

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA  
DPP-4 İNHİBİTÖRLERİNİN;BNP,NPY,GLP-1,  
SP VE GLS ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Emra ASFUROĞLU KALKAN  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ**

**Ankara  
2016**

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Emra Asfuroğlu Kalkan	Sınav tarihi: 27 /09 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda DPP4 İnhibitörlerinin; BNP, NPY, GLP-1,SP ve GLS Üzerine Etkileri	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gereçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

**Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ**

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Prof.Dr.Rıfat EMRAL**

Jüri Üyesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bilim Dalı

**Doç.Dr.Müjde AKTÜRK**

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, öğrenciliğimden itibaren akademik duruşuyla bana her zaman örnek olan, desteğini ve güvenini hissettiren değerli hocam sayın Prof.Dr.Sevim Güllü'ye,

Hastaların ekokardiyografilerini yapmayı seve seve, tereddütsüz kabul eden; yoğun çalışma temposunda itinayla ; bilgi birikimi, deneyimi ve güler yüzüyle bana zaman ayıran değerli hocam sayın Prof.Dr.İrem Dinçer'e,

Hasta seçimi ve toplanması aşamasında yardımcı olan Uzm.Dr.Berna İmge Aydoğan, Uzm.Dr.Asena Gökçay Canpolat, Uzm.Dr.Şule Canlar ve asistan arkadaşlarıma; kanları laboratuarda özenle çalışan Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen değerli annem Henan Asfuroğlu, değerli babam F.Faruk Asfuroğlu ve değerli kardeşim Z.Cem Asfuroğlu'na,

Hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı her alanda kolaylaştıran; bilgisi, tecrübesi, çalışkanlığıyla bana yol gösteren, sevgisiyle destek olan; ayrıca tezin istatistiği ve yazımı aşamasında sağladığı büyük katkılarından dolayı sevgili eşim Uzm.Dr.Çağdaş Kalkan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Emra Asfuroğlu Kalkan

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vii
GRAFİK DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Diabetes Mellitus (DM).....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Tanım.....	3
2.1.3.Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Tanı ve Sınıflama.....	4
2.2.Tip 2 Diabetes Mellitus .....	8
2.2.1. Etyoloji ve Patogenez .....	8
2.2.1.1. Tip 2 DM Patogenezinde İnsülin Sekresyonu.....	8
2.2.1.2. Tip 2 DM Patogenezinde Genetik.....	9
2.2.1.3. Tip 2 DM Patogenezinde İnsülin Direnci .....	10
2.2.1.4. Tip 2 DM Patogenezinde Lipotoksisite.....	11
2.2.1.5. Adiposit Kökenli Hormon ve Sitokinler .....	11
2.2.2. Semptomlar .....	12
2.3. Tedavi.....	12
2.3.1. Oral Antidiabetik İlaçlar .....	12
2.3.1.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar .....	13
2.3.1.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar.....	13

2.3.1.3. $\alpha$ -Glukozidaz İnhibitörleri.....	14
2.3.1.4. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ).....	14
2.3.1.5. İnsülinomimetik İlaçlar .....	14
2.3.1.6. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP-4 İnhibitörleri).....	15
2.3.2. İnsülin .....	18
2.4. Tip 2 DM Komplikasyonları .....	18
2.4.1. Akut Komplikasyonlar.....	19
2.4.2. Kronik Komplikasyonlar .....	19
2.4.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar .....	19
2.4.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar:.....	20
2.5. Nöropeptitler .....	21
2.5.1. Beyin Natriüretik Peptit (BNP) .....	21
2.5.2. Glukagon Benzeri Peptit-1(GLP-1).....	23
2.5.3 Nöropeptit Y (NPY): .....	24
2.5.4. Substans P (SP).....	25
2.6. Transtorasik Ekokardiyografi.....	27
2.6.1. Strain ve Strain Hızı.....	28
2.6.1.1. Gri Skala Temelli Strain ve Strain Hızı .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1. Hasta Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	31
3.2 Hasta Değerlendirmesi-Örnek Toplama.....	32
3.3. Biyokimyasal Ölçümler.....	32
3.4. Strain Ekokardiyografi .....	33
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	33

4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....	46
ÖZET.....	52
ABSTRACT .....	54
KAYNAKLAR .....	56
EK ETİK KURUL.....	66



## KISALTMALAR

**DM:**Diabetes Mellitus

**OAD:**Oralantidiabetik ilaç

**DPP4:**Dipeptidil peptidaz-4

**DPP4-İ:**Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

**AGİ:**Alfa glukozidaz inhibitörü

**SGLT2-1:** Sodyum glukozko-transporter 2 inhibitörleri

**GLP-1:**glukagon benzeri peptit-1

**GIP:**Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit(gastrik inhibitör polipeptit)

**IDF:**Uluslararası Diabet Federasyonu

**OGTT:**Oral glukoz tolerans testi

**APG:** Açlık plazma glukozu

**2.stPG:** 2. saat plazma glukozu

**DSÖ:**Dünya Sağlık Örgütü

**HbA1c:** Glikozillenmiş hemoglobin

**IFG:** Bozulmuş açlık glukozu

**IGT:** Bozulmuş glukoz toleransı

**GDM:**Gestasyonel diabetes mellitus

**MODY:**Maturity Onset Diabetes of Young (gençlerin erişkin başlangıçlı diabeti)

**TNF- $\alpha$ :**Tümör nekrozis faktör- $\alpha$

**IRS-1:**insülin reseptör substrat-1

**PI3- kinaz:**Fosfatidilinositol 3 kinaz

**GLUT-4:**Glukoz transporter 4

**SÜ:**Sulfonilüre

**GLN:**Glinid

**PPAR- $\gamma$ :**peroksizom proliferator-aktive edici reseptör- $\gamma$

**GFR:**glomerüler filtrasyon hızı

**DKA:**Diabetik ketoasidoz

**HHD:** Hiperozmolar hiperglisemik durum  
**KAH:** koroner arter hastalığı  
**HT:** Hipertansiyon  
**BNP:** Beyin natriüretik peptit (B-tipi natriüretik peptit)  
**ANP:** Atrial natriüretik peptit  
**NT-pro BNP:** BNP'nin biyolojik olarak inaktif olan N-terminal fragmanı  
**BKİ:** Beden kitle indeksi  
**VA:** Vücut ağırlığı  
**PP:** Pankreatik polipeptit  
**NPY:** nöropeptit Y  
**PYY:** peptit YY  
**SP:** Substans P  
**NK-1:** Nörokinin 1  
**NKA:** Nörokinin A  
**NK1R:** nörokinin 1 reseptörü  
**TTE:** transtorasik ekokardiyografi  
**S:** Strain  
**SH:** Strain hızı  
**GLS:** Global longitudinal strain  
**AMİ:** Akut miyokart infarktüsü  
**ProSP:** pro-substans P

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b> Diabet ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozuklukları İçin Tanı Kriterleri.....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Ülkemizde Mevcut Olan DPP-4 İnhibitörleri.....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Medikasyona Göre Yaş,BKİ,Cinsiyet ve Bazal Laboratuar Ölçümleri.....	34
<b>Tablo 4.2.</b> Aylara Göre Laboratuar Parametreleri ile p Değeri.....	36
<b>Tablo4.3.</b> BNP,NPY,GLP-1,SP,GLS Değeriinin Aylara Göre Değeri.....	39
<b>Tablo 4.4.</b> GLP-1,BNP,NPY,SP'nin Medikasyon Kollarına ve Aylara Göre Değeri..	42
<b>Tablo 4.5.</b> GLS Ölçümünün Medikasyona ve Aylara Göre Dağılımı .....	43

## GRAFİK DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Grafik 4.1.</b> HbA1c Değerinin Aylara Göre Değişimi.....	37
<b>Grafik 4.2.</b> BNP Düzeyinin Aylara Göre Değişimi.....	40
<b>Grafik 4.3.</b> NPY Düzeyinin Aylara Göre Değişimi.....	40
<b>Grafik4.4.</b> Sıfırncı-çnc Aylar Arasındaki BNP-NPY Yüzde Değişim Grafiği.....	41

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde diabetes mellitus(DM) önemli bir toplum sağlığı problemidir. Dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artmakta olup hastalığın meydana getirdiği komplikasyonlar daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.Diabetin kronik komplikasyonlarından makro ve mikrovasküler komplikasyonlar; özellikle koroner arter hastalığı, hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini azaltmaktadır.

Oral antidiabetik ilaçlar (OAD), tip 2 DM'de tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteden oluşan yaşam tarzı önerilerine ilave olarak kullanılırlar. Ülkemizde başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glukozko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ; glukoretikler; gliflozinler) olarak beş grup antihiperglisemik ilaç bulunmaktadır.

Tip 2 diabette önemli defektlerden birisi inkretin hormonların (glukagon benzeri peptit-1 [GLP-1] ve glukoz bağımlı insülinotropik peptit [GIP] ) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. İnsülinomimetik ajanlardan olan bu ajanlar; inkretinmimetik glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ve inkretin artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ),inkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir.DPP-4 inhibitörleri,endojen inkretin olan GLP-1 ve GIP yıkımını inhibe edip düzeylerini arttırarak etki gösteren oral antidiabetiklerdir.

DPP-4 enzimi vücutta karaciğer,akciğer, böbrek, bağırsak, lenf dokularında, ayrıca çözülmüş olarak kanda bulunmaktadır. DPP-4 birçok GİS hormonunun, nöropeptit, kemokin ve sitokinlerin yıkımından sorumlu geniş bir enzim ailesinin üyesidir.

Amacımız;kontrolsüz tip 2 DM hastalarında DPP-4 inhibitörlerinden vildagliptin ve saksagliptinin Beyin Natriüretik Peptit(BNP), Nöropeptit Y(NPY), Glukagon Benzeri

Peptit-1 (GLP-1),Substans P(SP) ve Global Longitudinal Strain(GLS) üzerine olan etkilerini araştırmaktır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus (DM)

#### 2.1.1. Tarihçe

Diabetes eski Yunancada “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır.Mellitus ise yine Yunancada “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden geliştirilmiştir.Diabetes Mellitus’un ilk tarifine milattan 1500 yıl öncelerine ait Ebers papirüslerinde rastlanmaktadır.Burada bol su içme ve bol idrardan bahsedilmektedir.Ebers papirüslerinin, Mısır’ ın daha önceki tıp eserlerini bir derlemesi olduğu, bu bakımdan verdiği bilgilerin daha eski yılların bilgilerini yansıttığı sanılmaktadır. Hippokrates, Galen adlı ünlü hekimlerin öğretileri “ Charak Samhita “ isimli tıp kitabında milattan önce 600 yıllarında toplanmıştır. Burada “ Madhume “ adı verilen bir hastalık tarif edilmekte, tarif bugünkü diabet tanımına çok uymaktadır. Bu hastalıkla ilgili olarak hastaların genelde şişman insanlar oldukları, çok su içip çok idrara çıktıkları, hızla zayıfladıkları ve idrarlarına karıncaların toplandığı yazılmaktadır.Ayrıca hastaların kuruyarak ve ağızlarının kokarak öldükleri belirtilmektedir. Büyük Türk İslam alimi İbni Sina da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki İbn el- İse hezzar adlı kitap 900 yıllarından 1500 yıllarına kadar dünya tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur(1-4).

#### 2.1.2. Tanım

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbohidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren,etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır(5).

DM; klinik olarak karakteristik belirtileri olan polifaji, poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı şeklinde ya da ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik koma gibi akut komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. Diabetin yol açtığı kronik hiperglisemi, çeşitli organlarda; özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp, kan damarlarında fonksiyon bozukluğu yaratarak bu organlarda ilerleyici ve kronik komplikasyonlara yol açar.

### **2.1.3.Epidemiyoloji**

Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılan hesaplara göre,2007 yılı itibariyle 246 milyon (yetişkin popülasyonun % 6'sı ) olan DM'li nüfusun ,2025 yılında % 54 artış ile 380 milyon'a ( yetişkin popülasyonun % 7,3'üne ) ulaşması beklenmektedir. Yine IDF değerlendirmesinde 2007 yılı itibariyle 308 milyon ( yetişkin popülasyonun %7,5'i ) olduğu tahmin edilen insulin glukoz toleransı olan nüfusun 2025 yılında %35 artışla 418 milyona ( %8 ) ulaşacağı bildirilmiştir(6).Türkiye'de diabet taramaları ile ilgili veriler ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glukozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama % 1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de populasyona dayalı ilk diabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diabetin prevalansının erişkin yaş nüfusta % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı % 6,7 olarak bildirilmiştir. Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur.Bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında DM prevalansının % 13,7'ye ulaştığı saptanmıştır. Geçen süre zarfında DM oranının %90 arttığı hesaplanmıştır(7).

### **2.1.4. Tanı ve Sınıflama**

Diabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için tanı kriterleri Tablo 2.1'de görülmektedir.

Buna göre diabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekebilir.

Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diagnostik ise diabet tanısı konulmalıdır. Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi(OGTT) yapılması, sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. Tanı kriterleri, venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri temel almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan glukoz, kapiller glukoz ve serum glukoz düzeyleri biraz daha düşüktür (\*). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'ne göre açlık kapiller kan glukoz düzeyi venöz plazmadakine eşittir, ancak toklukta kapiller glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak % 10 daha düşük kabul edilmektedir.

\*Plazma glukoz (mg/dl) = 0.558 + 20.254 X tam kan glukoz (mg/dl)

Plazma glukoz (mg/dl) = 0.102 + 19.295 X kapiller glukoz (mg/dl)

Plazma glukoz (mg/dl) = -0.137 + 18.951 X serum glukoz (mg/dl)

Bu formüllere göre venöz plazmada 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda ~% 11 (112 mg/dl), kapiller kanda ~% 7 (118 mg/dl), serumda ise ~% 5 (120 mg/dl) daha düşük ölçülür(5).

**Tablo 2.1. Tam Kriterleri**

	Aşık DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	≥200mg/dl+DM semptomları	-	-	-
HbA1c(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-

(\*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (\*\*)2006 yılı DSÖ/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (\*\*\*)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diabet Federasyonu.

Diabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğeri (spesifik diabet tipleri) ise sekonder diabet formları olarak bilinmektedir.

I-Tip-1 DM (Beta hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan)

A- İmmun aracılıklı

## B- İdiopatik

### II-Tip-2 DM

Ağır insülin direnciyle beraber relatif insülin eksikliği veya ağır insülin salgı bozukluğuyla beraber insülin direnci.

III -Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

### IV-Diğer Spesifik Tipler

A.β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diabet formları)

20. Kromozom, HNF-4a (Maturity Onset Diabetes of Young [MODY]1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12.Kromozom, HNF-1a (MODY3) 13.Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17.Kromozom, HNF-1b (MODY5) 2.Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 9. Kromozom, CEL (MODY8) 7.Kromozom, PAX4 (MODY9) 11.Kromozom, INS (MODY10) 8. Kromozom, BLK (MODY11) Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)

B. İnsülin etkisinde genetik defekt

Tip A insülin rezistansı, Leprechaunizm, Rabson-Mendenhall sendromu, Lipoatrofik Diabet .

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

Fibrokalkülöz pankreatopati, Hemokromatozis, Kistik fibrozis, Neoplazi, Pankreatit, Travma/pankreatektomi ve diğerleri

D.Endokrinopatiler

Akromegali, Cushing sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldosteronoma ve diğerleri

E- İlaç veya kimyasallara bağlı

Vacor, Pentamidin, Nikotik asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonu, Diazoksit, Beta adrenerjik agonistler, Tiazidler, Dilantin, α- İnterferon, Anti-viral ilaçlar, Proteaz inhibitörleri, Fenitoin, Statinler ve diğerleri.

F- İmmun aracılıklı diyabetin nadir formları

“Stiff-man” sendromu, Anti-insülin reseptör antikorları ve diğerleri

G- Diabetle ilişkili olan genetik bozukluklar

Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Miyotonik Distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendromu ve diğerleri.

H- Enfeksiyonlar

Konjenital rubella, Sitomegalovirus, Koksaki B ve diğerleri (adenovirus, kabakulak)

## **2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus**

### **2.2.1. Etiyoloji ve Patogenez**

Toplumda en sık rastladığımız diabet tipidir. Tip 2 DM, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin bulunduğu heterojen bir hastalıktır. Tip 2 diabetteki hiperglisemi, genetik defektlerden (tek yumurta ikizlerinde % 100'e yakın konkordans) kaynaklanabilir(8). Aile öyküsü hemen hepsinde mevcuttur. Ancak çevresel faktörlerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir(9).

Genel olarak ,insulin direncinin tip 2 DM gelişiminde ana rolü üstlendiği kabul edilmektedir(10). İnsülin direnci , klinik hipergliseminin ortaya çıkmasından çok daha önce kısmen obezite ve pankreas hücre fonksiyonlarında azalmayla ilişkili erken oluşan bir tablodur(11). İnsülin direnci için, artmış non-esterifiye yağ asitlerini, inflamatuvar sitokinler-adipokinler ve mitokondriyal disfonksiyonu içeren mekanizmalar; hücre disfonksiyonuyla ilgili olarak da glukotoksisite, lipotoksisite ve amiloid formasyonupatogenez mekanizması olarak öne sürülmüştür(12).

#### **2.2.1.1. Tip 2 DM Patogenezinde İnsülin Sekresyonu**

Normalde her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanan insülin hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde hormone yanıtının azalmasına yol açarak insülin direncine sebep olur. Tip

2 DM'de alak total immünoreaktif insülin artışı ortaya çıkar; bu da normal insülin düzeyleri üzerine eklenmiş olan artmış proinsülin düzeyi sonucu olarak hiperinslinemiyi gösterir. Ancak bu hiperinsülinemi gerçek olmayıp, artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında aslında insülinopeni söz konusudur(13, 14).

### **2.2.1.2. Tip 2 DM Patogenezinde Genetik**

Hastalığın güçlü bir genetik bileşeni vardır ve Tip 2 DM'de rol alan genleri kabaca 3 ana gruba ayırmak mümkündür(15).

1. Pankreatik hücre fonksiyonu ile ilgili olan genler (CDX2, NEUROD1, PAX4, PAX6,HNF4A, TCF1, TCF2, ABCC8, ADCYAP1R1, CPE, GCK, GLP1R, INS, KCNJ11,SLC2A2).

2. Ana hedef dokular olan kas, karaciğer ve yağ dokularında insülin faaliyeti ve glukoz metabolizmasını etkileyen genler

INSR Sinyal Yolu Aracılığı ile Etki Edenler; AKT1,AKT2, CAV3, FOXO3A, FYN, GRB10, GRB14, GRB2, GRB7, INSR, IRS1, PDE3B,PIK3CA, PIK3R1, RPS6KA2, SLC2A4, SOS1, SOS2.

İnsülin Faaliyetinin Negatif Regülatörü Aracılığı ile Etki Edenler; AHSG, ENPP1, GH1, INPPL1.

Karbohidrat Metabolizması Aracılığı ile Etki Edenler; FBP1, GPD1, HK1, HK2, PFKM, SLC2A5, G6PT1,GYS1, GYS2, PPP1CC, PPP1R3A, PPP2R1A, PCK1).

3. Enerji girişi ve kullanımı, yağ metabolizması gibi diabet ile ilgili süreçleri etkileyen genler

(Lipid Metabolizması Aracılığı ile Etki Edenler; CETP, FABP2, FABP4, LIPC, LIPE,PLCG1, PPARG.

Beslenme Davranışı/Enerji Homeostazı Aracılığı ile Etki Edenler; GAL,PPARGC1, ADRB3, PYY. Diğerleri; USF1, KCNJ6, STXBP3, SGNE1, NCOA1, RXRG,ABCC9, ENPP2, GC, NOS3 (eNOS) ).

Tip 2 DM hastalarının çoğu obezdir ve obezitenin kendisi de bir miktar insülin rezistansına neden olur. Obez olmayanların da daha çok abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesi artmış olabilir. Bu diabet tipinde ketoasidoz çok nadir görülür ve

genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığa bağlı stres nedeniyle oluşur.Hipergliseminin kademeli olarak artış göstermesi ve başlangıçta klasik semptomların hasta tarafından hissedilecek kadar şiddetli olmaması nedeniyle sıklıkla uzun yıllar tanı almayabilir.Ancak bu hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından artmış risk taşırlar.Tip 2 DM hastalarında insülin salgısında eksiklik vardır ve bu insülin salgısı, insülin rezistansını kompanse etmek için yetersizdir. Kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile insülin rezistansında iyileşme olsa da çok nadiren tam olarak normale döner.Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı ile artış gösterir(16).Daha önceden GDM hikayesi olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda daha sık görülür. Diabetik kişilerde önce birinci faz olmak üzere, bazen de ikinci faz insülin salınımı bozulmaktadır.Bozulmuş insülin sekresyonu, plazma glukoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olmaktadır.Postprandial hiperglisemi, beta hücresi için persistan bir uyarıdır ve salınan total insülin miktarında artış olur bunun sonucunda postprandial hiperinsülinemi gelişir.Başlangıçta plazma glukoz konsantrasyonunu regüle etmek için yeterli olan bu hiperinsülinemi durumu, beta hücresindeki hasarın progresif karakteri nedeniyle ilerleyen dönemde yetersiz kalır ve açlık hiperglisemisi gelişir.Açlık hiperglisemisi, pankreastan sürekli insülin salınımı için bir uyarıdır ve bu uyarının sonunda açlık hiperinsülinemisi gelişmektedir. Açlık hiperinsülinemisi, hedef dokulardaki insülin reseptörlerinin sayıca azalmasına ve insülinin periferik etkilerinin bozulmasına neden olur(17).

### **2.2.1.3. Tip 2 DM Patogenezinde İnsülin Direnci**

İnsülin etkisindeki azalma tip 2 diabet patogenezinde yer alan faktörlerden biridir.İnsülin rezistansı ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın olmaması olarak tanımlanır.Bilindiği gibi insülinin hedef dokuları karaciğer kas ve yağ dokusudur.İnsülin direnci gelişen ortamda insülinin karaciğer kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşılık direnç gelişir ve gerek hepatik glukoz çıkışında artış gerekse kas ve yağ dokusu içine alınamayan glukoz ile kanda hiperglisemi gelişir.Hiperglisemiye kompanse etmek için

beta hücresinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir ,Periferal dokulardaki glukoz alımını arttırmak için insülin doz-cevap eğrisi sağa kayar.Hepatik glukoz üretimi ve lipolizin inhibisyonu gibi diğer insülin bağımlı süreçler de azalmış insülin sensitivitesini gösterirler.Bu azalmış insülin sensitivitesini ve maksimal insülin cevabını, özellikle de şiddetli hiperglisemi durumunda yansıtır. Beta hücreside fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca insülin salınım eksikliği ve sonuçta diabete yatkınlık gelişir(18).

#### **2.2.1.4. Tip 2 DM Patogenezinde Lipotoksisite**

Yağ dokusunun artık endokrin bir organ olduğu bilinmektedir.Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri ve adipositokinler ( TNF-alfa ,adiponektin,IL-6,leptin,agouti protein ,rezistin ) obezite ve diabet gelişimde birçok mekanizmada rol oynamaktadır.Dolaşan lipidler de glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir, artmış serbest yağ asitleri; hepatik glukoneogenezi artırır, kas glukoz metabolizmasını inhibe eder ve pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin fonksiyonlarını bozabilir. Glukotoksisitede olduğu gibi lipotoksisitenin de geri döndürülmesi metabolik kontrolü hızla düzeltebilir.Plazma serbest yağ asiti düzeyindeki artışlar kas dokusu ve karaciğerde insülin direncini doz bağımlı olarak arttırmaktadır.Ancak yinede tüm obezlerin sadece %15 ile %20'sinde DM gelişmektedir.Obezite ile Tip 2 DM arasındaki ilişkinin ortaya konduğu çalışmalarda intraabdominal adipoz dokunun yüksek lipolitik aktiviteye sahip olduğu lipoprotein lipaz aktivitesinin az olduğu ve bunun sonucu portal dolaşım içine serbest yağ asitlerinin verilmesinde bir artış olduğu saptanmıştır(19, 20).

#### **2.2.1.5. Adiposit Kökenli Hormon ve Sitokinler**

Lipoliz ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğere ulaşarak hem glukoneogeneze hem de hepatik lipaz aktivitesindeki artış ile hipertrigliseridemiye yol açmaktadır.Tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- $\alpha$ )'nın insülin direncine katkıları insulün reseptör substrat-1(IRS-1)'in serin fosforilasyonunu arttırması, IRS-1'in ekspresyonunu azaltması , tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmesi ,IRS-1 ve fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3-

kinaz)arasındaki ilişkinin bozulması sebebiyle glukoz transporter 4 (GLUT-4) ekspresyonunu azaltması ile açıklanmaktadır(21-23).

### **2.2.2. Semptomlar**

Diabet tanısı ile ilgili semptomların sorgulanmasında poliüri,polidipsi veya iştahsızlık,halsizlik çabuk yorulma,ağız kuruluğu,noktüri gibi klasik semptomların yanı sıra bulanık görme açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar,tekrarlayan mantar enfeksiyonları gibi daha az sıklıkta görülen semptomlar olabilir(7, 24).

### **2.3. Tedavi**

- Tıbbi beslenme tedavisi
- Kilo kaybı
- Hasta eğitimi
- Fiziksel aktivite
- Oral hipoglisemik ilaçlar
- İnsülinler
- Eşlik eden hastalıkların (hipertansiyon, dislipidemi) tedavisi ve antiagreganlar.
- Diğer tedaviler (pankreas ve adacık hücre transplantasyonu)

#### **2.3.1.Oral Antidiabetik İlaçlar**

Oral antidiabetik ilaçlar (OAD) tip 2 diabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılabilir.Başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer),  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri, insülinomimetik ilaçlar ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri olmak üzere beş grup OAD kullanılmaktadır(25).

### **2.3.1.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar**

Bu grupta pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını arttıran sulfonilüreler (SÜ) ve etki mekanizması sulfonilürelere benzeyen ancak daha kısa etkili olan glinidler (GLN ; meglitinidler) yer alır.Bu grup ilaçlar, $\beta$ -hücreleri üzerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarını glukozdan bağımsız olarak kapatarak insülin salınımını arttırmırlar.Bu ilaçlar rezidüel endojen insülin üretimi kalan hastalarda çok daha fazla etki gösterirler.Birinci jenerasyon olan SÜ'ler (klorpropamid,tolazamid,tolbutamid) daha uzun yarı ömüre sahip olup daha yüksek oranda hipoglisemi yaparlar.Daha sık ilaç etkileşimleri de olan bu birinci jenerasyon grubu artık tercih edilmemektedir(25).

### **2.3.1.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar**

Bu grupta biguanidler ve tiazolidindionlar yer almaktadır.

Günümüzde biguanid grubundan yalnızca metformin kullanılmaktadır.Metformin, hücrese düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinazı aktive etmek ve kısmen gliserofosfat dehidrogenazı inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Karaciğerde artmış glukoneogenezi inhibe eder, kas glukoz alımını ve yağ aside oksidasyonunu bir miktar artırır. Ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve iştahı (muhtemelen sindirim üzerine olan yan etkileri ve belki de GLP-1'i artırıcı etkileri nedeniyle) kısmen baskılar.Biyoyararlılığı % 50– 60 kadardır.Alımından 1–2 saat sonra plazmada pik yapar.Yarı ömrü 1.5–5 saattir.Birçok dokuda eşit dağılırken karaciğer, böbrek, tükrük bezleri ve bağırsak duvarındaki konsantrasyonu çok yüksektir.Alınmasından 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yolu ile % 90 oranında elimine edilir.Hipoglisemi yapmaması ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması avantaj sağlar. Kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir(5, 26).

Tiazolidindionlar, hücrese düzeyde nükleer transkripsiyonfaktörü PPAR- $\gamma$  (peroksizom proliferator-aktive edici reseptör- $\gamma$ )'yı aktive eder (PPAR- $\gamma$  agonistidirler).Kas, karaciğer ve yağ dokuda insüline duyarlılığı arttırmırlar(5, 27).

### **2.3.1.3.α-Glukozidaz İnhibitörleri**

α-glukozidaz inhibitörleri ince barsaktaki α-glukozidaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek karbohidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandial glukoz ve insülin düzeylerini düşürür. Bu ilacın kullanımında en büyük sorun, hastaların üçte birinde şişkinlik, diyare, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmesidir. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmeleri, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olmaları ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır(28).

### **2.3.1.4. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ)**

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu inhibe edip glukoz atılımı için renal eşiği düşürerek idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu arttırlar. Bu etkiler insülin bağımsızdır ve insülin duyarlılığı veya sekresyonu ile ilişkili değildir. Artmış üriner glukoz atılımına bağlı olarak üriner veya vajinal enfeksiyonlar sık görülür. Diüretik etki nedeniyle intravasküler volümde azalma sağlar, böylece kan basıncı iki-dört mmhg düşürebilir(5, 25).

### **2.3.1.5.İnsülinomimetik İlaçlar**

Bu grup içinde amilin agonistleri, inkretinmimetikler ve inkretin arttırıcı (dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri) ilaçlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu arttırarak etki gösterirler.

Tip 2 diabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ve inkretin arttıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ), inkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir(5).

a)amilin agonist: Bir β-hücre hormonu olan pramlintid, 'amilin'in sentetik analogudur. b)inkretinmimetikler (GLP-1 analogları):eksenatid, liraglutid, liksisenatid

Bu grup ilaçlar, pankreas  $\beta$ -hücrelerinin glukoz duyarlılığını arttırır,glukagon sekresyonunu baskılar ve gastrik boşalmayı geciktirir.Hipoglisemi riski düşüktür,çünkü insülin sekresyonunu glukozu bağı olarak düzenlerler. Bu ilaçların diğr antidiabetik ilaçların aksine, hipoglisemi riski düşüktür.Ortalama iki-dört kg kaybı da sağlamaları nedeniyle kullanım alanı bulurlar.Eksenatid ve liksisenatid gibi kısa etkili olanları postprandial glisemi yükselmelerini azaltır. Bazı kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkileri düşünölmekle birlikte, bu ilaçların uzun süreli kardiyovasküler etkileri yönünden prospektif çalışmaları devam etmektedir(5).

### **2.3.1.6. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP-4 İnhibitörleri)**

GLP-1,ince barsaktaki L hücrelerindeki proglukagon geninden üretilir.Gıda alımına yanıt olarak salınır.Aynı yanıt intravenöz karbohidrat ile sağlanamaz.GLP-1 asıl etkisini glukoz bağımlı insülin salınımı ile gösterir.GLP-1 bazlı tedavilerden olan DPP-4 inhibitörleri;glukoz bağımlı insülin sekresyonunu arttırarak,gastrik boşalmayı yavaşlatarak,postprandial glukagon salınımını ve gıda alımını azaltarak etki gösterirler(29, 30).DPP-4 inhibitörleri dahil GLP-1 bazlı tedaviler hipoglisemiye neden olabilecek bir ajan ile kombine edilmedikçe hipoglisemiye genellikle neden olmazlar(31).DPP-4 inhibitörleri ,DPP-4 enzimini inhibe eden bir oral antidiabetik ajan grubudur.DPP-4 pek çok hücrenin yüzeyinden salınabilen,GIP ve GLP-1 dahil olmak üzere diğr bioaktif peptitleri deaktive edebilen böylece inhibisyonu ile glukoz regölasyonuna etki eden bir enzimdir.DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1 agonistlerine kıyasla GLP-1 üzerine daha ılımlı etkileri vardır.

Birleşik Devletler’de sitagliptin,saksagliptin,linagliptin ve alogliptin olmak üzere dört DPP-4 inhibitörü mevcuttur.Vildagliptin de çoğu ölkede mevcuttur.Ölkemizde sitagliptin,vildagliptin,saksagliptin mevcut olup linagliptin de piyasaya girme aşamasındadır.

DPP-4 inhibitörleri benzer glisemik etkiye sahiptir.HbA1c değerinde ılımlı bir düzelme sağlanır.(%0.5-0.9 düşüş) Kronik böbrek hastalarında;sitagliptin, saksagliptin, alogliptin ve vildagliptinin doz redüksiyonu gerekmektedir.Linagliptin ise primer olarak enterohepatik sistemden elimine edilir ,bu yüzden doz ayarlaması gerekmez.Her ne

kadar DPP-4 inhibitörleri başlangıç tedavisi olarak düşünülmesi de tip 2 DM tanılı hastalarda monoterapi olarak kullanılabilir veya mevcut tedaviye eklenebilir. Metformin, sulfonilüre veya tiazolidindionları tolere edemeyen, kontrendikasyonu olan veya yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda da tercih edilebilir. Özellikle linagliptin hipoglisemi riski olan kronik böbrek hastalarında başlangıç tedavisi için iyi bir tercihtir(32). Ülkemizde halen geçerli olan SUT'a göre DPP-4 inhibitörü grubu ilaçlar; metformin, sulfonilüre, pioglitazon veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 DM tanılı hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar genellikle günde bir (vildagliptin günde iki) kez kullanılır. Kilo açısından nötr olmaları avantajlarıdır. Ülkemizde mevcut olan preparatlar tablo 2.2'dedir.

**Tablo 2.2.** Ülkemizde Mevcut Olan DPP-4 İnhibitörleri

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma şekli
Sitagliptin	Januvia 100 mg	50-200 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
Vildagliptin	Galvus 50 mg	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemeklerden bağımsız
Saksagliptin	Onglyza 2,5-5mg	2,5-5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız
Linagliptin	Tradjenta 5 mg	5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız

DPP-4 inhibitörleri yapılan kısa dönem çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Vücut ağırlığı ve hipoglisemi riskine etkisi yoktur (eşlik eden insülin veya SÜ tedavisi almadığında)(31). Sık olarak raporlanan yan etkiler; baş ağrısı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır(33). Anafilaksi, anjiödem, Stevens –Johnson sendromunu da içeren kabaran cilt lezyonları gibi hipersensitivite durumları da nadir de olsa yan etki olarak görülebilir(34). Önceki maruziyet ile ciddi hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olan hastalarda DPP-4 inhibitörleri kontrendikedir. DPP-4 inhibitörleri ile ilişkili olarak raporlanmış akut pankreatit ile ilgili çalışmalar mevcut olup güncel olarak gerçek bir ilişki olup olmadığına dair yeterli veri mevcut değildir(35-37). Sürekli ciddi karın ağrısı olan hastalarda pankreatit akla gelmeli ve bu hastalarda DPP-4 inhibitörleri devam edilmemelidir. Pankreatit tanısı doğrulanırsa DPP-4 inhibitörü yeniden

başlanmamalıdır.Pankreatit öyküsü olan hastaya da DPP-4 inhibitörü başlanması önerilmemektedir.

Sitagliptin,saksagliptin ve vildagliptin şiddetli eklem ağrısı yapabilir.Miyalji,kas güçsüzlüğü ve kas spazmı da görülebilir.Semptomlar tedavi başladıktan sonraki iki gün ile beşay sonraki dönemde başlayabilir(38, 39). Çoğu hastada semptomlar ilaç kesildikten sonraki bir ay içindeki dönemde geriler.Aynı veya farklı DPP-4 inhibitörü başlandığında eklem ağrıları tekrarlayabilir.Bu yüzden DPP-4 inhibitörü alırken sürekli ve şiddetli eklem ağrısı olan hastalarda ilaç kesilmeli ve semptomlar gerileyene kadar hasta takip edilmelidir.Semptomlar gerilirse farklı sınıf antidiabetik ajanlara geçilmelidir. Semptomlar ilaç kesildikten sonraki bir ay içindeki dönemde geçmezse diğer nedenler araştırılmalıdır(40).Pek çok sitokin,nöropeptit,büyüme faktörü ve kemokin potansiyel olarak DPP-4 substratıdır.DPP-4 inhibitörleri,nöropeptit Y(NPY) ve substance P (SP) etkisini uzatabilir(34).

Sitagliptin:Günlük dozu genel olarak günde tek doz 100 mg şeklinde olup orta - şiddetli renal yetmezliklerde (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] 30-50mL/dk) 50 mg 'dır.GFR<30 mL/dk olan şiddetli renal yetmezliklerde ise doz 25 mg 'a redükte edilir.(39)Metformin ile kombine tabletleri bulunmaktadır.

Saksagliptin:Günlük olarak dozu 2,5 veya 5 mg tek seferde alınacak şekildedir.2,5 mg 'lık doz orta-şiddetli kronik böbrek hastalığı (GFR≤50) olanlara ve ketokonazol gibi P450 3A4/5 inhibitörü alanlara önerilir(34).

Vildagliptin:Monoterapi olarak,metformin ile birlikte veya tiazolidindionlar ile birlikte günde 2 kez 50 mg olarak önerilir.Sulfonilürelerle birlikte kullanıldığında sabah 50 mg tek doz kullanımı önerilir.Kreatinin klirensi ≥50 mL/dk olan hastalarda tam doz kullanılabilirken,orta veya şiddetli renal yetmezliği olanlarda önerilen doz günde 50 mg'dır.Monoterapi olarak, metformin,tiazolidindionlarla veya insülin ile kombine olarak kullanılabilir(34).

Linagliptin:Günlük olarak dozu genellikle 5 mg/gündür.Yemekle veya yemekten bağımsız olarak alınır.Enterohepatik sistemden elimine edilir.Bu nedenle renal veya

hepatik yetmezlikte doz ayarı gerekmez.CYP3A4 indükleyenler linagliptin etkinliğini azaltabilir.Ülkemizde piyasaya girme aşamasındadır(34).

Alogliptin:Ülkemizde yoktur.Günlük dozu 25 mg/gündür.Kreatinin klirensi 30-60 mL/dk olanlarda doz 12,5 mg olarak verilmelidir.Kreatinin klirensi < 30 mL/dk olan hastalarda veya diyalize girenlerde doz 6,25 mg'a düşürülür.

### **2.3.2. İnsülin**

Pankreatik hücrelerden salgılanan peptit yapıda bir hormon olan insülin, karbohidrat,lipid ve protein metabolizmalarını düzenler.Endoplazmik retikulumda proinsülin olarak sentezlenir. Proinsülin preproinsülinin parçalanması sonucu ortaya çıkar. İnsülin A ve B zincirleri olmak üzere iki peptit zincirden oluşmaktadır. Bu zincirler iki disülfid bağı (S-S bağları) ile birbirlerine bağlıdır.Daha sonra proinsülin ve insülin içeren granüller oluşur.İnsülinin yarı ömrü yaklaşık on - otuz dakikadır ve çoğunlukla karaciğer ve böbreklerde parçalanır. Bazal koşulda insülin 5-15 µU/ml (%5-15 proinsülin) olarak sentezlenir.Preproinsülin uyarıdan iki dakika sonra sentez edilmeye başlar.Proinsülininden insülin otuz ile yüz yirmi dakika arasında oluşur(41).

İnsülin; glukozun hücre içine girişini sağlar,glukojen depolanmasını artırır,hepatik glukoz çıkışını baskılar,yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder(5, 42).

Kullanım endikasyonları;klasik tip 1 DM ve latent otoimmün diabet olguları,hiperglisemik aciller,bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus ve diyet ile kontrol altına alınamayan gestasyonel diabetes mellitustur.

İnsülinler tiplerine göre;prandial(bolus) insülinler,bazal insülinler ve hazır karışım(bifazik) insülinler olmak üzere kabaca üç gruba ayrılır.

### **2.4. Tip 2 DM Komplikasyonları**

Komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

### **2.4.1. Akut Komplikasyonlar**

Akut komplikasyonlar;diabetik ketoasidoz (DKA) ,hipoglisemi,laktik asidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durumdur(HHD).DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur.Oluşum mekanizmaları hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz,ketonemi ve ketonüri olur.Sıklıkla tip 1 DM hastalarında görülür.Ancak HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez(5, 43).Laktik asidoz daha seyrek görülür.Hipoglisemi;diabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durumdur.Antidiabetik tedavinin mutlak veya görecelifazlalığının bir sonucu olarak görülebilir.

### **2.4.2.Kronik Komplikasyonlar**

Kronik komplikasyonlar;vasküler ve nonvasküler olarak ikiye ayrılır.Vasküler komplikasyonlar da mikrovasküler (retinopati,nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı,serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı) olarak ikiye ayrılır.

#### **2.4.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

a)Diabetik retinopati:Hastanın riskini saptamak önemlidir. Tip 1 diabette tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diabette tanıdan itibaren göz dibi muayenesi gerekmektedir.Tanıdan sonra her yıl (gerekirse daha sık) göz dibi muayenesi önerilir.Non-proliferatif,pre-proliferatif,proliferatif diabetik retinopati ve makula ödemi olmak üzere dört evreye ayrılır(44, 45).

b)Diabetik nöropati: Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropatigörülür.Hem kalın miyelinli lifler hem de ince miyelinsiz C lifler

etkilenir.İnfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir.Tip 1 diabetlilerde tanıdan beş yıl sonra, tip 2 diabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir(46).

c)Diabetik nefropati:Diabetik nefropati dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır.Proteinüri böbrek hasarını gösteren ilk bulgudur.24 saatlik idrarda albümin atılımı 30 mg'ın altında ise normoalbuminüri, 30-300 mg ise mikroalbuminüri ve 300 mg'dan fazla ise makroalbuminüri olarak sınıflandırılır(47).Tip 1 diabetli erişkinlerde diabetin başlangıcından beş yıl sonra başlamak üzere yıldabir kez,tip 2 diabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatininoranı ile diabetik nefropati taraması yapılmalıdır.Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diabetik nefropatinin progresyonunu izlemek içinidrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir(48).Bu hastalarda iyi glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü önemlidir.

Evreleme;

1. Evre: eGFR  $\geq 90$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise hafif derecede azalmış GFR
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise orta derecede azalmış GFR
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise ileri derecede azalmış GFR
5. Evre: eGFR  $< 15$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetmezliği

#### **2.4.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar:**

Tip 2 diabetlilerdeözellikle koroner arter hastalığı(KAH) riski non-diabetiklere göre iki - dört kat daha yüksektir.HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarda  $< 50$  yaşkardiyovasküler hastalık olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir..Primer tanısı diabet olan hastaların KAH açısından elektrokardiyografi, ekokardiyografi vegerekilyorsa efor testi ile periyodik olarak değerlendirilmeleri önerilir. Pozitif bulunan hastalar ile bilinen KAH hastalarındakardiyoloji konsültasyonu istenmelidir(5).

## 2.5. Nöropeptitler

### 2.5.1. Beyin Natriüretik Peptit (BNP)

Beyin natriüretik peptit ( B-tipi natriüretik peptit ,BNP) ,kardiyomiyositlerin aşırı gerilmesine yanıt olarak kalp ventriküllerinden salınan 32 aminoasitlik bir polipeptittir.Esas olarak ventriküllerde (büyük oranda sol ventrikülde) sentezlenir.Daha az olarak beyinden ve atriumlardan da sentezi söz konusudur(49).BNP salınımı kalsiyum iyonları tarafından düzenlenir(50). BNP ,biyolojik olarak inaktif olan 76 aminoasit N-terminal fragmanı (NT-pro BNP) şeklinde salgılanır.BNP ,atrial natriüretik peptit (ANP)reseptörlerine bağlanıp onları aktive ederek ANP etkisine benzer etki gösterir.Ancak affinitesi ANP den 10 kat daha düşüktür.BNP'nin biyolojik yarı ömrü,ANP 'den yaklaşık iki kat daha uzundur.Bu nedenle kan testlerinde tanısız olarak tercih edilir.

BNP fizyolojik olarak; natriürezi arttırır, sistemik vasküler direnci,önyükü ve santral venöz basıncı azaltır.Net etkisi kan basıncını düşürmek şeklindedir.Artan natriürez ve diürez ile volüm azalması,santral venöz basınç ve önyükün azalması ile kardiyak output değerinde düşme gerçekleşir(51). Renin anjiyotensin sistemini,endotelin sekresyonunu ,sistemik ve renal sempatik aktiviteyi inhibe eder(52).

Plazma BNP konsantrasyonları; pmol/L ,ng/L ,pg/mL gibi çok farklı ünitelerde raporlanabilir.En sık kullanılan birim pg/mL olup değerlendirme aralığı 5-1300 pg/mL veya 1.4-376 pmol/L 'dir(53).

Genetik faktörler ,normal bireylerdeki plazma BNP'nin toplam varyasyonunun yaklaşık olarak %40 'ından sorumludur(54).Benzer çeşitlilik NT-proBNP 'de de vardır.Plazma BNP konsantrasyonundaki muhtemel hatalı ölçüm; kullanılan yöntem ( antikor konfigürasyon çeşitliliğine bağlı olarak), yaşa,cinsiyete ve beden kitle indeksine (BKİ) bağlı olabilir(55). Normal değerler yaşla artma eğiliminde olup kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olma eğilimindedir.Bu durum NT-proBNP için de geçerlidir(56).Hem BNP hem NT-proBNP, obez bireylerde daha düşüktür(57).BNP ve

NT-proBNP konsantrasyonları renal yetmezlikli hastalarda artmıştır(58).Bu durum GFR azalması ile ilişkilidir.Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi veya volüm ekspansiyonuna bağlı olarak da renal yetmezlikli hastalarda BNP artışı görülebilir(59). Bu nedenlerden dolayı ,renal replasman tedavisi alsın ya da almasın böbrek yetmezlikli hastalarda kalp yetmezliğinin tanısı veya takibi için BNP değerinin kullanılması önerilmemektedir.

Normal bireylerde BNP ile NT-proBNP plazma konsantrasyonları benzerdir.Ancak sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda NT-proBNP ,BNP'den daha fazla yükselir.

BNP 'nin yüksek olabileceği diğer durumlar ;koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları,pulmoner hipertansiyon ve sepsistir.

Dispnesi ve kalp yetmezliği şüphesi olup tanısı netleştirilemeyen hastalarda BNP yararlı bir testtir(60, 61).Kalp yetmezliği olan çoğu dispneik hastada BNP değeri >400 pg/mL'nin üstünde olur.Bu değer 100 pg/mL'nin altında olması çok yüksek negatif prediktif değere sahiptir(62).2006 Heart Failure Society of America ve 2008 European Society of Cardiology kılavuzlarına göre tanısı kesinleştirilemeyen ve kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda BNP veya NT-proBNP testleri değerlendirilmelidir.Sistolik veya diastolik disfonksiyon ile BNP yüksekliği arasındaki ilişki benzerdir(63).Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde,semptomsuz hastaların sol ventrikül sistolik ve/veya diastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında BNP'den yararlanılabilir. Tüm semptomatik kalp yetmezlikli hastalarda BNP konsantrasyonu yüksek olmayabileceği gibi tüm asemptomatik hastalarda da düşük değerler görülmeyebilir(64).

Hem akut hem kronik kalp yetmezliği tanısında, takibinde ve prognozunu tahminde kullanılabilen yöntemlerden biridir(65). Optimal medikal tedaviye rağmen sürekli yüksek seyreden BNP değeri prognostik olarak anlamlıdır(66).

BNP ,nesiritid (BNP 1-32) ile tedavi edilmekte olan hastalarda klinik değerlendirme için kullanılamazken,NT-proBNP kullanılabilir(67, 68).

### 2.5.2. Glukagon Benzeri Peptit-1(GLP-1)

Glukoz hemostazı ,çoklu hormonun rol oynadığı kompleks bir tablodur.Pankreatik beta hücrelerden üretilen insülin ve amilin,pankreatik alfa hücrelerden üretilen glukagon, glukagon benzeri peptit (GLP-1 ) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP;gastrik inhibitör polipeptit) rol oynarlar.Bu substansların anormal regülasyonu diabetin klinik prezentasyonuna katkıda bulunur.Glukoz hemostazındaki GLP-1 , inkretin etkisini açıklar.

GLP-1, proglukagon genin transkripsiyon ürününden elde edilen bir inkretin ve otuz aminoasitli bir nöropeptittir.Proglukagon geni ,glukagon ile %50 yapısal benzerliğe sahip olan GLP-1 ve GLP-2 peptitlerini kodlar.(69)GLP-1 'in periferdeki ana kaynağı olan intestinal L hücreleri ,GLP-1'i barsak hormonu olarak salgılar(29).Santraldeki ana kaynak ise beyin sapıdır(70).GLP-1'in aktif formları GLP-1-(7-37) ve GLP-1-(7-36)NH<sub>2</sub>'dir.Dolaşımdaki biyolojik olarak aktif ana form GLP-1-(7-36) amid formudur.

GLP-1 dolaşıma girdiğinde,DPP-4 enzimi tarafından hızlıca yıkılır.Bu enzimin hızla metabolize ve inaktive etmesine bağlı olarak GLP-1'in yarı ömrü iki dakikadan azdır.GLP-1 ayrıca membrana bağlı bir çinko metallopeptidaz olan nötral endopeptidaz 24.11 tarafından da yıkılır.Bu enzim böbreklerde fazla miktarda mevcuttur böylece GLP-1 metabolitleri böbrek aracılığıyla hızla temizlenir(71).

GLP-1,pankreatik beta hücreler,pankreatik kanal,gastrik mukoza,böbrek,akciğer,kalp,deri,hipotalamus gibi pek çok dokudan salınan spesifik GLP-1 reseptörüne bağlanır.GLP-1 ana etkisini,pankreatik adacıklardan salınan glukoz bağımlı insülin stimülasyonunu uyararak gösterir(72). Ayrıca gastrik boşalmayı da yavaşlatır(73).Gıda alımını azaltır ve yemek sonrası glukagon salınımını inhibe eder(30). GLP-1'in gastrik boşalma ve doyma merkezi üzerine etkisi anlamlı bulantı kusma yapmadan kilo kaybı sağlar.

Hayvan modellerinde GLP-1 beta hücre proliferasyonunu,differansiyasyonunu sağlar ve diabetten korur(74).B hücrelerini apoptozdan koruduğu ve B hücre transkripsiyon faktörü pankreatik duedonal homeobox-1 protein regülasyonu yaparak B hücre

proliferasyonu sağladığı gösterilmiştir(75).Açlık durumunda plazma konsantrasyonu çok düşüktür.Leptin ve insülin ,GLP-1 salınımını uyarır,tersine somatostatin GLP-1 sekresyonunu inhibe eder(76).GLP-1 gıda alımına yanıt olarak salınır.Oral glukoz ile iv glukoz karşılaştırıldığında oral glukoz alanlarda GLP-1'in insülin üzerindeki inkretin etkisi iki-üç kat daha fazla görülür.Yemek sonrası GLP-1 sekresyonu, 5-15. dakikalar arasında erken faz ve 30-60. dakikalar arası geç faz olarak bilinen bifazik patern gösterir(77).

Tip 2 DM tanılı hastalarda muhtemelen postprandial GLP-1 salınımının azalmasına bağlı olarak bozulmuş insülin yanıtı vardır(78).GLP-1 regülasyonu tip 1 DM hastalarında da normal olmayabilir(79).Oral antidiabetiklerden olan akarboz GLP-1 sekresyonunu uyarır(80).

Bazal olarak GLP-1 kalp kontraktilitesini inhibe edebilir.Fakat kardiyak hasardan sonra GLP-1 miyokardiyal performansı arttırır(81).

### **2.5.3 Nöropeptit Y (NPY):**

Pankreatik polipeptit (PP),1968 yılında insülinin hazırlanma aşamasında ilkkez izole edilmiştir(82).NPY ise ilk defa 1982 yılında Tatemo K ve arkadaşları tarafından domuz beyininden elde edilmiştir.PP ailesi nöropeptit Y (NPY) ve peptit YY (PYY) 'yi de içerir.PP,PYY ve NPY 36 aminoasit uzunluğunda olup yapısal olarak benzerlerdir.Ancak farklı konumlarda bulunurlar.NPY merkezi ve çevresel sinir sisteminde bulunur.NPY ana nörotransmitterlerden olup,ağırlıklı olarak sempatik nöronlarda bulunur(83).Sinir son uçlarının merkezi kısımlarında büyük yoğunlukta bulunur ve sinaptik veziküllerde depolanır(84). Çevresel sempatik sinir sisteminde norepinefrin ile birlikte depo edilir ve salınır(85).

NPY; kardiyovasküler sistemin ve kan basıncının düzenlenmesi,uyku-uyanıklık zamanlarının düzenlenmesi,hafıza ,öğrenme,nöroendokrin sistemlerin düzenlenmesi,sirkadyan ritmin düzenlenmesi,iştah ,enerji dengesinin düzenlenmesinde de görev yapar(86).NPY salınımı doğrudan veya dolaylı olarak glukokortikoidler,beta endorfin,serotonin,insülin ve leptin tarafından etkilenmektedir(87).

NPY bilinen en güçlü gıda alımı uyarandır(88).Hipotalamusun arkuat nukleusunda, açlık durumunda NPY'nin düzeyi hızla artar ve homeostatik durumunu koruyabilmek için gıda alımına yönlendirir(89).Periferde ise Y1 reseptörü aracılığıyla gastrointestinal düz kas ve vasküler fonksiyonları etkiler(90).NPY reseptörü salınan immün hücreleri aktive ederek proinflamatuvar etki de gösterir.Lökosit migrasyon ve adezyonunu uyarır.IL-4,IL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi için makrofajları aktive eder(91).

NPY ve reseptörü obezite patogenezinde de yer almaktadır.NPY salımı ve Y2 reseptörünün aktivasyonu; yağ anjiogenezini,makrofaj infiltrasyonunu,adipositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır.Bunların sonucunda abdominal obezite ve metabolik sendrom benzeri durumlar gelişebilir(92).Vücut yağ indeksi arttığı zaman yağ dokudan leptin üretimi artar,leptin de hipotalamus arkuat nukleusta NPY hücrelerini aşırı uyararak baskılar. NPY düzeyinde azalma iştah kaybı ile sonuçlanır(93).İnsülinin arkuat nukleus üzerine etkisi olup buradaki NPY nöronlarını hiperpolarize ederek baskılar(94). PP ve PYY, yemek sonrasında salınır ve hipotalamik NPY düzeyini azaltır(95).

#### **2.5.4. Substans P (SP)**

Nörotransmitter ve nöromodülatuar olarak görev yapan takikinin nöropeptit ailesinin bir üyesidir,bir undekapeptittir(96).Nörokinin A (NKA) ile yakından ilişkilidir.SP,spesifik duyuşal sinirlerin uçlarından salınır.Beyin ve spinal kordda bulunur ve inflamatuvar yollar ve ağrı ile ilişkilidir.

SP'nin endojen reseptörü nörokinin 1 reseptörüdür(NK1R)(97).SP ve NK1R beyinde yaygın olarak bulunurlar ve hipotalamus,amigdala ve periakuaduktal gri alan gibi duyuş merkezlerinde etkilidirler(98).SP ve NK1R ,serotonin ve norepinefrin içeren nöronlarla yakın ilişki içindedirler(99).SP reseptörü öncüsü; siklik adozin monofosfat, aktivatör protein-1, transkripsiyon faktör aktivatör bağlayıcı protein 4 ve epidermal büyüme faktörü 'ne hassas bölgeler içerir.Bu bölgeler ,sitokinler aracılığıyla yönetilen sinyal iletim yolları ile ilişkilidir.Böylece sitokinler ve nörotropik faktörler NK-1'i

indükleyebilir(100).Ayrıca SP,NK-1 transkripsiyon faktörlerini indükleyebilen sitokinleri uyarabilir(101).

NK-1;nöronlar,glia,kapiller ve lenfatiklerin endotelleri,fibroblastlar,kök hücreler,lökositler gibi pek çok doku ve organın sitoplazmik ve nükleer membranlarına dağılmıştır.

SP,biyolojik bütünlüğü bozabilecek tehlikeli uyanlara karşı ilk yanıttır.Bir stres varlığında hızla salınır,potent bir vazodilatördür.SP tarafından indüklenen vazodilatasyon nitrik oksit salınımına bağlıdır(102).Çoğu vazodilatör gibi bronkokonstrüktif etkisi de vardır.

SP,hemen hemen bilinen tüm sitokinlerin salınımını başlatır(103).Bunun yanında çoğu sitokin resiprokal olarak SP ve NK-1 reseptörünü indükler(104).SP ,hücre büyümesinde ve çoğalmasında eksitator rol oynar(105).SP,bulantı ve kusmayı tetikler(106).Area postrema adı verilen medulladaki kusma merkezi yüksek konsantrasyonlarda SP ve reseptörünü içerir.

İnfeksiyon veya yara gibi inflamatuvar durumlarda ;cilt,kas ve eklemlerdeki duysal sinir uçlarından salınarak nörojenik inflamasyondan sorumludur(107).Nosisepsiyona genellikle C ve A delta lifleri aracılık eder.SP,bu yolakta merkezde rol oynar.A beta lifleri normalde masum uyarıları periferden santrale taşır.Fakat inflamasyon varlığında ağrıya hipersensitivite gelişir(108).

SP; duygudurum,anksiyete,stres,nörogenez,solunum ritmi,nörotoksisite ve ağrı düzenlemesi ile ilişkilidir(109-112).SP ve indüklediği sitokinler, onarım gereken hücrelerin çoğalmasını,anjiogenezi sağlar.Ancak kanser hastalarında metastazda da rol oynar(113).

SP;iskemi,reperfüzyon ve strese karşı kardiyovasküler yanıtın verilmesinde önemli rol oynar(114).

Serum, plazma veya dokuda SP ve/veya reseptörünün artışı ;orak hücreli anemi, inflamatuvar barsak hastalığı, majör depresyon, fibromiyalji, romatolojik, HIV, Respiratuvar sınırsız virus gibi infeksiyonlar ve kanser ile ilişkili olabilir(115-118).

## **2.6. Transtorasik Ekokardiyografi**

Günümüzde kardioloji alanında kullanılan en yaygın noninvaziv görüntüleme tekniği transtorasik ekokardiyografi (TTE)'dir. Ekokardiyografi, bir ultrasound (yüksek frekanslı ses) tekniğidir.

Ekokardiyografi cihazları ile M-mode, iki boyutlu eko, Doppler ve renkli akım Doppler ekokardiyografi teknikleri kullanılabilir. Doku Doppler ekokardiyografi diğer bir yöntem olup miyokart dokusunun hızı ve miyokardiyal deformasyonun derecesini ölçebilmektedir(119). Bu yöntemlerde değerlendirilmenin görsel olarak yapılması, operatör bağımlılığı, kalbin pasif ve aktif hareketlerini ayıramaması kısıtlayıcı özellikleridir.

Konvansiyonel ekokardiyografi ile miyokardın hareketi ve bölgesel fonksiyonu değerlendirilebilmektedir. Ancak, miyokardın sadece radyal kontraktilesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilmektedir. Geliştirilen deformasyon görüntüleme teknikleri ile miyokardın fonksiyonu global ve bölgesel düzeyde daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmektedir(120).

Renkli akım Doppler ekokardiyografi görüntüleme tekniğinden geliştirilmiş olan strain ve strain hızı ölçümleri, miyokart dokusunun bölgesel deformasyonunu değerlendirmede kullanılabilir.

Doku doppler ekokardiyografi, doppler ekokardiyografi ile doku hareketinin görüntülediği, hareketli hedeflerin hızlarının saptandığı bir ultrasonografik tekniktir. Bu yöntem ile; miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesi, sol ventrikül dolum basıncı tahmini, prognoz tahmini, bölgesel ve global sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi, doku hız gradientleri, kardiyak zaman süreleri ve duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi yapılabilmektedir(119).

### 2.6.1.Strain ve Strain Hızı

Strain ekokardiyografi son dekatta kullanılmaya başlanan yeni bir ekokardiyografiktekniktir. Strain (S) deformasyon ölçütüdür, doku boyutundaki değişim miktarının ilk boyutaoranıdır, yüzde (%) ile ifade edilir. Strain hızı ise deformasyonun hızını ifade etmektedir(121).

Zirve sistolik strain hızı(SH) klinik kardiyolojide kullanılan,lokal kontraktıl fonksiyonu en yakın doğrulukla ölçen parametredir. SH, strain ilekarşılaştırıldığında hacim ve basınç yükü bağımlılığı daha azdır(122). Fakat SHsinyalleri parazitli olabildiği ve daha az tekrarlanabilir olduğu için çoğu klinik çalışmada hala strainkullanılmaktadır(123).

Miyokard fonksiyonunun daha iyi anlaşılabilmesi için miyokard duvarhareketi ile duvar deformasyonunun ayırımının yapılabilmesi önem taşır(124).Velositeve doku yer değişimi duvar hareketlerini gösterirken, strain ve strain hızı duvardeformasyonunu göstermektedir.Velosite ve yer değişim miyokardiyalsegmentlerin aktif ve pasif hareketlerini ayıramazken, deformasyon analizi ( S ve SH ) miyokardiyal segmentlerin aktif ve pasif hareketlerini ayırabilmektedir(120).

Bir kalp siklusunda, sol ventrikül miyokardında deformasyon üç düzlemde oluşur.Sistolde longitudinal eksende kılalma, sirkumferansiyel eksende kılalma ve radyal eksende kalınlaşma kaydedilir. Miyokardiyal kontraksiyon sırasında bir duvarda kalınlaşma ile birlikte kılalma da meydana geldiğinden tüm parametreler miyokardın kılalma fonksiyonunun değerlendirilmesi için önemlidir(125).

Strain ve strain hızı için kılalma negatif değerlerle, uzama ise pozitif değerlerle ifade edilir.

$$SH: (V_a - V_b) / d$$

$V_a - V_b$ : a ve b noktalarının anlık hızlarının farkı, d: bu iki nokta arasındaki mesafe

Strain , miyokardiyal kontraksiyon ve gevşeme müddetince olan uzunluk değişiminin yüzdesidir ve yüzde ile ifade edilir(126).

$$S = (L1 - L0) / L0$$

$$= \Delta L / L0$$

L0: orijinal uzunluk, L1: final uzunluk, ΔL: uzunluklar arası değişim

Günümüzde strain ve strain hızı görüntüleme yöntemi iki şekilde yapılmaktadır. Biri renkli doku Doppler görüntü içeriğinin işlenmesi, diğeri ise iki boyutlu gri skala görüntülerde benek takibi (speckle tracking) veya hız vektör görüntüleme yöntemleriyle kasılma ve gevşeme süresince doku yansımalarının takip edilmesidir(127).

#### **2.6.1.1.Gri Skala Temelli Strain ve Strain Hızı**

Benek takibi yöntemi, iki boyutlu görüntülerde miyokart hareketinin değişik düzlemlerde analiz edilmesidir. Miyokart dokusunda ultrason dalgalarının yansıması, dağılması ve engellenmesi neticesinde noktalı bir görüntü meydana gelir. Bu yöntemde miyokart dokusundaki ultrasonografik benekler, iki boyutlu gri skala görüntülerde kareden kareye takip edilerek, duvarın kalınlaşma, kısılma, bükülme ve rotasyon hareketlerideğerlendirilmektedir. Benek takibi yöntemi ve doku doppler görüntüleme yöntemi ile strain ölçümleri aynı değerleri vermemekle beraber birbirleri ile korele değerler verirler(128).

Benek takibi tekniğinde, yazılım programı tarafından segmentler arasına otomatik olarak ilgi alanları yerleştirilir. Böylece her bir segmentteki uzunluk değişimi ölçülerek segmentlerin straini ayrı ayrı hesaplanabilir. Ayrıca, tüm segmentlerin ortalama straini yani global strain belirlenebilir. Ultrason ışını ile iki boyutlu duvar hareketi boyunca doku takibine olanak sağlandığı için açıdan bağımsız olarak S ve SH ölçülebilmektedir. Otomatik segmentasyon olduğundan ilgi alanındaki segmentin ölçümleri kolayca tekrarlanabilmektedir(129).

Yansıma kusurları, kontraksiyon sırasında kalbin kısmen kendi eksenini etrafında dönmesi ve translasyon etkileri gibi çeşitli faktörlerden dolayı kesitin iyi görüntülenememesi benek takibinde değişiklikler yaparak segmentin doğru takibini zorlaştırabilir. Bir segment doğru takip edilmediğinde o segmentin S ve SH değerleri olduğundan daha

düşük ölçülürken doğru takip edilen komşu segmentte olduğundan daha fazla S ve SH değerlerinin bulunmasına neden olur(130).

Longitudinal strain için;apikal iki boşluk, apikal dört boşluk ve apikal uzun aks görüntüleri alınmalıdır. Radyal ve sirkumferensiyel strain için, parasternal kısa kas görüntülerinden;

mitral kapak seviyesi, papiller kas seviyesi ve apikal seviye görüntüleri alınmalıdır(123).

Global longitudinal strain (GLS) negatif değerler ile gösterildiğinden,daha yüksek sayıdaki negatif değerler daha iyi bir sistolik kısalmayı ve böylece daha iyi fonksiyonu ifade eder.'Düşük GLS' terminolojisi ise daha az negatif değerleri anlatır ve daha az sistolik kısalmayı ifade eder.

GLS;sol ventrikül hipertrofisi,HT ve DM gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir(131, 132). GLS değerinin, aşikar kardiyovasküler hastalığı olmayıp sessiz beyin hastalığı olanlarda düşük olduğu gösterilmiştir.Bu durum GLS değerinin subklinik ateroskleroz ve küçük damar değişiklikleri (medial hiperplazi,perivasküler ve interstisyel fibrozis) gibi hipertansif hastalarda görülebilen erken değişiklikler için bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür(133, 134). Longitudinal doğrultudaki miyofiberlerin yoğunlukla subendokardiyumda yer almasından dolayı; henüz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bozulmadan ,GLS değerinin subendokardiyal iskemi,hemodinamik yüklenme veya erken miyokardiyal hasar durumlarında özellikle sensitif olduğu düşünülmektedir(135, 136).

### 3.HASTALAR VE YÖNTEMLER

#### 3.1.Hasta Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları poliklinikleri ile İç Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş olan kontrolsüz tip 2 DM tanısı olup DPP-4 inhibitörü kullanım endikasyonu olan ve DPP-4 inhibitörü başlanması tercih edilen hastalar ‘Bilgilendirilmiş Onam Formu’ alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Dahil etme kriterleri:

- 1-Kontrolsüz DM ( $HbA1c > \%7,5$ ) varlığı
- 2-On sekiz yaş üstünde olmak
- 3-İnsülin kullanmamak veya daha önce kullanmamış olmak
- 4-Çalışmaya dahil olmaya gönüllü olmak
- 5-Daha önce DPP-4 inhibitörü kullanmamış olmak
- 6-DPP-4 inhibitörlerini tolere edebilen hasta olmak

Dışlama kriterleri:

- 1-Aktif kalp yetmezliği olması
- 2-On sekiz yaş altında olmak
- 3-İleri böbrek yetmezliği ( $eGFR < 30 \text{ ml/dk}$ , kreatinin  $> 2 \text{ mg/dl}$ )
- 4-DPP-4 allerjisi varlığı
- 5-Aktif ürogenital enfeksiyon varlığı

Çalışmaya saksagliptin kolunda yirmi, vildagliptin kolunda yirmi altı hasta ile başlandı.Ancak saksagliptin kolundan on altı, vildagliptin kolundan yirmi bir hasta

olmak üzere toplam otuz yedi hasta çalışmanın üç ayını tamamladı.Saksagliptin kolundaki dört hasta şehir dışı olmaları ve ailesel sağlık sorunları nedeniyle takibe devam edemedi.Vildagliptin başlanan yirmi altı hastanın; birinde ilk dozdan iki gün sonra dermatolog tarafından tanı konmuş olan alerjik reaksiyon gelişimi oldu.Hastanın ilacını kesmesinden sonra şikayetleri geriledi.Mevcut DPP-4 inhibitörü tedavisine devam edilmedi ve başka bir DPP-4 inhibitörü başlanmadı.Obezite nedeniyle iki hastanın EKO'da GLS ölçümü yapılamadı ve daha sonraki takiplere başvurmadılar.Şehir dışında olmaları nedeniyle iki hasta takiplerine devam edemedi.

### **3.2 Hasta Değerlendirmesi-Örnek Toplama**

Dahil edilen hastaların medikasyonları,boy/kilo ölçümleri,beden kitle indeksleri,HbA1c değerleri, Hemogloblin(Hb) ,kreatinin, TSH, AST, ALT değerleri,lipid profilleri,ek hastalıkları her başvurularında sorgulandı.

İlk kez saksagliptin ve vildagliptin başlanacak hastalara;ilk tablet poliklinikte verildi.Hastaların hangi kolda olacağı randomize olarak belirlendi.Saksagliptin 1\*5 mg/gün,vildagliptin 2\*50 mg/gün olarak verildi. BNP,NPY,GLP-1 ve SP değerleri açlıkta sıfıncı,birinci ve üçüncü ayda ölçüldü.Hastaların toplanan kanları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarı'nda -80 derecede muhafaza edildi.Strain EKO ölçümleri de bazal olarak hastanın başvurusunda ve üç ay sonrasında yapıldı.Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.

### **3.3.Biyokimyasal Ölçümler**

BNP ve NPY; Sunred Biological Technology (Shanghai, Çin)marka kit kullanılarakELISA yöntemiyle çalışıldı.

SP ve GLP-1; Cloud-Clone Corp.(Houston,Amerika) marka kit kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı.

ALT, AST, kreatinin,lipid profili Beckman Coulter DXC 800 cihazıyla,ADVIA 2400 Chemistry System ( Erlangen,Almanya) marka kit kullanılarak çalışıldı.HbA1c HPLC yöntemiyle ARKRAY cihazında CinQ (Erlangen,Almanya) marka kit ile çalışıldı.

### **3.4.Strain Ekokardiyografi**

Ekokardiyografik inceleme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Ekokardiyografi laboratuvarında yapıldı.Tüm ölçümler bu konuda uzman olan tek bir kardiyolog tarafından yapıldı.Tüm hastalara Vivid E9 cihazı (GE Vingmed, Horten, Norway ) ile 4V multiphase array probu kullanılarak standart ekokardiyografi işlemi yapıldı. Alınan görüntüler dijital ortamda saklanarak işlem sonrası değerlendirildi.Bazal ekokardiyografik ölçümler Amerikan Kalp Cemiyeti'nin önerdiği standartlara göre tamamlandı.(137) Global longitudinal pik sistolik strain ölçümleri için apikal dört boşluk, apikal üç boşluk ve apikal iki boşluk görüntüleri 60-100 frame/sn hızında kaydedildi.Optimal siklus seçimi için her bir görüntüden üç siklus kaydedildi. Strain ölçümleri için alınan her görüntüde endokart manuel olarak çizildi ve sistol boyunca izlenerek doğru çizim yapıldığı kontrol edildi. Strain ölçümleri cihazda bulunun program (EchoInsight, Epsilon, Ann Arbor, MI, USA ) kullanılarak yapıldı. Global longitudinal strain ölçümleri her bir görüntüyü altı segmente bölünerek alınan toplam on sekiz segment ölçümünün ortalaması alınarak program tarafından hesaplandı.

Bizim çalışmamızda,vildagliptin başlanan on sekiz hastanın ve saksagliptin başlanan on üç hastanın strain ekokardiyografi ile GLS ölçümleri yapılmıştır.Çalışmaya dahil edilen hastaların ikisinde obezite nedeniyle GLS ölçümleri yapılamamıştır.Dört hasta ikinci EKO takiplerine başvurmamıştır.

### **3.5.İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı.Tanımlayıcı istatistiksel dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma,dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks) ,nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Sürekli değişkenlerde tedavi öncesi ve sonrası zamana göre değişim dağılımı normal ise paired t testi ile dağılım normal değilse Wilcoxon testi ile araştırıldı.İkiden fazla takip

zamanı olduğuna göre değişim dağılım normal ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile dağılım normal değilse Friedman testi araştırıldı.

Kategorik değişkenlerde tedavi öncesi ve sonrası zamana göre değişim Mc Nemar testi araştırıldı.İkiden fazla takip zamanı olduğunda değişim Cochran Q testi ile araştırıldı.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı.Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

$P < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamızı on sekiz (%48.6) erkek, on dokuz (%51.4) kadın olmak üzere toplam otuz yedi hasta tamamladı.Vildagliptin koluna yirmi bir,saksagliptin koluna on altı hasta dahil edildi.Hastaların medikasyonlarına göre başvuru dönemindeki yaş,BKİ,cinsiyet dağılımları ve laboratuvar ölçümleri tablo 4.1’de belirtilmiştir.Farklı medikasyon kollarındaki demografik özelliklerin bazal parametreleri arasında anlamlı fark yoktur.

**Tablo 4.1.**Medikasyona Göre Yaş,Beden Kitle İndeksi,Vücut Ağırlığı , Cinsiyet ve Bazal Laboratuvar Ölçümleri

PARAMETRELER	MEDİKASYON		p Değeri
	VİLDAGLİPTİN	SAKSAGLİPTİN	
Yaş	54.81± 8.903	53.13± 8.016	AD
BKİ(kg/m <sup>2</sup> )	29.13± 3.11	28.93±3.97	AD
VA(kg)	80.5±12.4	79.6±11.3	AD
Cinsiyet (K/E)	11/10	8/8	AD
AKŞ (mg/dL)	149.57±48.82	139.94±29.73	AD
Hemoglobin (gr/dL)	13.6±2.16	13.5±2.11	AD
HbA1c (%)	8.17±1.33	7.88±1.25	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.82±0.21	0.92±0.27	AD
ALT (UI/L)	35.29±11.09	28.56±7.25	AD
AST (U/L)	25.90±6.74	20.94±4.04	AD
LDL (mg/dL)	118.81±29.34	108.63±38.12	AD
HDL (mg/dL)	43,14±8,32	41,94±11,16	AD
TG (mg/dL)	188,29±115,42	179,56±92,32	AD
TSH (mIU/mL)	1,92±1,35	1,87±1,12	AD

AD:Anlamli Değil, BKİ:Bedn Kitle İndeksi ,VA:Vücut Ağırlığı, AKŞ:Açlık Kan Şekeri

Hastaların tümü, DPP-4 inhibitörleri başlanmadan önce en az altı ay metformin tedavisi almış hastalardı.Yirmi iki (%59.4) hasta daha önceki dönemden sülfonilüre tedavisi almışken üç (%8.1) hasta daha önce tiazolidindion tedavisi , iki (%5.4) hasta daha önce glinid tedavisi almış ve sonrasında kesilmiş olan hastalardı.Vildagliptin kolunda onbir (%52.3) ve saksagliptin kolunda dokuz (%56.2) hasta eş zamanlı olarak sülfonilüre tedavisi almaktaydı.Sülfonilüre dışında aktif olarak kullanılan antidiabetik yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların beş (%13.5) inde eşlik eden ek hastalık saptanmazken yirmi bir (%56) hastada esansiyel hipertansiyon (HT), yedi (%18.9) hastada hiperlipidemi (HL), yedi (%18.9) hastada hipertrigliseridemi, üç (%8.1) hastada aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) mevcuttu.Hastaların otuz (%81.1) u hiç sigara kullanmamışken, beş (%13.5) hasta sigara kullanmaktaydı, hastaların iki (%5.4) si ise bir yıldır sigara kullanmamaktaydı.

Hastaların nötrofil,lenfosit ve trombosit değerleri normal sınırlar içinde ve gruplar arasında benzerdi.

DPP-4 inhibitörlerinin başlanmasıyla birlikte sıfır,bir ve üçüncü aydaki laboratuar parametreleri ile sıfır ve üçüncü aylardakideğerlerin farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlılıkları p değeri olaraktablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.**Aylara Göre Laboratuvar Parametreleri ve Sıfırncı-Üçüncü Ay p Değeri

Parametre	DPP-4 İnhibitörleri			p Değeri
	0.ay	1.ay	3.ay	
AKŞ (mg/dL)	145.41±41.42	142.86±46.97	134.89±32.22	AD
BKİ(kg/m <sup>2</sup> )	28.98±3.49	28.56±3.44	28.3±3.46	AD
VA(kg)	80.2±12.6	79.9±12.5	79.5±12.7	AD
Hb(gr/dL)	14.19±1.75	14.26±1.51	14.16±1.49	AD
HbA1c (%)	8.05±1.28	7.2±1.05	7.3±1.1	0.004
Kreatinin (mg/dL)	0.84±0.26	0.92±0.24	0.85±0.21	AD
ALT (UI/L)	32.28±12.69	29.46±11.62	27.0±10.04	0.002
AST (U/L)	23.76±6.9	21.62±6.1	19.89±4.8	<0.001
LDL (mg/dL)	114.41±33.32	111.62±37.88	101.81±26.17	AD
HDL (mg/dL)	42.62±9.52	44.81±10.08	44.14±9.29	0.054
TG (mg/dL)	181.51±104.75	167.65±65.16	185.11±88.51	AD
TSH (mIU/mL)	1.90±0.74	1.79±0.68	1.71±0.82	AD

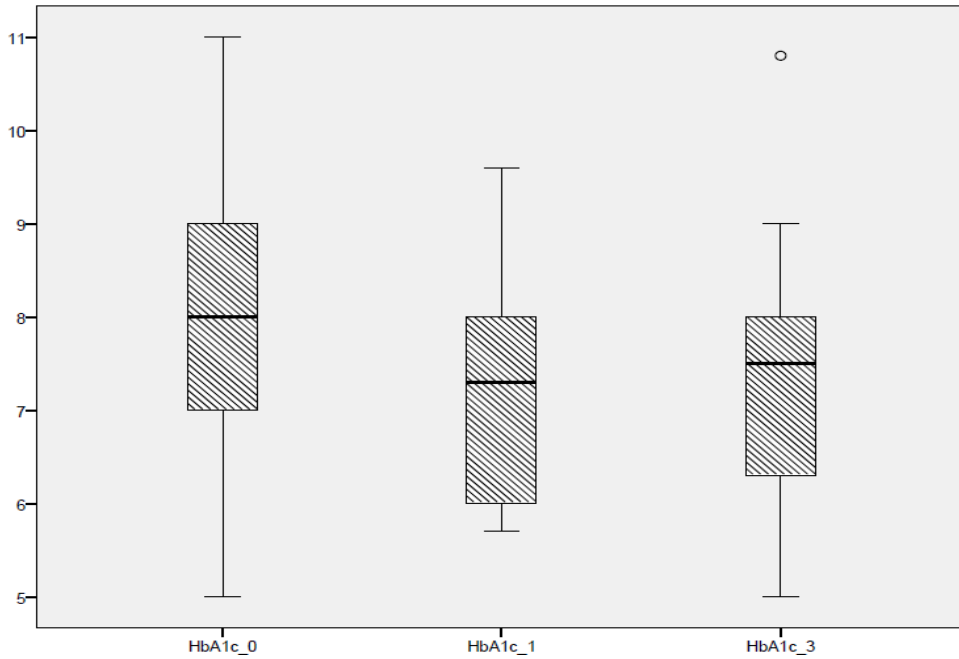
AD:Anlamli Değil, AKŞ:Açlık Kan Şekeri,BKİ:Bedens Kitle İndeksi,VA:Vücut Ağırlığı

Hastaların HbA1c düzeyleri birinci ayda anlamlı olarak düştü (%8.05'ten %7.2'ye ,p<0.001).Bu düşüklük üçüncü ayda da devam etti(p=0.004). ALT ve AST düzeyleri üçüncü ayda anlamlı olarak düşük bulundu (ALT değeri 32.28±12.69'dan 27.0±10.04'e, p=0.002; AST değeri 23.76±6.9'dan 19.89±4.8'e ,p<0.001). LDL-kolesterol düzeylerinde azalma ve HDL-kolesterol düzeylerinde artma gözlemlendi ancak bu düzeyler

istatistiki olarak anlamlı değildi.AKŞ değerlerinde düşüş eğilimi gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.BKi’de düşüş görüldü ancak istatistiki olarak anlamlı değildi.VA’da yaklaşık olarak 700 gramlık azalma gözlemlendi ancak yine istatistiksel olarak anlamlı değildi.Hb,kreatinin,TG,TSH değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

HbA1c değerinin aylara göre değişimi grafik 4.1’de gösterilmiştir.

**Grafik 4.1.**HbA1c Değerinin Aylara Göre Değişimi



DPP-4 inhibitörlerinin başlandığı sıfıncı, birinci ve üçüncü aydaki BNP,NPY,SP ve GLP-1 değerleri ile sıfıncı ve üçüncü aylardaki GLS değerleri;bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlılıkları p değeri olarak tablo 4.3’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.**Aylara Göre Beyin Natriüretik Peptit, Nöropeptit Y, Glukagon Benzeri Peptit-1, Substans P, Global Longitudinal Strain Düzeyleri ile Sıfırncı ve Üçüncü Aylar Arası p Değeri

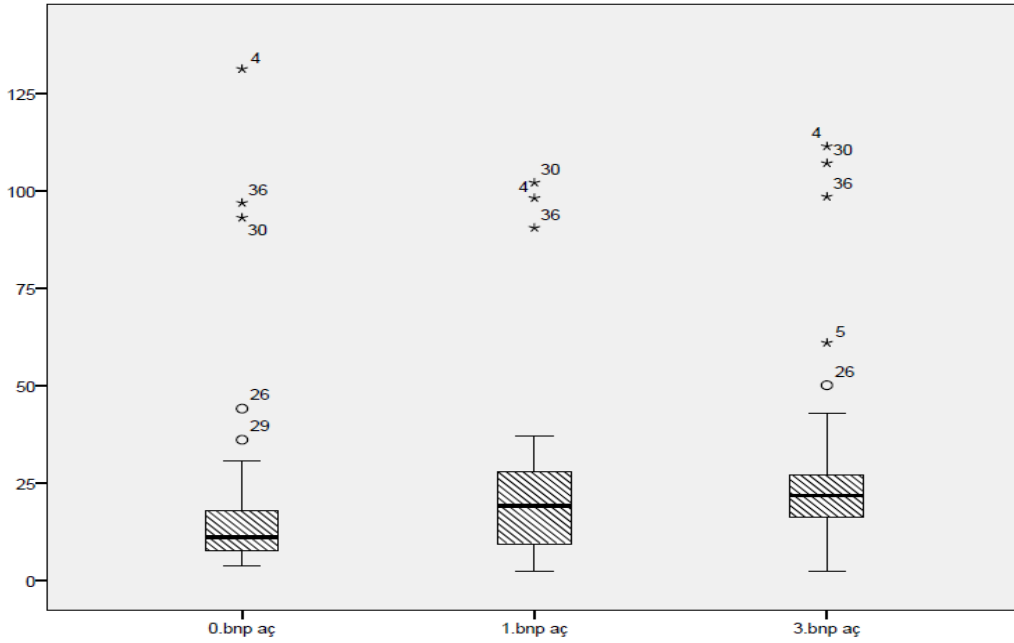
	Ortanca (en küçük-en büyük)	p Değeri (0-3.) aylar arası
BNP (ng/L)		
0.ay	11 (3.71 -44)	p<0.001
1.ay	19 (2.38 - 37)	
3.ay	21.69 (2.36 –60.89)	
NPY (ng/L)		
0.ay	8.14 (2 - 44)	p=0.004
1.ay	12.97 (4.4 –32.9)	
3.ay	15 (2.6 –42.1)	
GLP-1 (pg/mL)		
0.ay	21 (8.98 - 33)	AD
1.ay	21 (10 - 35.81)	
3.ay	19.13 (9 - 33.19)	
SP (pg/mL)		
0.ay	22.45 (5.3 - 46.5)	AD
1.ay	22 (7.41 - 47.9)	
3.ay	28.44 (8 - 46)	
GLS (%)		
0.ay	-16.36 (-10.3 / -21.6)	AD
3.ay	-16.2 (-11.1 / -21.7)	

AD:Anlamli Değil , BNP:Beyin Natriüretik Peptit, NPY:Nöropeptit Y, GLP-1:Glukagon Benzeri Peptit-1, SP:Substans P, GLS:Global Longitudinal Strain

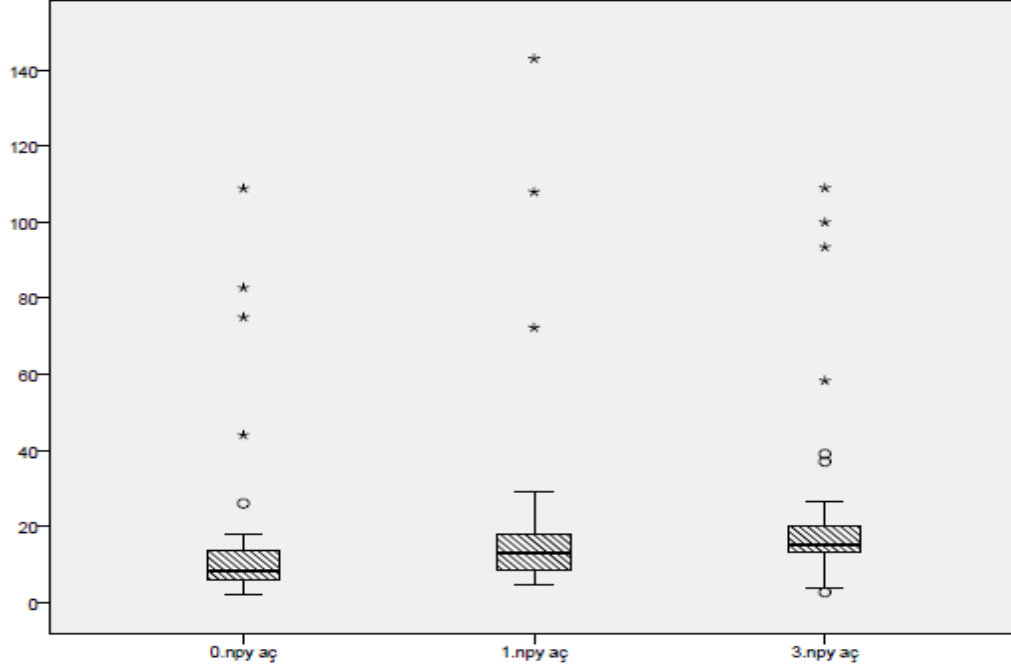
Medikasyon kollarına ayırmadan bakıldığında DPP-4 inhibitörü başlanan hastalarda BNP ve NPY değerlerinde üçüncü ayda anlamlı yükselme saptandı [BNP düzeyinin ortanca değeri 11(en küçük:3.71, en büyük:44)'den 21.69(en küçük:2.36, en büyük:60.89)'a;  $p<0.001$ , NPY düzeyinin ortanca değeri 8.14(en küçük:2, en büyük:44)'ten 15(en küçük:2.6, en büyük:42.1)'e;  $p=0.004$ ]. GLP-1 düzeyinin ortanca değeri üçüncü ayın sonunda 21'den 19.13'e gerilerken, SP düzeyinin ortanca değeri üçüncü ayın sonunda 22.45'ten 28.44'e yükseldi. Ancak her iki değişiklik de istatistiki olarak anlamlı saptanmadı.

BNP ve NPY düzeylerinin aylara göre değişimleri grafik 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir.

**Grafik 4.2.** Beyin Natriüretik Peptit (BNP) Düzeyinin Aylara Göre Değişimi

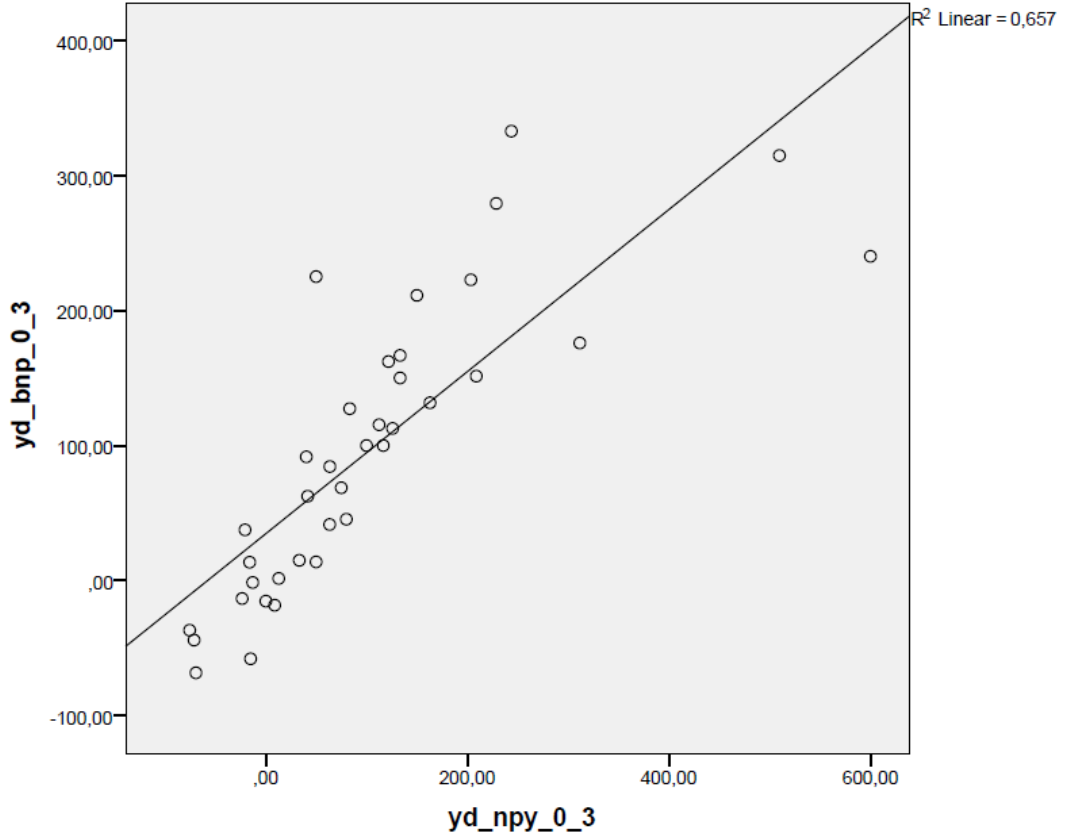


**Grafik 4.3.**Nöropeptit Y(NPY) Düzeyinin Aylara Göre Değişimi



BNP ve NPY değerlerinin üçüncü ayın sonundaki yükselişlerinin birbirleriyle anlamlı ilişki içinde olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Aralarındaki ilişkinin yüzde değişim grafiği, grafik 4.4.'te gösterilmiştir.

**Grafik 4.4.**Sıfırncı-Üçüncü Aylar Arasındaki BNP-NPY Yüzde Değişim (yd) Grafiği



Vildagliptin ve saksagliptin kollarındaki GLP-1, BNP, NPY ve SP ölçümlerinin sıfırncı, birinci ve üçüncü aylardaki ortanca (en küçük ve en büyük) değerleri, sıfırncı-üçüncü aylar arasındaki p değerleri tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.**Glukagon Benzeri Peptit-1,Beyin Natriüretik Peptit, Nöropeptit Y,Substans P'nin Medikasyon Kollarına ve Aylara Göre Değerleri

Parametreler	MEDİKASYON		p Değeri (0-3.aylar arası)
	Vildagliptin (en küçük-en büyük)	Saksagliptin (en küçük-en büyük)	
GLP-1(pg/mL)			
0.ay	23.46 (12.12 - 33)	19.91 (8.98 - 31.02)	AD/AD
1.ay	22 (10 - 35.81)	20.18 (10 - 34.24)	
3.ay	19.13 (10.45 - 33.19)	20.46 (9 - 31)	
BNP (pg/mL)			
0.ay	10.06 (5.22 - 36)	8.5 (3.71 - 44)	0.020/0.015
1.ay	17.69 (5.8 - 36)	14 (2.38 - 37)	
3.ay	20.54 (6.4 - 60.89)	18.38 (2.36 - 50)	
NPY (ng/L)			
0.ay	9.6 (4.3 - 27.7)	7.5 (2 - 44)	0.047/AD
1.ay	14 (4.4 - 32.9)	12.42 (4.6 - 23)	
3.ay	17 (3.92 - 42.1)	14 (2.6 - 37)	
SP (ng/L)			
0.ay	17.41 (5.31 - 46.5)	27.5 (10.64 - 39.32)	AD/AD
1.ay	24 (7.41 - 47.99)	18 (8 - 40.51)	
3.ay	29.38 (9.42 - 39)	27.5 (8 - 46)	

AD:Anlamli Değil, GLP-1: Glukagon Benzeri Peptit-1, BNP:Beyin Natriüretik Peptit,NPY:Nöropeptit Y, SP:Substans P

Hem vildagliptin hem saksagliptin kolunda üçüncü ayın sonunda BNP’de anlamlı yükselme görüldü(Vildagliptin kolunda ortanca değer 10.06’dan,20.54’e; saksagliptin kolunda ortanca değer 8.5’ten,18.38’e; sırasıyla p=0.020,p=0.015).Vildagliptin kolunda üçüncü ayın sonunda NPY düzeyinde anlamlı artış gözlendi(Ortanca değer 9.6’dan 17’ye,p=0.047).Saksagliptin kolunda ise üçüncü ayın sonunda NPY düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.GLP-1 ve SP seviyelerinde de anlamlı değişiklik görülmedi.

GLS ölçümlerinin medikasyon kollarına göre ortalama değerleri, sıfıncı ve üçüncü ayın karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri Tablo 4.5.’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.**Global Longitudinal Strain Ölçümünün Medikasyon ve Aylara Göre Dağılımı

	MEDİKASYON		Vildagliptin/ Saksagliptin
	Vildagliptin	Saksagliptin	
GLS(%)	Ortalama değer±SS	Ortalama değer±SS	p Değeri (0-3.aylar arası)
0.ay	-16.34±2.83	-16.41±2.80	AD/AD
3.ay	-15.82±2.40	-16.72±2.83	

SS:Standart sapma ,GLS:Global Longitudinal Strain,AD:Anlamlı Değil

GLS ölçümlerinde üçüncü ayın sonunda anlamlı değişiklik görülmedi.

BNP düzeyindeki artış, vildagliptin kolundaki yirmi bir hastanın on altı(%76.19)'sında görülürken; saksagliptin kolundaki on altı hastanın on üç(%81.25)'ünde görülmüştür.NPY düzeyindeki artış,vildagliptin kolundaki yirmi bir hastanın on yedi(%80.95)'sinde görülürken;saksagliptin kolundaki on altı hastanın 12(%75)'sinde görülmüştür.



## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

DM;endotel disfonksiyonuna neden olan,oksidatif stresin artış gösterdiği,kardiyak fonksiyonu bozan ve miyokart hasarına neden olabilen bir hastalıktır.Hem kontrolsüz DM hem de tercih edilen medikasyonlar kalp yetmezliği gelişimi açısından tehdit oluşturabilmektedir.Metformin kalp yetmezliği olan hastalarda eskiden kontrendike olarak kabul edilmişse de bugün geniş randomize karşılaştırmalarının olmamasına rağmen en güvenli tercihlerden bir olarak görülmektedir(138, 139). Tiazolidindionlar ve PPAR  $\alpha/\gamma$  agonistleri plazma hacmini arttırıp kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir(140). Sülfonilüreler ve insülinin,miyokardiyal metabolizmanın disregülasyonunu arttırması olasıdır ve sol ventrikül fonksiyonunu bozabilir(141).

Bu çalışmada amacımız;kontrolsüz tip 2 DM tanısı olan hastalarda yeni başlanan saksagliptin ve vildagliptinin; BNP,NPY,SP,GLP-1 ve strain ekokardiyografi aracılığıyla ölçülen GLS üzerine etkilerini göstermektir.

DPP-4 inhibitörleri tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral antidiabetik ajanlardır.Daha önce SAVOR-TIMI tarafından yapılmış olan çalışmada DPP-4 inhibitörlerinden olan saksagliptinin kalp yetmezliğinden kaynaklanan hastaneye yatışı arttırdığı, bazal NT-proBNP düzeyi ile kalp yetmezliği kaynaklı hastaneye yatış arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.Tiazolidindionların tersine saksagliptin ile volüm yükü artışı ve NT-proBNP düzeylerinde artış gözlenmemiştir(139).

Khan MA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada;inkretin bazlı tedavilerin sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirebildiği raporlanmıştır(142).

McMurray JJ ve arkadaşları tarafından yapılan VIVID çalışmasında; düşük sol ventrikül fonksiyonu olan DM tanılı hastaların, on iki ay vildagliptin tedavisinden sonra sol ventrikül diastol sonu volümünün arttığı görülmüş,ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı değişiklik gözlenmezken BNP düzeylerinde düşüş gözlenmiştir.Bu durum kardiyak stresin azalmasına bağlı olarak yorumlanmıştır(143).Yapılan bir diğer çalışmada

vildagliptinin plasebo grubu ile kıyaslandığında kalp yetmezliği kaynaklı hospitalizasyon insidansında anlamlı değişiklik yapmadığı görülmüştür(144).

Bir diğer DPP-4 inhibitörü olan alogliptinin plasebo ile karşılaştırıldığı Zannad F ve arkadaşlarının yaptığı EXAMINE çalışmasında;alogliptinin kalp yetmezliğini kötüleştirmedığı,yeni hastane başvurusuna neden olmadığı raporlanmıştır.BNP değerleri bazale göre değişiklik göstermezken NT-proBNP düzeylerinde her iki grupta benzer olarak anlamlı oranda düşüş gözlenmiştir(145).

Sitagliptin ile plasebonun karşılaştırıldığı Green JB ve arkadaşlarının yaptığı TECOS çalışmasında kardiyovasküler yan etki oluşumunda,kalp yetmezliği kaynaklı hospitalizasyon gereksiniminde, akut pankreatit ve pankreas kanseri gelişiminde anlamlı fark raporlanmamıştır(146).Bizim çalışmamızda da hastalarda akut pankreatit veya pankreas kanseri lehine bulguya rastlanmadı.

Oe H ve arkadaşlarının yaptığı sitagliptin ve voglibozun karşılaştırıldığı çalışmada, sol ventrikül fonksiyonu ile ilişkili ekokardiyografik parametrelerde iki kolda da anlamlı iyileşme saptanmamış,her iki grupta da inflamatuvar belirteçlerde değişiklik olmamıştır.Sitagliptin kullanımı süresince BNP değerinde değişiklik olmamıştır(147).

Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde herhangi bir sebeple hospitalizasyon gereksinimi olmadı.BNP düzeyleri vildagliptin ve saksagliptin kolunda anlamlı olarak yükseldi.Ancak major kardiyovasküler yan etki gözlenmedi.Hastalar semptomatik olmadılar ve EKO GLS ölçümlerinde BNP artışına paralellik gösteren bir değişim gözlenmedi.Hastaların takibi süresince hiçbir hastada BNP düzeyini etkileyebilecek anlamlı kreatinin değişikliği gözlenmedi.

Stephens TW ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; leptin ve NPY arasındaki etkileşimin vücut ağırlığının düzenlenmesinde en önemli faktör olduğunu,BKİ arttığında yağ dokudan leptin üretiminin arttığını, leptinin hipotalamusta NPY geninin sentezini,NPY nöronlarını hiperpolarize ederek baskıladığını, sonuç olarak serum NPY seviyesini azaltarak iştahı baskıladığını raporlamışlardır(148).

Kos K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DPP-4 inhibitörlerinin adipoz dokudaki NPY'nin antilipolitik etkisini arttırdığı gözlenmiştir(149).

DPP-4,Y2 reseptör aracılığıyla NPY'nin anjiogenik etkisini artırır.Hem santral hem periferden salınan NPY,anjiogenezi tetiklemede ve kardiyomiyosit remodelinginde önemli rol oynar(150).Santral ve/veya periferel sinir sisteminden salınan NPY artışı;dislipidemi,obezite,HT,DM,sigara,bozulmuş glukoz toleransı gibi ASKH için risk faktörü olan tüm bu nedenler ile ilişkilidir.Artmış periferel NPY, aterosklerozun patofizyolojik gelişimindeki evrelerde rol alır(151).

Zhu X ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre;NPY,Y1 reseptörü aracılığıyla kardiyak fibroblastları aktive eder.DPP-4 inhibisyonu da NPY'nin metabolizmasını inhibe ederek kardiyak fibroblastlar üzerine olan etkisini artırır.Bu durum DPP-4 inhibitörleri ile kardiyak fonksiyon ve yapı üzerinde artan yan etki ile sonuçlanabilir(152).

Bizim çalışmamızda DPP-4 inhibitörü başlanan hastalarda anlamlı olarak NPY artışı saptandı.Hastaların BKİ'lerinde anlamlı değişiklik görülmezken,HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş gözlemlendi.NPY ile BNP artışı birbirine paralellik gösterdi. NPY'nin bazal yüksekliği için hastalarda başta DM olmak üzere risk faktörleri mevcuttu.Fakat NPY düzeylerinin DPP-4 inhibitörleri kullanılmaya başlandıktan sonra olan ve BNP ile paralellik gösteren artışı ,NPY metabolizmasının inhibisyonu ile kardiyak fibroblastlar üzerine olan etkinin sonucu olabileceğini düşündürdü.DPP-4 inhibitörlerinin NPY etkisini uzatabilmesi de NPY artışına neden olan bir etken olabilir.

Jubair S ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptıkları çalışmada;SP'nin direkt kardiyak hücreleri etkileyerek iskemi/hipoksi ile indüklenen miyokardiyal hücre ölümünü azalttığı raporlanmıştır(153). Ng LL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada;akut miyokart infarktüsü(AMİ) sonrasında ölçülen pro-substans P (ProSP)'nin ölüm,rekürren AMİ ve kalp yetmezliği açısından prognostik değere sahip olduğu raporlanmıştır(154).Lael EC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SP tedavisinin DM'de görülen kronik proinflamatuvar durumu düzeltebildiği ve diabetik yaraların iyileşmesini tetiklediği raporlanmıştır(155).

SP düzeyinin;gerek nöropatik ağrı,gerek kardiyovasküler nedenler gerekse diabetik yara ile ilişkili olarak etkilenebileceği düşünülerek çalışılması planlanmıştır.Ancak çalışmamızda hiçbir kolda SP düzeylerinde değişiklik saptanmadı.

Bozulmuş açlık glukozu veya diabeti olan ve glukoz homeostazını etkileyen ilaç kullanmayan hastalarda GLP-1'in açlık kan seviyeleri veya oral glukoz sonrası sekresyonu bozulmamıştır(78). GLP-1,DPP-4 enzimi tarafından hızlıca yıkılır.DPP-4 inhibitörü kullanımı ile GLP-1 yıkımı geciktirilir.

Oe H ve arkadaşlarının yaptığı sitagliptin ve voglibozun karşılaştırıldığı çalışmada,yirmi dört hafta sonra yalnızca sitagliptin kolunda GLP-1 düzeyinde bazale göre artış olduğu saptanmıştır(147).GLP-1 düzeyini tedavi başladıktan bir ve üç ay sonra yeniden değerlendirdiğimiz çalışmamızda, GLP-1 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.Bu durumun çalışmanın süresinin on iki hafta süresi ile kısıtlı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Macauley M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,vildagliptin ve plasebo karşılaştırıldığında vildagliptinin vücut ağırlığını değiştirmeden trigliserid ve ALT değerini anlamlı olarak azalttığı saptanmış(156).Çalışmamızda HbA1c düzeyleri ,birinci ve üçüncü ayın sonunda her iki kolda da anlamlı olarak düştü.AST ve ALT değerleri ,üçüncü ayın sonunda her iki kolda da anlamlı olarak azaldı.HDL-kolesterol değeri ise istatistiksel olarak anlamlı olamasa da yükseldi(p=0.054).LDL-kolesterol düzeyinde

istatistiksel anlamı olmayan düşme saptandı.BKİ ve VA değerlerinde ise istatistiki olarak anlamlı olmayan düşme saptandı.

Russo C ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada;hipertansiyon,diabetes mellitus,koroner arter hastalığı ve/veya aritmi tanısı olmayan ve BKİ≤25 kg/m<sup>2</sup> olan sağlıklı grupta ortalama GLS -18.1±2.4% olarak kabul edilmiş.Normal GLS dağılımının %5 altında olan değerler ise anormal değerler olarak kabul edilmiştir (95.persentil= -14.7%) (157).

Mor-Avi V ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal GLS değerinin ortalama aralıkları -16% ve -19% olarak kabul edilmiştir(158).Framingham çalışmasında 75 yaş üstü normal sağlıklı popülasyonda GLS değeri 97.5.persentilde -14.4% , 65-74 yaş arasında erkeklerde -14.7% , kadınlarda -15.3% olarak belirlenmiş.Bu değerler 2.5. persentilde ise; 75 yaş üstü erkeklerde -23.9% ,kadınlarda 28.7%, 65-74 arası erkeklerde -24.6% ,kadınlarda ise -28.6% şeklindedir.55-64 yaş arası erkeklerde 2.5. ve 97.5. persentil değerleri -25.4% ve -15% iken kadınlarda -28.4% ve -16.2% ; 45-54 yaş arası erkeklerde -26.1% ve -15.2% olup kadınlarda -28.3% ve -17.1% şeklindedir(159).

Bizim çalışmamızda, sıfırncı ve üçüncü aylardaki takip süresince DPP-4 inhibitörü alan hastaların GLS değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.GLS değerleri Framingham çalışmasına göre normal sınırlar içindeydi.Aynı şekilde vildagliptin ve saksagliptin kolları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de GLS değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.Üç aylık takip süresince istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren BNP ve NPY değerleri ile GLS arasında ilişki saptanmadı.GLS değerlerinde anlamlı değişiklik olmaması,DPP-4 inhibitörlerinin on iki haftalık dönemde iskemi veya subendokardiyal hasar oluşturmadığını düşündürebilmektedir.

Sonuç olarak; DPP-4 inhibitörü başlanan hastalarda vildagliptin başlanan hastalarda BNP ve NPY düzeylerinde üç ayın sonunda anlamlı artış saptandı.Saksagliptin başlanan hastalarda ise üç ayın sonunda BNP düzeyinde anlamlı artış görüldü.HDL düzeyleri istatistiksel anlama sahip olamayan artış seyri gösterdi.

Bu çalışma,DPP-4 inhibitörü kullanılıp nöropeptit düzeylerinin ve EKO'da GLS ölçümünün yapıldığı ilk çalışmadır.Ancak üç ayın sonunda anlamlı olarak sonuçlanan parametrelerin anlama kavuşmuş olması,çalışmada takip süresinin uzunluğunun önemli olabileceğini düşündürdü. Bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren,daha uzun süreli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmanın bütçesi, 'Kontrolsüz Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Yeni Başlanacak Dpp-4 İnhibitörlerinin Nöropeptit Düzeylerine ve Kardiyak Fonksiyonlara Etkileri'ismi ve15B0230006 proje numarası ile Ankara Üniversitesi BAP tarafından karşılanmıştır.

## ÖZET

### TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA DPP-4 İNHİBİTÖRLERİNİN; BNP, NPY, GLP-1, SP VE GLS ÜZERİNE ETKİLERİ

**Giriş ve Amaç:**Diabetes mellitus,önemli bir toplum sağlığı problemidir.Tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral antidiabetik ajanlardan olan DPP-4 inhibitörlerinin kalp yetmezliği ile ilişkili olup olmadığı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Özellikle saksagliptinin kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranlarını arttırdığına dair çalışma sonuçları vardır.Bu çalışmanın amacı;kontrolsüz tip 2 DM hastalarında DPP-4 inhibitörlerinden vildagliptin ve saksagliptinin BNP,NPY,GLP-1,SP ve strain ekokardiyografi ile ölçülen GLS üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

#### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmaya tip 2 DM tanısı olup yeni başlanan vildagliptin veya saksagliptin alacak olan kırk altı hasta ile başlanmış;on dokuzu kadın,on sekizi erkek olmak üzere toplam otuz yedi hasta ile tamamlanmıştır.Hastalara 1\*5 mg/gün saksagliptin veya 2\*50mg/gün vildagliptin başlandı.Çalışmaya dahil olma kriterleri;kontrolsüz tip 2 DM (HbA1c>%7,5) varlığı,on sekiz yaş üstünde olunması,insülin kullanılmamış veya kullanmıyor olunması,çalışmaya dahil olmaya gönüllü olunması, daha önce DPP-4 inhibitörü kullanmamış olunması ve DPP-4 inhibitörlerini tolere edebilen hasta olunmasıdır.Hastaların sıfıncı,birinci ve üçüncü ayda beden kitle indeksleri,HbA1c değerleri, Hemoglobin(Hb),kreatinin, TSH, AST, ALT değerleri,lipid profilleri,BNP,NPY,SP,GLP-1 değerleri ölçüldü.Sıfıncı ve üçüncü ayda EKO GLS ölçümleri yapıldı.Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

#### **Bulgular:**

DPP-4 inhibitörü başlanan hastaların üçüncü aydaki AST,ALT,HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş gözlemlendi.(p değerleri sırasıyla <0.001, 0.002, 0.004)

Üçüncü ayın sonunda BNP ve NPY düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi.(p değerleri sırasıyla <0.001, 0.004) HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı(p=0.054).Birinci ayın sonunda sadece HbA1c değerinde anlamlı düşüş saptandı (p<0.001). Vildagliptin kolunda üç ayın sonunda AST,ALT,HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş; BNP ve NPY düzeylerinde anlamlı yükselme saptandı.(p değerleri sırasıyla; 0.021, 0.031, <0.001, 0.020, 0.047) Saksagliptin kolunda ise üç ayın sonunda AST,ALT,HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş saptanırken BNP düzeyinde anlamlı yükselme saptandı (p değerleri sırasıyla; 0.024, 0.032, 0.006, 0.015).Vildagliptin kolundan farklı olarak NPY düzeylerinde artış gözlenmedi (p=0.091) .SP,GLP-1 ve GLS ölçümlerinde değişiklik görülmedi.

**Sonuç:**Sonuç olarak;DPP-4 inhibitörleri ile BNP,NPY,AST,ALT ve Hba1c arasında ilişki olduğu saptanmıştır.DPP-4 inhibitörlerinin nöropeptitlere etkisini açıklığa kavuşturabilmek için daha fazla hasta sayısı içeren,daha uzun süreli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:**DPP-4 inhibitörü,vildagliptin,saksagliptin,BNP,NPY,SP,

GLP-1,GLS

## ABSTRACT

### EFFECTS OF DPP-4 INHIBITORS ON BNP,NPY,GLP-1,SP AND GLS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

**Introduction and Objective:** Diabetes mellitus is an important public health problem. About DPP-4 inhibitors, which oral antidiabetic agents, are available various studies association with heart failure. Previous studies reported that saxagliptin treatment was associated with an increased risk of hospitalization for heart failure. In this study, we aimed to investigate DPP-4 inhibitors effects on neuropeptide levels and cardiac functions with uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients.

**Material and Methods:** 46 patients were enrolled to this study but 19 women and 18 men were completed the study. Patients received either vildagliptin 50 mg BID (administered twice daily) or saxagliptin 5 mg QD (administered once daily). Patients with inadequately controlled type 2 DM ( $HbA1c > 7.5\%$ ), aged  $\geq 18$  years, naive for insulin and DPP-4 inhibitors, who volunteered to participate were included in this study. Body mass index, HbA1c, Hb, creatinin, tsh, ast, alt, lipid profile, brain natriuretic peptide (BNP), neuropeptide Y (NPY), substance P (SP), glucagon like peptide-1 (GLP-1) values were measured in admission, on 1st and on 3rd month. Global longitudinal strain (GLS) was measured by echocardiography in admission and on third month. Written informed consent was obtained from all patients.

**Results:**In this study after three months of treatment, the patients' AST,ALT,HbA1c values were significantly decreased(p values<0.001, 0.002, 0.004 respectively) while BNP and NPY values were significantly increased (p values < 0.001,0.004 respectively).The increase in HDL levels was not statistically significant (p=0.054).HbA1c decreased significantly alone at the end of one month of treatment.Between first-third months significant changes were not observed in any parameters.At the end of three months of treatment; AST,ALT,HbA1C values were significantly decreased while BNP and NPY values were significantly increased,in the vildagliptin group (p values; 0.021, 0.031, <0.001, 0.020, 0.047, respectively).At the end of three months of treatment; AST,ALT,HbA1C values were significantly decreased while BNP value was significantly increased,in the saxagliptin group (p values; 0.024, 0.032, 0.006, 0.015,respectively).NPY values was not significantly increased in saxagliptin group different from vildagliptin group (p=0.091).SP,GLP-1 and GLS values were not changed significantly.

**Conclusion:**The current study demonstrated that; there is a relationship between DPP-4 inhibitors and BNP,NPY,AST,ALT,HbA1c.New studies are necessary for clarify DPP-4 inhibitors effects on neuropeptides.

**Keywords:**DPP-4 inhibitors,vildagliptin,saxagliptin,BNP,NPY,SP,GLP-1,GLS

## KAYNAKLAR

1. Watkins PJ, DP, Howell SL. Diabetes and its a management 5th ed. Blackwell Co 1996. p:3 p.
2. H. H. Diabetes mellitus tarihçesi. Diabetes mellitus 1998:357-9.
3. H. H. Diabetes Mellitusun tarihçesi. . Aktüel Tıp Dergisi. 1996;7:497-9.
4. Triennial report. International Diabetes Federation 1991-1994.
5. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ,Tedavi ,İzlem Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047-53.
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.
8. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. Diabetologia. 1987;30(10):763-8.
9. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. Diabetes Care. 2000;23(9):1278-83.
10. O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. BMJ. 1997;314(7085):955-9.
11. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. Neth J Med. 1997;50(5):191-7.
12. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol Rev. 1995;75(3):473-86.
13. Kahn BB. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. Cell. 1998;92(5):593-6.
14. Weir GC. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: interplay between B-cell inadequacy and insulin resistance. Am J Med. 1982;73(4):461-4.
15. Barroso I, Luan J, Middelberg RP, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action. PLoS Biol. 2003;1(1):E20.
16. Kahn C, Bennett PH ,Knowler WC. Joslin's Diabetes Mellitus. 14. ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 331-9.
17. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care. 1992;15(3):318-68.
18. Taylor R SG. Joslin's Diabetes Mellitus. 14. ed. Lippincott Williams and Wilkins 2005. 195-206 p.
19. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. Diabetes. 1995;44(8):863-70.
20. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. N Engl J Med. 1993;328(4):238-44.
21. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259(5091):87-91.

22. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409-15.
23. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996;271(5249):665-8.
24. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-7.
25. Kasper DL LJ. *Harrison's principles of internal medicine.* 19. ed 2015.
26. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
27. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1737-43.
28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2072-7.
29. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2011;2(2):101-21.
30. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993;36(8):741-4.
31. Salvo F, Moore N, Arnaud M, Robinson P, Raschi E, De Ponti F, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i2231.
32. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2013;36(2):237-44.
33. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194-206.
34. Maxine A. Papadakis SJM. *Current medical diagnosis and treatment.* San Francisco: University of California; 2016.
35. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2349-54.
36. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):48-56.
37. Thomsen RW, Pedersen L, Moller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, Sorensen HT. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1089-98.
38. Tarapues M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(10):1115-8.
39. Chaicha-Brom T, Yasmeen T. DPP-IV inhibitor-associated arthralgias. *Endocr Pract.* 2013;19(2):377.

40. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1862-4.
41. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
42. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, Everett CA, Stettler KM, Neal DW, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest*. 2006;116(2):521-7.
43. Wyckoff J AM, Mashimo H, May RJ, Kahn CR. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
44. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244-9.
45. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6.
46. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250-6.
47. Guideline 8: Pharmacological Therapy: Diabetic Kidney Disease. *Am J of Kidney Diseases*. 2004:1142-158.
48. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. 1995;47(6):1703-20.
49. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):742-8.
50. Ziskoven D FW, Holthausen U, Menz G, Addicks K, Rippegater G *Handbook Endocrinology of the Heart*. Kaufmann W WG, editor. Berlin: Springer; 1989.
51. Mizelle HL, Gaillard CA, Manning RD, Hall JE. Mechanism of decreased cardiac output during ANP infusion in conscious anephric dogs. *Am J Physiol*. 1992;262(1 Pt 2):R120-5.
52. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1221-7.
53. Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, van den Berg MP, Pinto YM, van Veldhuisen DJ. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2002;86(2-3):143-9; discussion 9-52.
54. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Corey D, Leip EP, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2003;108(1):13-6.
55. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-82.
56. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003;89(7):745-51.

57. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112(14):2163-8.
58. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):91-7.
59. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1111-9.
60. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
61. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):740-9.
62. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? *Circulation*. 2002;105(20):2328-31.
63. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141(3):367-74.
64. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, Van Lente F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108(24):2964-6.
65. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(20):2392-7.
66. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):635-41.
67. Heublein DM, Huntley BK, Boerrigter G, Cataliotti A, Sandberg SM, Redfield MM, et al. Immunoreactivity and guanosine 3',5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. *Hypertension*. 2007;49(5):1114-9.
68. Miller WL, Burnett JC, Jr., Hartman KA, Hodge DO, Giuliani I, Minard F, et al. Role for precursor Pro-B type natriuretic peptide in assessing response to therapy and prognosis in patients with decompensated heart failure treated with nesiritide. *Clin Chim Acta*. 2009;406(1-2):119-23.
69. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60(4):470-512.
70. Skibicka KP. The central GLP-1: implications for food and drug reward. *Front Neurosci*. 2013;7:181.
71. Plamboeck A, Holst JJ, Carr RD, Deacon CF. Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide 1 in the anaesthetised pig. *Diabetologia*. 2005;48(9):1882-90.
72. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*. 2014;63(1):9-19.

73. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997;273(5 Pt 1):E981-8.
74. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology*. 2000;141(12):4600-5.
75. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology*. 2002;143(8):3152-61.
76. Toft-Nielson M, Madsbad S, Holst JJ. The effect of glucagon-like peptide I (GLP-I) on glucose elimination in healthy subjects depends on the pancreatic gluco regulatory hormones. *Diabetes*. 1996;45(5):552-6.
77. Herrmann C, Goke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Goke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*. 1995;56(2):117-26.
78. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50(3):609-13.
79. Dupre J. Glycaemic effects of incretins in Type 1 diabetes mellitus: a concise review, with emphasis on studies in humans. *Regul Pept*. 2005;128(2):149-57.
80. Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut. A study using alpha-glucosidase inhibition (acarbose). *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(9):892-6.
81. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):694-9.
82. Kimmel JR, Pollock HG, Hazelwood RL. Isolation and characterization of chicken insulin. *Endocrinology*. 1968;83(6):1323-30.
83. Wahlestedt C, Reis DJ. Neuropeptide Y-related peptides and their receptors--are the receptors potential therapeutic drug targets? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993;33:309-52.
84. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides*. 1999;33(5):329-38.
85. Pernow J, Ohlen A, Hokfelt T, Nilsson O, Lundberg JM. Neuropeptide Y: presence in perivascular noradrenergic neurons and vasoconstrictor effects on skeletal muscle blood vessels in experimental animals and man. *Regul Pept*. 1987;19(5-6):313-24.
86. Zukowska Z, Pons J, Lee EW, Li L. Neuropeptide Y: a new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system? *Can J Physiol Pharmacol*. 2003;81(2):89-94.
87. Rohner-Jeanrenaud E, Jeanrenaud B. Central nervous system and body weight regulation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1997;58(2):137-42.
88. Hwa JJ, Witten MB, Williams P, Ghibaudi L, Gao J, Salisbury BG, et al. Activation of the NPY Y5 receptor regulates both feeding and energy expenditure. *Am J Physiol*. 1999;277(5 Pt 2):R1428-34.
89. Loh K, Herzog H, Shi YC. Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):125-35.
90. Pheng LH, Regoli D. Receptors for NPY in peripheral tissues bioassays. *Life Sci*. 2000;67(8):847-62.

91. Dimitrijevic M, Stanojevic S, Vujic V, Beck-Sickinger A, von Horsten S. Neuropeptide Y and its receptor subtypes specifically modulate rat peritoneal macrophage functions in vitro: counter regulation through Y1 and Y2/5 receptors. *Regul Pept.* 2005;124(1-3):163-72.
92. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med.* 2007;13(7):803-11.
93. Dryden S, King P, Pickavance L, Doyle P, Williams G. Divergent effects of intracerebroventricular and peripheral leptin administration on feeding and hypothalamic neuropeptide Y in lean and obese (fa/fa) Zucker rats. *Clin Sci (Lond).* 1999;96(3):307-12.
94. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature.* 1997;390(6659):521-5.
95. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1325-36.
96. Datar P, Srivastava S, Coutinho E, Govil G. Substance P: structure, function, and therapeutics. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(1):75-103.
97. Gerard NP, Garraway LA, Eddy RL, Jr., Shows TB, Iijima H, Paquet JL, et al. Human substance P receptor (NK-1): organization of the gene, chromosome localization, and functional expression of cDNA clones. *Biochemistry.* 1991;30(44):10640-6.
98. Yip J, Chahl LA. Localization of NK1 and NK3 receptors in guinea-pig brain. *Regul Pept.* 2001;98(1-2):55-62.
99. Gobbi G, Cassano T, Radja F, Morgese MG, Cuomo V, Santarelli L, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism requires norepinephrine to increase serotonin function. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(5):328-38.
100. Kovacs KA, Steinmann M, Magistretti PJ, Halfon O, Cardinaux JR. C/EBP $\beta$  couples dopamine signalling to substance P precursor gene expression in striatal neurones. *J Neurochem.* 2006;98(5):1390-9.
101. Rameshwar P. Substance P: a regulatory neuropeptide for hematopoiesis and immune functions. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;85(2):129-33.
102. Bossaller C, Reither K, Hehlert-Friedrich C, Auch-Schweik W, Graf K, Grafe M, et al. In vivo measurement of endothelium-dependent vasodilation with substance P in man. *Herz.* 1992;17(5):284-90.
103. Palma C, Manzini S. Substance P induces secretion of immunomodulatory cytokines by human astrocytoma cells. *J Neuroimmunol.* 1998;81(1-2):127-37.
104. Derocq JM, Segui M, Blazy C, Emonds-Alt X, Le Fur G, Brelire JC, et al. Effect of substance P on cytokine production by human astrocytic cells and blood mononuclear cells: characterization of novel tachykinin receptor antagonists. *FEBS Lett.* 1996;399(3):321-5.
105. Fiebich BL, Schleicher S, Butcher RD, Craig A, Lieb K. The neuropeptide substance P activates p38 mitogen-activated protein kinase resulting in IL-6 expression independently from NF- $\kappa$ B. *J Immunol.* 2000;165(10):5606-11.
106. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2001;9(5):350-4.
107. Donkin JJ, Turner RJ, Hassan I, Vink R. Substance P in traumatic brain injury. *Prog Brain Res.* 2007;161:97-109.

108. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature*. 1996;384(6607):360-4.
109. Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids*. 2006;31(3):251-72.
110. Huston JP, Hasenohrl RU, Boix F, Gerhardt P, Schwarting RK. Sequence-specific effects of neurokinin substance P on memory, reinforcement, and brain dopamine activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(2-3):147-62.
111. Bonham AC. Neurotransmitters in the CNS control of breathing. *Respir Physiol*. 1995;101(3):219-30.
112. Zubrzycka M, Janecka A. Substance P: transmitter of nociception (Minireview). *Endocr Regul*. 2000;34(4):195-201.
113. Munoz M, Rosso M, Covenas R. The NK-1 receptor: a new target in cancer therapy. *Curr Drug Targets*. 2011;12(6):909-21.
114. Mistrova E, Kruzliak P, Chottova Dvorakova M. Role of substance P in the cardiovascular system. *Neuropeptides*. 2015.
115. Michaels LA, Ohene-Frempong K, Zhao H, Douglas SD. Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood*. 1998;92(9):3148-51.
116. Geraciotti TD, Jr., Carpenter LL, Owens MJ, Baker DG, Ekhtor NN, Horn PS, et al. Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):637-43.
117. Anichini M, Cesaretti S, Lepori M, Maddali Bonghi S, Maresca M, Zoppi M. Substance P in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64(1):18-21.
118. Douglas SD, Ho WZ, Gettes DR, Cnaan A, Zhao H, Leserman J, et al. Elevated substance P levels in HIV-infected men. *AIDS*. 2001;15(15):2043-5.
119. Jae K. O, James B., Seward A., and Tajik J. *The Echo Manual 3*. ed: Güven Kitabevi 2009.
120. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):133-48.
121. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(2):H792-9.
122. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007;116(22):2597-609.
123. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71-83.
124. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Torp HG, Skjaerpe T. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography*. 1999;16(4):321-9.
125. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(7):788-802.
126. Erken H. Parkinson Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçların Miyokart Fonksiyonları ve Kalp Kapakları Üzerine Etkisinin Ekokardiyografik Olarak İki Boyutlu Ekokardiyografi,Doku

Doppler ve Strain Görüntüleme Yöntemleri ile İncelenmesi [Uzmanlık tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2013.

127. Bohls LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1991;38(3):280-6.

128. Thomas G. Response to "non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography-from technical considerations to clinical applications". *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(8):1020.

129. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005;112(20):3149-56.

130. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11(11):1013-9.

131. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;104(10):1398-401.

132. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;102(1):87-91.

133. Russo C, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Circulation.* 2013;128(10):1105-11.

134. Thompson CS, Hakim AM. Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis. *Stroke.* 2009;40(5):e322-30.

135. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):2026-33.

136. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977;56(5):786-94.

137. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39 e14.

138. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395-402.

139. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579-88.

140. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009;373(9681):2125-35.

141. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ*. 2007;335(7618):497.
142. Khan MA, Deaton C, Rutter MK, Neyses L, Mamas MA. Incretins as a novel therapeutic strategy in patients with diabetes and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(2):141-8.
143. McMurray JJ PP, Bolli GB, Kozlovski P, Jhund P, Lewsey JD, Moeckel V, Lukashevich V, Kothny W, Krum H. Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes Trial (VIVID). *Eur J Heart Fail*. 2013;12.
144. Krum H. LV, Bolli G.B., Kozlovski P., Kothny W., Ponikowski P. No Significant Difference in Risk of Heart Failure Hospitalization with Vildagliptin in Diabetic Patients with Systolic Chronic Heart Failure: Vividd Study. American Diabetes Association 2014.
145. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76.
146. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
147. Oe H, Nakamura K, Kihara H, Shimada K, Fukuda S, Takagi T, et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:83.
148. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995;377(6549):530-2.
149. Kos K, Baker AR, Jernas M, Harte AL, Clapham JC, O'Hare JP, et al. DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):285-92.
150. Saraf R, Mahmood F, Amir R, Matyal R. Neuropeptide Y is an angiogenic factor in cardiovascular regeneration. *Eur J Pharmacol*. 2016;776:64-70.
151. Zhu P, Sun W, Zhang C, Song Z, Lin S. The role of neuropeptide Y in the pathophysiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;220:235-41.
152. Zhu X, Gillespie DG, Jackson EK. NPY1-36 and PYY1-36 activate cardiac fibroblasts: an effect enhanced by genetic hypertension and inhibition of dipeptidyl peptidase 4. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1528-42.
153. Jubair S, Li J, Dehlin HM, Manteufel EJ, Goldspink PH, Levick SP, et al. Substance P induces cardioprotection in ischemia-reperfusion via activation of AKT. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(4):H676-84.
154. Ng LL, Sandhu JK, Narayan H, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, et al. Pro-substance p for evaluation of risk in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1698-707.
155. Leal EC, Carvalho E, Tellechea A, Kafanas A, Tecilazich F, Kearney C, et al. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype. *Am J Pathol*. 2015;185(6):1638-48.
156. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1578-85.
157. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1301-9.

158. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167-205.
159. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanchev P, et al. Age- and sex-based reference limits and clinical correlates of myocardial strain and synchrony: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):692-9.



# EK ETİK KURUL

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kontrolsüz Tip 2 DM Tanılı Hastalarda Yeni Başlanacak DPP-4 İnhibitörlerinin Nöropeptid Düzeylerine ve Kardiyak Fonksiyonlarına Etkileri			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:02-74-15	Tarih: 09 Şubat 2015			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Mehmet MELLİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>M. Mellî</i>
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Yurdaydin</i>
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>M. Gürel</i>
Prof.Dr.Tanju ÖZCELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Tanju Özçelikay</i>
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Cem Atbaşoğlu</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Serdar Öztürk</i>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Serap Sivri</i>
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Zarife Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Banu Çakır</i>
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>A. Ruhi Soylu</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Derya Öztuna</i>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Selami Koçak Toprak</i>
Yrd.Doç.Dr.Nuket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Nuket Kutlay</i>
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Önder İlgili</i>
Mühübe SUTAY	İşletme	-	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Mühübe Sutay</i>

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ  
İmza:

*M. Mellî*



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kontrolsüz Tip 2 DM Tanılı Hastalarda Yeni Başlanacak DPP-4 İnhibitörlerinin Nöropeptid Düzeylerine ve Kardiyak Fonksiyonlarına Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Laboratuvar Araştırması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ  
İmza:

*M. Mellî*



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.