT (n=10)		Sitagliptin + TBT (n=10)	
	TÖ	TS	TÖ	TS
CD3	73,3 (58-80)	72,3 (65,7-77,8)	75,5 (53,2-85)	76,3 (59-85,5)
CD4 ⁺	46,2 (37,5-58,3)	48,2 (38,8-58,1)	51,3 (32,1-61,1)	49,2 (29,8-60,3)
CD8 ⁺	22,6 (10,4-37,8)	21,8 (11,7-34,9)	22,2 (14,7-27,8)	23,8 (14,4-27,9)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,1 (1-4,6)	2,3 (1,1-4,9)	2,2 (1,6-3,7)	2,1 (1,1-3,7)

TÖ: tedavi ncesi, TS: tedavi sonrası, TBT: tıbbi beslenme tedavisi.

Tam kanda bakılan CD3, CD4⁺, CD8⁺ ve CD4⁺/CD8⁺ düzeyleri TÖ ve TS grupların kendi içinde ve iki grup arasında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-9: Serum ve kültür süpernatanlarındaki IL-12 (p40) ve TGF- β 1 değerlerinin karşılaştırılması.

	TBT		Sitagliptin + TBT	
	TÖ	TS	TÖ	TS
IL-12 (p40) (serum)	398,8 (26,1-745,4)	347,9 (37,8-730,8)	322,3 (123,1-567)	324,2 (104,6-749,2)
IL-12 (p40) (kültür süpernatanı)	,0010 (,0010-429,4)	,0010 (,0010-,0010)	,0010 (,0010-20,36)	,0010 (,0010-,0010)
TGF- β 1 (serum)	,0010 (,0010-70,6)	,0010 (,0010-28,5)	,0010 (,0010-71,8)	,0010 (,0010-,0010)
TGF- β 1 (kültür süpernatanı)	,0010 (,0010-,0010)	,0010 (,0010-33,59)	,0010 (,0010-3,34)	,0010 (,0010-5,74)

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası IL-12 (p40): interlökin 12, TGF- β 1: transforme edici büyüme faktörü

IL-12 (p40) ve TGF- β 1 düzeyleri serumda ve kültür ortamında uyarılmış, uyarılmamış olmak üzere TÖ ve TS karşılaştırıldı. Kültür ortamındaki çalışma 5'er hasta ile yapıldı. Grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 2 diyabet dünya genelinde yaygın ve toplum için önemli sonuçları olan epidemik bir hastalıktır. Tip 2 DM için mevcut tedavi yöntemlerinin doza bağlı sınırlamaları ve yan etkileri (kilo artışı, hipoglisemi ve sindirim sistemi problemleri gibi) olduğu için, yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden sitagliptin gibi DPP-4 inhibitörleri olarak adlandırılan yeni bir tedavi ajanı geliştirilmiştir. Sitagliptinle DPP-4 inhibisyonu, GLP-1'in yıkımını engelleyerek insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu azaltır ve kan glukoz seviyelerini kontrol eder. Yapılan birçok çalışma göstermektedir ki sitagliptin hastaların kilo almalarını önleyerek ve hipoglisemi riskini azaltarak, güvenilir, tolare edilebilir bir ilaç profili çizmektedir. Bununla birlikte in vitro çalışmalarda sitagliptinin pankreatik beta hücre kütlelerini artırdığı ve beta hücre fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde sitagliptin tek başına veya diğer oral antidiyabetiklerle kombine tedavi şeklinde kullanılabilir.

Bu çalışmamızda Tip 2 DM tedavisinde kullanılan sitagliptinin glisemik kontrol, insülin direnci, lipid parametreleri ve immün fonksiyonlar üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Sitagliptin ileri yaş grubunda iyi tolere edilen bir ilaçtır. Barzilai ve ark.'nın (84) yaptıkları bir çalışmada sitagliptin tedavisi ile 65 yaş ve üstü Tip 2 diyabetik hastalarda glisemik değerlerin hızlı ve anlamlı olarak düzeldiği ve sitagliptinin oldukça iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da sitagliptin + TBT grubunda yaş ortalaması 57.5 yıl olup, ilaç iyi tolere edildi.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kilo aldırması istenen bir özelliktir. Sitagliptinin kilo üzerine etkisi nötr kabul edilmektedir. Vilsboll ve ark. (85) insülin kullanan Tip 2 DM'lu hastaların tedavisine metforminle birlikte veya metformin olmaksızın ekledikleri sitagliptin tedavisi ile VKİ açısından plasebo grubu ile karşılaştırdıklarında her iki grupta da hastaların ağırlıklarında bir değişiklik saptamamışlardır. Seck ve ark.'nın (86)

metforminle yetersiz şekilde kontrol altında olan Tip 2 DM'lu hastalarda tedaviye sitagliptin ya da glipizid eklenmesi ile yaptıkları bir çalışmada sitagliptin kolunda kilo kaybı izlenirken, glipizid kolunda kilo alımı saptanmıştır. Scheen ve ark.'nın (87) tip 2 diyabetli yetişkin hastalarda metformin ve sitagliptin kombinasyonu ile karşılaştırdıkları metformin ve saksagliptin kombinasyonunda her iki grupta da kilo kaybı gözlemişlerdir. Hermansen K. ve ark. (88) tek başına ya da metforminle kombine edilen glimepid ile yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 DM'lu hastalarda sitagliptin eklenmesi ile sitagliptin grubunda plasebo grubuna göre kilo artışı saptamışlardır. Ancak bu durum devam eden sulfonilüre tedavisine bağlanmıştır. Hong E.S. ve ark.'nın (89) yeterli glisemik kontrol sağlanamamış tip 2 DM'lu hastaların tedavisine sitagliptin eklenmesi veya insülin dozunun artırılması şeklinde yaptıkları bir çalışmada sitagliptin grubunda kiloda azalma sağlanırken insülin grubunda artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda TBT grubunda VKİ değerleri arasında TÖ ve TS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Sitagliptin alan grupta TÖ ve TS arasında VKİ yönünden anlamlı farklılık yoktu. Sitagliptin VKİ'de azalma sağlamadı ancak artışta olmadı. Bu nedenle kilo açısından nötral olduğu sonucuna varıldı.

Sitagliptinin hipertansiyona muhtemel etkilerini belirlemek amacıyla deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, bu antidiyabetik ajanın damar içi kan basınçlarındaki yükselişlere (hipertansiyon) karşı koruyucu bir rol oynayabileceği belirtilmektedir. Ferrira ve ark.'nın (90) yaptıkları bir çalışmada sitagliptinin TK, TG, SKB ve DKB'ını başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Kubota ve ark.'larının (91) yaptığı bir araştırmanın sonuçlarına göre SKB ve DKB'nın sitagliptin alan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda hem TBT, hem de sitagliptin + TBT gruplarında SKB TÖ'ne göre azalmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. DKB TÖ ve TS karşılaştırıldığında sitagliptin + TBT grubunda değişmezken yalnızca TBT grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma göstermiştir.

Sitagliptinin AKŞ, TKŞ, HbA1c ve beta hücre fonksiyonları üzerine olan olumlu etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Vilsboll ve ark.'nın (85) yaptığı çalışmada insülin kullanan Tip 2 DM'lu hastaların tedavisine metforminle birlikte veya metformin olmaksızın eklenen sitagliptin tedavisi ile AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Seck ve ark.'nın (86) metforminle yetersiz şekilde kontrol altında olan Tip 2 DM'lu hastalarda tedaviye sitagliptin ya da glipizid eklenmesi ile yaptıkları çalışmada glipizid grubunda açlık plazma insülin düzeyi artmış olup, sitagliptin grubunda değişmemiştir. Proinsülin/insülin düzeyi sitagliptin grubunda düzelmiş, gıda alımına karşı beta hücre yanıtının sitagliptin alan grupta devam ettiği, glipizid alan grupta ise azaldığı saptanmıştır. Rosenstock ve ark.'nın (50) pioglitazon tedavisi almakta olan Tip 2 DM'lu hastaların tedavisine eklenen sitagliptin ile yaptıkları bir çalışmada sitagliptin eklenen grupta AKŞ ve HbA1c de anlamlı iyileşmeler sağlandığı, açlık serum proinsülin düzeyleri ile proinsülin/insülin oranında sitagliptin ile anlamlı azalmalar (beta hücre fonksiyonunda iyileşmeler) elde edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada HOMA- β indeksi sitagliptin ile daha fazla artış göstermiş, ancak istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Açlık insülini, HOMA-IR ve insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI)'inde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Hermansen K. ve ark.'nın (88) tek başına ya da metforminle kombine edilen glimepid ile yeterince kontrol altına alınamayan Tip 2 DM'lu hastalarda sitagliptin eklenmesi ile yaptıkları bir çalışmada HbA1c'de, AKŞ'inde ve 1 saatlik TKŞ'inde belirgin azalmalar sağlanmıştır. Tedaviye sitagliptin eklenmesi ile beta hücre fonksiyonunun göstergeleri olan parametrelerde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Raz, Aschner ve Mohan'ın (60,92) 8 ve 24 hafta sitagliptin (100mg/gün) monoterapisi uygulanan diyabet hastalarında, yaptıkları çalışmalarda HbA1c, AKŞ ve TKŞ düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Nonaka ve ark. (93) tarafından 151 hastaya uygulanan 12 haftalık bir çalışmada, oluşturulan iki gruptan hiç ilaç verilmeyen grubun (plasebo) HbA1c düzeylerinde ortalama $\%+0.41$ oranında artış gözlenirken, 100mg sitagliptin monoterapisi uygulanan hastalarda HbA1c düzeylerinin $\%-0.65$ oranında

azaldığı belirtilmektedir. Tedavi uygulanan grubun verileri plasebo ile karşılaştırıldığında ise, HbA1c düzeyleri arasında %-1.05, açlık plazma glukoz seviyeleri arasındaysa -31.9 mg/dL'lik önemli bir farkın olduğu görülmektedir. Vilsboll ve ark.'nın (94) yaptığı başka bir çalışmada ise HbA1c düzeyi çok yüksek (>%9) olan hastalarda ortalama %1.52 azalma görüldüğü rapor edilmiştir. Mohan ve ark.'larının (92) 530 Tip 2 DM hastasında uyguladığı 100 mg'lık sitagliptin terapisinde de benzer şekilde, plasebo ile tedavi grubunun HbA1c düzeyleri arasında %-1.0 oranında fark olduğu belirtilmekte, gerçekleştirilen bunun gibi bir çok çalışmada, uygulanan sitagliptin dozunun (100 mg/gün) hastalarda AKŞ ve TKŞ kontrolünü sağlayabildiği ifade edilmektedir. Charbonnel ve ark. (61) tarafından metformine sitagliptin eklenmesi ile yaptıkları bir çalışmada, sitagliptin HOMA- β indeksinde plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açmış, açlık proinsülin/insülin oranında iyileşme gözlenmiş, öğün sonrası insülin, c-peptid düzeylerinde plasebo grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Achsner ve ark. (47) tarafından yapılan, 24 hafta boyunca sitagliptin uygulanan bir çalışmada yirmi dört haftanın sonunda plaseboya karşı sitagliptin ile hem proinsülin/insülin oranı hem de HOMA- β 'da anlamlı olarak iyileşmiş, açlık durumundaki c-peptid, insülin, proinsülin, HOMA-IR veya QUICKI üzerine istatistiksel açıdan anlamlı hiçbir etki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda yalnızca TBT alan grupta AKŞ ve HbA1c 12 haftalık tedavi sonrası hafif artış gösterirken, TKŞ değeri azalma göstermiştir. Sitagliptin + TBT grubunda TÖ ve TS değerler karşılaştırıldığında AKŞ, TKŞ ve HbA1c azalma göstermiştir ancak bu değişikliklerin hiçbiri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yalnızca TBT alan grupta 12 haftalık diyet tedavisi sonrası insülin, c-peptid, HOMA-IR ve HOMA- β 'da istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptanmıştır. İnsülin, c-peptid ve HOMA-IR'deki azalma bu grupta VKİ'deki düşüşle açıklanabilir. HOMA- β 'da azalma tip 2 diyabetteki progresif beta hücre kaybı ile ilişkili olabilir. Sitagliptin + TBT alan grupta insülin, c-peptid, HOMA-IR 12 haftalık tedavi sonrası azalmıştır. C-peptid'deki azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Bu durum VKİ'deki durumun nötr olduğu göz önüne alınırsa

glisemik kontrol üzerindeki olumlu etki ile açıklanabilir. Sitagliptin 12 hafta sonunda anlamlılığa ulaşmasa da hem AKŞ, hemde TKŞ'ini düşürmüş ve özellikle açlık hiperglisemisini yalnızca TBT'ye göre daha iyi kontrol etmiştir. Bu grupta 12 hafta sonunda HOMA-β artmıştır. İstatiksel anlamlılığa ulaşmasada bu önemli bir artıştır (117.1'den 154.9'a). Değişikliklerin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması gruplardaki hasta sayısının sınırlı olmasında kaynaklanıyor olabilir.

Sitagliptinin lipid profili üzerine olan etkileri net olmamakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda olumlu etkileri gözlenmiştir. Derosa ve ark. (95) tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü 24 ay 205 hastanın dahil olduğu bir çalışmada sitagliptin 100 mg tedavisinin lipid profili üzerine etkileri incelenmiştir. 2 yıl sonunda elde edilen verilere göre, sitagliptin tedavisi alan hastalarda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda TK'de %13.3, LDL'de %20.4, TG düzeyinde %32.3 azalma ve HDL düzeyinde ise % 13.6 artış sağlanmıştır. A.B.Lamarche ve ark. (96) tarafından 36 Tip 2 diyabet hastasında yapılan bir diğer çalışmada sitagliptinin postprandiyal lipoprotein seviyeleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre sitagliptinin 100 mg günde tek doz verilmesi ile 6 haftalık takipte ve postprandiyal 8 saatlik ölçümlerde Apo-B, ApoB-48 ve TG oranlarında istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma sağladığı tespit edilmiştir. Kolombiya diyabet derneği tarafından, Tip 2 diyabeti olan hastalarda monoterapi olarak günde bir kez uygulanan oral sitagliptinin etkililiğinin ve güvenilirliğinin incelendiği bir çalışmada açlık lipidleri üzerine anlamlı etki saptanmamıştır (47). Rosenstock ve ark.'nın (50) pioglitazon tedavisi almakta olan Tip2 DM hastalarının tedavisine eklenen sitagliptinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları bir çalışmada sitagliptin grubunda TG düzeyleri sabit kalırken, plasebo grubunda artış olmuştur. Bizim çalışmamızda yalnızca TBT alan grupta TÖ ve 12 haftalık TS karşılaştırıldığında TK, HDL, LDL ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı. Sitagliptin + TBT grubunda ise TG azalırken, TK, HDL ve LDL anlamlı olmayan artış gösterdi. HDL ile ilişkili sonuç literatürdeki

çalışmalara benzerdir. Sitagliptin alan grupta HDL'nin artışı istatikel olarak anlamlı olmasada ilacın doğrudan etkisi olabileceğinden önemlidir.

Diyabet tedavisinde kullanılan sitagliptinin renoprotektif etkileri üzerine yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Hattori ve ark. (97) tarafından yapılan Tip 2 diyabetli hastalarda sitagliptinin albuminüri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, temelde bakılan albuminüri parametresinde 6 aylık tedavi sonunda, makroalbuminüri [albumin/kreatin oranı(ACR)>300) olan 8 hasta, mikroalbuminüri (30<ACR<300) olan 15 hasta ve normoalbuminüri (ACR<30) olan 13 hastada istatistiksel olarak anlamlı oranda sitagliptin alan hastalarda ACR'de azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yalnızca TBT alan grupta mikroalbuminüri değişmezken, sitagliptin + TBT grubunda mikroalbuminüri düzeyi azalmıştır. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaması hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Sitagliptinin immün fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda nazofarenjit, anjiödem gibi yan etkilerinden bahsedilmektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. White ve ark. (98) tarafından, 40 hasta ile yapılan bir gözlemsel çalışmada sitagliptinin CD4⁺ T hücreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sitagliptin tedavisi ile CD4⁺ T hücre aktivasyonu üzerine herhangi bir fark saptanmamıştır. Buna göre; sitagliptinin T hücre eşuyaran ve aktivasyonu üzerine bir etkileşiminin olmadığı düşünülüyor ifade edilmiştir. Yine Shirakawa ve ark. (99) tarafından diyet ile indüklenmiş yağ dokusu ve karaciğer fibrozisi olan sıçanlar üzerinde sitagliptinin inflamasyon üzerine etkilerini araştırılan bir deneysel çalışmada, anti CD3 ve anti CD28 uyarımı sonrası sitagliptine maruz kalan sıçanlarda, CD4⁺ T ve CD8⁺ T hücreleri tarafından, İFN-gama, İL-10 ve TNF-alfa üretiminde herhangi bir değişiklik/etki görülmemiştir. Bu çalışmada; sükroz ve linoleik asit kombinasyonu uygulanan denek grubunda, yağ dokusunda hipertrofi, makrofaj infiltrasyon artışı ve CD8⁺ T lenfosit artışı ile inflamasyon artışı görülürken, sitagliptin-sükroz-linoleik asit kombinasyonu uygulanan denek grubunda bu olumsuz etkiler görülmemiş, hepatik yağlanmada azalma ve yağ

dokusunda antiinflamatuvar etkiler tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada Su.Jin Kim ve ark.'ları (100) insülinitisli obez olmayan otoimmün Tip 1 diyabetik sıçanlarda, pankreas transplantasyonu sonrasında adacık hücrelerinde graft versus host reaksiyonuna neden olabilecek olası immün reaksiyonları sitagliptin tedavisi eklenmesi ile deneysel olarak gözlemlenmişlerdir. Bu deneysel çalışmada transplante edilen pankreas adacık hücrelerde ve sitagliptin tedavisiyle beraber dalakta CD4⁺ T hücre göçünün olası etkilerinin azaldığı ve normale döndüğü tespit edilmiştir. Çalışmada DPP-4 aracılığı ile (ortamda inhibitör yok iken) protein kinaz-A (PKA) aracılığı ile c-AMP artışı ve guanozin trifosfataz (GTPaz) ilişik p-GTPase ailesinden bir protein (Rac1) aktivasyonu ile CD4⁺ T hücre göçünün artışı gösterilmiştir. Ortamda bir DPP-4 inhibitörü yok iken (sitagliptin) dalakta 1.6 kat CD4⁺ T hücre göçü ve infiltrasyonu tespit edilmiştir. Özetle bu çalışmada pankreas adacık hücre nakli sonrası, pankreas adacık hücre yaşamının uzatılmasında ve immünreaktif olayların gelişiminin görülmemesinde GTPaz ilişik Rac1 aktivasyonunun sitagliptin ile azaldığı ve CD4⁺ T hücre göç ve infiltrasyonun önlenmesi DPP-4 inhibisyonu ile ilişkin ve GLP-1 bağımsız bir etki olarak açıklanmaktadır. CD4⁺ T lenfositler ile ilişkili ve immüsupresif bir hastalık olan HIV hastalarında, Goodwin ve ark. (101) tarafından yapılan pilot bir çalışmada 20 HIV hastasında antiretroviral tedaviye eklenen sitagliptinin etkileri gözlenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre, sitagliptin 100 mg verilmesinin glisemik parametrelerdeki etkisinin yanısıra HIV hastalarında hedef hipotezler ışığında HIV RNA kopya sayısı artışı (viremi) ve CD4⁺ T lenfosit üzerinde herhangi bir immüsupresif ve sayı azalmasına yol açmadığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda yalnızca TBT alan grupta 12 hafta sonunda CD3 ve CD8⁺ T lenfositler hafif düzeyde azalırken, CD4⁺ T lenfosit düzeyi hafif artmış dolayısıyla CD4⁺/CD8⁺ oranı da hafif yükselmiştir. Sitagliptin + TBT grubunda diğer gruptan farklı olarak CD4⁺ T hücre düzeyi azalmış ve dolayısıyla CD4⁺/CD8⁺ oranı azalmıştır. Bu değişikliklerin hiçbiri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. CD4⁺ T lenfositleri başlıca B lenfositlerden antikor yapımına yardımcı olan hücre grubu olduğundan bu azalma literatürde tanımlanan üst solunum yolu enfeksiyonu

benzeri tablo olarak adlandırılan yan etki ile ilişkili olabilir. Bu konuda kesin bir kaanate varabilmek için daha büyük gruplarda çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Öte yandan çalışma grubumuzdaki hastalardan sitagliptin alanlarda herhangi bir üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri tablo görülmemiştir.

Sitagliptin'in antiinflamatuvar etkilerinin Dobrian ve ark. (102) tarafından obez diyabetik fareler üzerinde değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; sitagliptin; yağ dokusu hücrelerinde, IL-6, TNF alfa, IL-12 (p35) ve IL-12 (p40)'da, 2.5 ile 5 kata kadar ve 12-lipoksijenaz protein sunumu da dahil olmak üzere mRNA sunumunu gerçekleştiren inflamasyondan sorumlu bu genlerin sunumunu azaltmıştır. Yine izole edilen pankreatik dokuda sitagliptin sırasıyla inflamatuvar sitokin üretim ve sayısını azaltmıştır: IL-6 (2-katı), IL-12 (p40) (2.2 katı), IL-12 (p35) (5 katı). Sonuç olarak, sitagliptin bu çalışmada hem yağ dokusu hem de pankreas dokusunda antiinflamatuvar etkiyle beraber insülinotropik etki göstermiştir. Birçok proinflamatuvar sitokinin baskılanmasına karşı, DPP-4 inhibitörlerinin TGF- β 1 sekresyon ve üretimini arttırdığı görülmüştür. Reinhold ve ark.'larının (82) yaptıkları çalışmada DPP-4 inhibitörlerinin TGF- β 1 üretim ve sekresyonunu 3-4 katı arttırdığı ifade edilmektedir. Vera P. ve ark.'nın (103) TGF- β 1 aracılı CD26 reseptör üzerinden santral sinir sistem inflamasyonu ve otoimmünite kontrolü ile ilgili yaptıkları bir çalışmada CD26 molekülünün doğal oluşan CD26/DPP-4 ligandları yoluyla antiinflamatuvar TGF- β 1 salınımını sağlayarak otoimmüniteyi düzenlemede önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda sitagliptin + TBT grubunda serumda IL-12 (p40) düzeyi 12 hafta sonunda belirgin olarak değişmezken yalnızca TBT alan grupta azalmıştır. Uyarılmış ve uyarılmamış kültür ortamında IL-12 (p40), serumda , uyarılmış ve uyarılmamış kültür ortamında TGF- β 1 her iki grupta tedavi sonrası anlamlı farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde:

- Sitagliptin tedavisinin VKİ üzerine etkisi nötraldir.
- Sitagliptin tedavisi hem açlık hem tokluk glisemi değerlerini olumlu etkilemektedir.
- Sitagliptin tedavisi insülin direncini arttırmaz.

- Sitagliptin tedavisi beta hücre rezervini artırmaktadır.
- Sitagliptin tedavisi HDL düzeyini artırmış, TG düzeyini azaltmıştır.
- Sitagliptin tedavisi mikroalbuminuriyi azaltmıştır.
- Sitagliptinin immün fonksiyonlar üzerine etkisi nötraldir.

Sonuç olarak, sitagliptin olumlu özellikleri ve minimal yan etki profili ile tip 2 diyabet tedavisine katkı sağlayan bir oral antidiyabetik ajandır.

KAYNAKLAR

1. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-6.
2. Alberti KP, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed., Volume I*, New York, John Wiley&Sons Ltd, 1997;s125-42.
3. Mitrakou A, Kelly D, Mokan M. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992;326:22-9.
4. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet. Çev. ed: Akman C, A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004.*
5. De Fronza RA, Ferraini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*. 1989;38:387-95.
6. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
7. Kahn R. Insulin resistance insensitivity an insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987;27suppl2:1893-902
8. Reaven GM, Hollonbeck CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32; 52-9.
9. Arslan M. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2012. 2085-86.
10. Özer E. Diyabette tıbbi beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003;1:198-201.
11. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus'ta tıbbi beslenme tedavisi. In: *Diabetes Mellitus*. 2000;53-64.
12. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608-13.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme. *JAMA* 2001;285:2486-97.
14. Gedik O. Diabetes Mellitus Tedavisi. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2012. 2106-09.
15. Inzucchi S.E, Sherwin R.S. *Tip 2 Diabetes Mellitus*. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine*. 23. basım. England: Saunders; 2007
16. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Rai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24:1076-82.

17. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J Physiol* 1970; 209:57-64.
18. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:826-8.
19. Elahi D, Andersen DK, Brown JC, et al. Pancreatic alpha and beta-cell responses to GIP infusion in normal man. *Am J Physiol* 1979; 237:185-91.
20. Andersen DK, Elahi D, Brown JC, Tobin JD, Andres R. Oral glucose augmentation of insulin secretion. Interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J Clin Invest* 1978; 62:152-61.
21. Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. *Monogr Endocrinol* 1982; 24:1-88.
22. Maxwell V, Shulkes A, Brown JC, et al. Effect of gastric inhibitory polypeptide on pentagastrin-stimulated acid secretion in man. *Dig Dis Sci* 1980; 25:113-6.
23. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16:75-85.
24. Lauritsen KB, Moody AJ, Christensen KC, Lindkaer JS. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15:833-40.
25. Novak U, Wilks A, Buell G, McEwen S. Identical mRNA for proglucagon in pancreas and gut. *Eur J Biochem* 1987; 164:553-8.
26. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, et al. Proglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* 1986; 261:11880-9.
27. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, et al. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119:1467-75.
28. Orskov C, Holst JJ, Poulsen SS, Kirkegaard P. Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 1987; 30:874-81.
29. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1454-70.
30. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.
31. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-52.
32. Elahi D, Oon-Dyke M, Fukagawa NK, et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994; 51:63-74.
33. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human

- gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91:301-7.
34. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:205-11.
 35. Meier JJ, Gallwitz B, Kask B, et al. Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3):220-4.
 36. Meier JJ, Nauck MA, Siepmann N, et al. Similar insulin secretory response to a gastric inhibitory polypeptide bolus injection at euglycemia in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes and control subjects. *Metabolism* 2003; 52:1579-85.
 37. Lynn FC, Pamir N, Ng EH, et al. Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes* 2001; 50:1004-11.
 38. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-57.
 39. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(4):533-45
 40. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:6874-9.
 41. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40:209-94.
 42. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2078-84.
 43. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:869-75.
 44. Kim D, Wang L, Beconi M, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrazin -7(8H)-yl] -1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005; 48:141-51.
 45. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:517-33.
 46. Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4612-9.

47. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2632-7.
48. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:194-205.
49. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebocontrolled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:166-74.
50. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28:1556-68.
51. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50(3):609-13.
52. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3(3):159-65.
53. Miller SA, Onge EL. Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1336-43.
54. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes*. 2005;54(10):2988-94.
55. Reimer MK, Holst JJ, Ahrén B. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(5):717-27.
56. Pospisilik JA, Martin J, Doty T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin- induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003;52(3):741-50.
57. Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic b-cell mass and function ina rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(6):1695-704.
58. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
59. Van Genugten RE, van Raalte DH, Diamant M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(2):101-11
60. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2

- diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2564-71.
61. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638-43.
 62. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;3;154(9):602-13.
 63. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(6):675-88.
 64. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther*. 2006;28(1):55-72.
 65. Herman GA, Bergman A, Liu F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(8):876-86.
 66. Herman GA, Bergman A, Wagner J. Sitagliptin a DPP-4 inhibitor: An overview of the pharmacokinetic profile and the propensity for drug-drug interactions. *Diabetologia*. 2006; 49:1-755
 67. Bergman AJ, Cote J, Yi B. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1862-4.
 68. Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1939-47.
 69. Mistry GC, Bergman AJ, Luo WL, et al. Multiple-dose administration of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the single-dose pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(2):159-64.
 70. Mistry GC, Bergman AJ, Zheng W, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of the sulfonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66:36-42
 71. Herman G, Hanefeld M, Wu M, et al. Effect of MK-0431, dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;1936-40
 72. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):171-80.
 73. Brazg R, Xu L, Dalla Man C. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes*

- Metab. 2007;9(2):186-93.
74. Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(5):761-7.
 75. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049-57.
 76. Abbas A.K, Lichtman A.H. *Temel İmmünoloji.* İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2007
 77. Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. *Scand J Immunol* 2001;54:249-64.
 78. Boonacker EP, Wierenga EA, Smits HH, Van Noorden CJ. CD26/DPPIV signal transduction function, but not proteolytic activity, is directly related to its expression level on human Th1 and Th2 cell lines as detected with living cell cytochemistry. *J Histochem Cytochem* 2002;50:1169-77.
 79. Vora KA, Porter G, Peng R, et al. Genetic ablation or pharmacological blockade of dipeptidyl peptidase IV does not impact the ability to mount T cell-dependent immune responses. *BMC Immunol.* 2009;9;10:19.
 80. Aytac U, Dang NH. CD26/dipeptidyl peptidase IV: a regulator of immune function and a potential molecular target for therapy. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2004;4(1):11-8.
 81. Reinhold D, Gohl A, Wrenger S. Role of dipeptidyl peptidase IV (DP IV)-like enzymes in T lymphocyte activation: investigations in DP IV/CD26-knockout mice. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(3):268-74.
 82. Reinhold D, Hemmer B, Gran B, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV/CD26 suppress activation of human MBP-specific CD4+ T cell clones. *J Neuroimmunol.* 1998;1;87(1-2):203-9.
 83. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insülin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
 84. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(5):1049-58.
 85. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(2):167-77.
 86. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010;64(5):562-76.
 87. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes

- mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(7):540-9.
88. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):733-45.
 89. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):795-802.
 90. Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm*. 2010;2010:592760
 91. Kubota A, Maeda H, Kanamori A, et al. Pleiotropic effects of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Med Res*. 2012;4(5):309-13.
 92. Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):106-16.
 93. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(2):291-8.
 94. Vilsboll T. Initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin for patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3;1:13-9.
 95. Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012.
 96. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4): 366-73.
 97. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(1):69-73.
 98. White PC, Chamberlain-Shea H, de la Morena MT. Sitagliptin treatment of patients with type 2 diabetes does not affect CD4+ T-cell activation. *J Diabetes Complications*. 2010;24(3):209-13.
 99. Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes*. 2011;60(4):1246-57.
 100. Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, McIntosh CH. Dipeptidyl peptidase IV inhibition with MK0431 improves islet graft survival in diabetic NOD mice partially via T-cell modulation. *Diabetes*. 2009;58(3):641-51.
 101. Goodwin SR, Reeds DN, Royal M, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition does not adversely affect immune or virological status in HIV infected men and women: a pilot safety study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):743-51.

102. Dobrian AD, Ma Q, Lindsay JW, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300(2):410-21.
103. Preller V, Gerber A, Wrenger S, et al. TGF-beta1-mediated control of central nervous system inflammation and autoimmunity through the inhibitory receptor CD26. *J Immunol.* 2007;178(7):4632-40.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Canan Ersoy'a sabrı ve içtenliği için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Rıdvan Ali, eski Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran, dekanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Güllülü ve rektörümüz Sayın Prof. Dr. Kamil Dilek olmak üzere tüm bölüm hocalarıma bana öğrettikleri her şey için teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Hayatın her anında yanımda olup, bu süreçte beni yalnız bırakmayan sevgilim Psikolog Utku Yiğitoğlu'na teşekkür ederim. Başasistanlık görevini birlikte paylaştığım, grup arkadaşım, sevgili dostum Araştırma Görevlisi Dr. Taner Aydın'a asistanlık süresince hep yanımda olduğu için teşekkür ederim. Laboratuvar teknikeri Figen Aymak'a tezimde geçen emeği nedeni ile teşekkürü borç bilirim. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline desteklerinden ötürü minnetimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan canım aileme tüm kalbimle sevgilerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Gaziantep'te doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Gaziantep'te tamamladım. 1998 yılında Ondokuz Mayıs Lisesi'nden mezun oldum.

2000-2006 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 28 Ağustos 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.